E. Jürgens
R. Kuhlen
M. Max
R. Rossaint

Beatmungsstrategie beim akuten Lungenversagen

Mechanical ventilation in ARDS

■ **Summary** Mechanical ventilation is a key component in the treatment of patients suffering from acute respiratory distress syndrome (ARDS). As the damage of the lung is not homogeneous, the ventilation has to be adapted to the respective properties of the lung.

The concept of lung-protective ventilation consists of the reduc-

tion of tidal volume, the application of PEEP (positive end expiratory pressure) and the permissive hypercapnia. By using this concept, exceeding distension and stressing shear forces of lung parenchyma can be avoided. It has been shown that the application of this concept results in a better outcome.

Spontaneous breathing causes a reduction of airway pressure and induces an alveolar recruitment by the movement of the diaphragm. Additionally there are therapeutic options like prone position and independent lung ventilation, which can be used to improve oxygenation.

■ Key words

Mechanical ventilation – acute respiratory failure

■ **Zusammenfassung** Die maschinelle Beatmung nimmt bei der Behandlung von Patienten mit einem ARDS (acute respiratory distress syndrome) eine Schlüsselstellung ein. Die maschinelle Beatmung ist ein wesentlicher Bestandteil der Therapie des ARDS (acute respiratory distress syndrome). Da die Schädigung der Lunge nicht homogen ist, muss man die Beatmung den jeweiligen

Eigenschaften des Lungenparenchyms anpassen. In den letzten Jahren wurde klar, dass die Beatmung selber ein Lungenversagen hervorrufen oder aggravieren kann.

Das Konzept der lungenprotektiven Beatmung besteht aus der Reduktion des Tidalvolumens, der Applikation von PEEP (positiver end-expiratorischer Druck) und der permissiven Hyperkapnie. Durch die Anwendung dieses Konzeptes kann eine übermäßige Überdehnung des Lungengewebes vermieden und der auf die Lunge einwirkende Scherstress minimiert werden. Der Erfolg dieses Konzeptes ließ sich eindeutig in einer Verbesserung des Outcome nachweisen.

Die Anwendung von Spontanatmung reduziert die Atemwegsdrücke und schafft ein alveoläres Recruitment durch die Zwerchfellbewegung. Weiterhin gibt es noch zusätzliche Therapieoptionen wie Bauchlagerung und seitengetrennte Beatmung, mit Hilfe derer die Oxygenierung noch weiter verbessert werden kann.

■ Schlüsselwörter

Maschinelle Beatmung – Akutes Lungenversagen

Eingegangen: 18. Mai 2001
Akzeptiert: 5. Juli 2001

Serie:
*Die Intensivtherapie
bei akutem Lungenversagen*
Herausgegeben von R. Kuhlen
und R. Rossaint, Aachen

E. Jürgens
Klinik für Anästhesiologie
der LMU München

Priv.-Doz. Dr. med. R. Kuhlen (✉)
M. Max · R. Rossaint
Klinik für Anästhesie
Med. Einrichtungen der RWTH Aachen
Pauwelstr. 30
52074 Aachen, Germany
E-Mail: ralf.kuhlen@post.rwth-aachen.de

Einleitung

Das Lungenversagen ist auch mehr als 30 Jahre nach der Erstbeschreibung des „adult respiratory distress syndrome“ (ARDS) (5) eines der wichtigsten Krankheitsbilder der Intensivmedizin. Der Begriff ARDS fasst einen Symptomenkomplex zusammen, welcher durch die „American-European Consensus Conference“ eindeutig definiert wurde (7). Bei dieser Definition werden die Schwere der Oxygenierungsstörung, der akute Beginn, das Röntgenthoraxbild und der pulmonalarterielle Wedgedruck als Kriterium zum Ausschluss einer Linksherzinsuffizienz verwendet. Dieses Krankheitsbild kann sich durch eine direkte Schädigung der Lunge (pulmonales ARDS) oder im Verlauf einer schweren Erkrankung als Organversagen der Lunge (extrapulmonales ARDS) sekundär entwickeln. Nicht immer sind eindeutige Auslöser festzustellen. Die Letalität des ARDS wird auch heute noch mit 40–70% angegeben, wobei neuere Arbeiten eine Tendenz zur Abnahme der hohen Letalität zeigen, was man vermutlich auf eine verbesserte Therapie dieses Krankheitsbildes und Fortschritte der allgemeinen Intensivtherapie zurückführen kann (1).

Kennzeichnend für das Lungenversagen ist die Einschränkung der pulmonalen Gasaustauschfläche mit der Folge einer schweren Gasaustauschstörung und Einschränkungen der Atemmechanik. Da der intrapulmonale Rechts-Links-Shunt aufgrund einer ausgeprägten Atelektasenbildung die wesentliche pathophysiologische Komponente der Gasaustauschstörung ist, führt auch eine Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration nicht zu einer adäquaten Verbesserung der Oxygenierung. Deswegen besteht eine wesentliche Therapiemaßnahme zur Aufrechterhaltung der pulmonalen Funktion in der Stabilisierung und Rekrutierung einer ausreichenden Gasaustauschfläche durch die maschinelle Beatmung. Allerdings sind gerade mit der Anwendung eines positiven Beatmungsdrucks mögliche Risiken und Nebenwirkungen verbunden, die mit den Begriffen Baro- und Volutrauma beschrieben werden, vor allem wenn hohe Atemwegsdrücke und Tidalvolumina Verwendung finden. Diese beatmungsassoziierte Lungenschädigung kann leicht in einen Circulus vitiosus münden, da die Schwere der Gasaustauschstörung eine aggressive Beatmung erfordert, welche ihrerseits zu einem Fortschreiten des Lungenschadens beitragen kann. So ist mit der zunehmenden Kenntnis dieser Zusammenhänge eine lungenprotektive Beatmung in den letzten Jahren immer mehr in den Mittelpunkt der Beatmungsstrategie beim ARDS gerückt. Im Rahmen dieses Artikels sollen die unterschiedlichen Aspekte einer aktuellen Beatmungsstrategie sowie die verschiedenen hierbei verwendeten Beatmungsverfahren dargestellt werden.

Beatmung und beatmungsassoziierter Lungenschaden

Zu Beginn der maschinellen Ventilation von Patienten mit ARDS war man der Überzeugung, dass große Tidalvolumina von 10–15 ml/kg optimal seien (6, 43). Grundlage dieses Vorgehens war die Überlegung, die Lunge zu blähen. Dadurch sollte der Bildung von Atelektasen entgegengewirkt und die Oxygenierung verbessert werden.

In der Folgezeit mehrten sich jedoch die Hinweise, dass dieses traditionelle Beatmungskonzept die Lunge schädigen kann. Dabei sind hohe Atemzugvolumina und hohe Atemwegsdrücke als Hauptfaktoren zu nennen. In tierexperimentellen Untersuchungen wurden die negativen Effekte der maschinellen Beatmung im Sinne eines Baro- und Volutraumas eindrucksvoll gezeigt. Als Effekte der Beatmung konnte man eine erhöhte alveolo-kapilläre Permeabilität mit Ödembildung, Rupturen der alveolokapillären Feinstruktur mit konsekutiver Fibrosierung und entsprechender Abnahme der Lungenvolumina, sowie Inflammation und Destruktion der histopathologischen Lungenstruktur nachweisen (3, 13, 26, 29) (Abb. 1). Nach einer Beatmung mit großen Tidalvolumina konnte bereits in einem Zeitraum von 2–35 Stunden eine Abnahme von PaO_2 , funktioneller Residualkapazität und Compliance nachgewiesen werden. Neben diesen lungenschädigenden Effekten der Beatmung mehrten sich in der letzten Zeit die Hinweise, dass die Beatmung auch einen proinflammatorischen Einfluss haben kann, welcher im Verlauf eines ARDS eine wesentliche Rolle spielen kann.

Modifiziert nach Kolobow et al. (1987) Am Rev Respir Dis; 135: 312

Abb. 1 Die Effekte der Beatmung mit hohem Atemwegsdruck und Tidalvolumen

Beatmung und systemische inflammatorische Reaktion

Während nur wenige Patienten mit ARDS an einer therapierefraktären Gasaustauschstörung versterben, ist die Entwicklung eines Multiorganversagens (MOV) auf dem Boden einer systemischen inflammatorischen Reaktion (SIRS) mit letztlich fatalem Ausgang die häufigste Todesursache bei diesen Patienten (22). Bei der maschinellen Beatmung können durch massive Scherkräfte intrapulmonal Zytokine freigesetzt werden, welche ihrerseits bei der Entstehung des Multiorganversagens eine entscheidende Rolle spielen können (12, 36). Diese Zytokinausschüttung kann durch eine Modifikation der Beatmung, welche eine Überdehnung verhindert, minimiert werden.

In einer Untersuchung über die Auswirkungen der Höhe des Tidalvolumens auf verschiedene Parameter, wurden in der Gruppe der protektiven Beatmung deutlich geringere Zytokinlevel gefunden als in der konventionell beatmeten Gruppe (36). Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Mediatorsysteme durch die Überdehnung der alveolären Einheiten stimuliert werden, was durch die Anwendung von PEEP und die Wahl kleiner Tidalvolumina verhindert werden kann.

Ein Erklärungsansatz für diese Beobachtungen ist das sogenannte Kompartimentierungskonzept. Im gesunden Organismus bleibt eine Entzündungsreaktion auf das betroffene Organsystem begrenzt. Beim ARDS hingegen konnte gezeigt werden, dass diese strenge Trennung der Kompartimente aufgrund von Kapillarlecks nicht mehr aufrecht zu erhalten ist. Somit können Entzündungsmediatoren von der Lunge in den gesamten Organismus und umgekehrt gelangen, was ursächlich für das Entstehen eines Multiorganversagens ist (21). Dieser Übertritt von Mediatoren von einem Kompartiment in ein anderes scheint nur bei einer bereits bestehenden Lungenschädigung aufzutreten, da er an gesunden Lungen nicht nachvollzogen werden konnte (47).

Durch eine Modifikation des Beatmungsregimes, welche den Scherstress und damit die Zytokinfreisetzung minimiert, kann die Letalität gesenkt werden (2, 4, 36).

Konzept der lungenprotektiven Beatmung

Bei diesem Konzept werden verschiedene Parameter der Beatmung modifiziert, um den mechanischen Stress der Lunge so gering wie möglich zu halten, indem die Beatmungsdrücke und -volumina limitiert werden, obwohl hierdurch unter Umständen keine

Normalisierung der Blutgase erreicht werden kann (40, 41).

■ PEEP

Durch den wiederholten Kollaps von Alveolen in der Expiration und der Wiedereröffnung in der folgenden Inspiration kann es zu einer Schädigung des Lungengewebes kommen, welche eine Entzündungsreaktion hervorrufen kann. Mit Hilfe eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) werden die Alveolen offen gehalten, was den intrapulmonalen Shunt reduziert und die Oxygenierung verbessert (27) (Abb. 2).

Die genaue Einstellung des PEEP ist bei jedem Patienten individuell und im Verlauf variabel. Idealerweise sollte diese an Hand von Druck-Volumen-Kurven vorgenommen werden und im klinischen Verlauf immer wieder angepasst werden (Abb. 3). Bei der statischen Druck-Volumen-Kurve sind im Idealfall zwei Umschlagspunkte zu erkennen. Man erkennt einen unteren (lower inflection point = LIP) und einen oberen (upper inflection point = UIP) Um-

Abb. 2 Alveolares Recruitment

Abb. 3 Einstellung der Beatmung mittels Druck-Volumen-Kurven

schlagspunkt. Im Bereich zwischen diesen beiden Inflektionspunkten, wo die Lungendehnungskurve annähernd linear und maximal steil ist, sollte die Beatmung stattfinden. Der PEEP sollte oberhalb des LIP gewählt werden, unter der Vorstellung, dass an diesem Punkt die Lunge optimal vorgedehnt ist und expiratorisch nicht kollabiert. Die obere Druckgrenze sollte unterhalb des UIP liegen, um eine Überdehnung des Lungengewebes zu verhindern. Die Umsetzung dieses Vorgehens ist in der Praxis allerdings nicht optimal zu realisieren, da es noch keine standardisierten Verfahren zur Erstellung solcher Kurven für die klinische Routine gibt.

Ein alternatives Konzept zur Einstellung des PEEP ist die Adjustierung an Hand der Oxygenierung (43). In einer 1975 publizierten Studie wurde nachgewiesen, dass der PEEP, welcher die optimale Oxygenierung erzeugte, einher ging mit der niedrigsten Totraumventilation und der höchsten statischen Compliance.

Ein weiteres Problem bei diesem Vorgehen ist die Tatsache, dass die Lunge beim Krankheitsbild des ARDS nicht homogen geschädigt ist (17). So können im CT drei unterschiedliche Bereiche in der geschädigten Lunge unterschieden werden. Diese Beobachtungen fasste Gattinoni unter dem Begriff der „baby lung“ zusammen. Dieses Modell unterteilt die Lunge des ARDS-Patienten in drei Zonen: Zone H (healthy) beschreibt gesunde Areale der Lunge mit normaler Compliance, funktioneller Residualkapazität und Ventilations-/Perfusionsverhältnis. In der Zone R (recrutable) befinden sich potentiell für den Gasaustausch rekrutierbare Areale, welche durch die Anwendung von PEEP oder durch geeignete Atemzugvolumina eröffnet werden und dann am Gasaus-

tausch teilnehmen können. In der Zone D (diseased) befindet sich geschädigtes Lungenparenchym, in dem kein Gasaustausch möglich ist und nur noch Perfusion stattfindet (Shuntareale).

Klinische Erfahrungen zeigen, dass unter Anwendung eines Inspirations-/Expirationsverhältnisses von 1:1 selbst bei schweren Verlaufsformen des ARDS nur selten PEEP-Werte von mehr als 20–25 cm H₂O im Hinblick auf eine Verbesserung des Gasaustausches effektiv sind.

■ Wahl des Tidalvolumens

Der genauen Definition des geeigneten Tidalvolumens für die ARDS-Lunge wurde in der letzten Zeit vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt. Im Rahmen von prospektiv randomisierten, kontrollierten Studien wurden unterschiedliche Tidalvolumina miteinander verglichen (Tabelle 1). Die Arbeitsgruppe von Amato konnte zum ersten Mal den positiven Effekt des reduzierten Tidalvolumens auf die Letalität zeigen. In dieser Studie wurde ein Tidalvolumen von 6 ml·kg⁻¹ mit einem von 12 ml·kg⁻¹ verglichen (4). Stewart und Mitarbeiter fanden hingegen für die Dauer des Krankenhausaufenthalts keine Unterschiede in der Morbidität und Letalität zwischen zwei Gruppen von Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines akuten Lungenversagens (lungenprotektive Beatmung mit V_T von ~7 ml·kg⁻¹ vs konventionelle Beatmung mit V_T von ~11 ml·kg⁻¹) (42). In dieser Studie lagen V_T, inspiratorischer Spitzendruck und Atemwegsplateaudruck in der Gruppe der druck- und volumenlimitiert beatmeten Patienten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Tab. 1

Studie	Beatmung	n	Tidalvolumen (VT) (ml/kg)	Inspiratorischer Druck (cm H ₂ O)	PaCO ₂ (mmHg)	PEEP angepasst an	APACHE II Score	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)
Amato M.B. et al. 1998 (4) (Amato, Barbas, et al. 1998 ID: 463)	Conventional Protective	24	12		35–38	FiO ₂ + PaO ₂	27 ± 6	134 ± 67
		29	<6	<40	<80	LIP	28 ± 7	112 ± 51
Stewart T.E. et al. 1998 (42)	Conventional Protective	60	10–15	≤50	(35–45)	FiO ₂ + PaO ₂	21,5 ± 9,5	145 ± 72
		60	≤8	≤30	(35–45)	FiO ₂ + PaO ₂	22,4 ± 7,3	123 ± 47
Brochard L. et al. 1998 (10)	Conventional Protective	58	10–5	<60	38–42	PaO ₂ /FiO ₂	17 ± 8	155 ± 68
		58	>6 <10	≤25		PaO ₂ /FiO ₂	18 ± 7	144 ± 61
Brower R.G. et al. 1999	Conventional Protective	26	10–12	≤45–55	(30–45)	FiO ₂ + PaO ₂		150 ± 69
		26	5–8	≤30	(30–45)	FiO ₂ + PaO ₂		129 ± 51
NHLBI-Trial	Conventional	800	12	33 ± 9	35 ± 8	FiO ₂ + PaO ₂	APACHE III: 84 ± 28	176 ± 76
2000 (2)	Protective		6	25 ± 7	40 ± 10	FiO ₂ + PaO ₂	APACHE III: 81 ± 28	158 ± 73

Allerdings konnten aufgrund des ausgewählten Patientenkollektivs selbst bei mittleren V_T von $11 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ in der Kontrollgruppe relativ unproblematische inspiratorische Spitzendrücke $<30 \text{ cm H}_2\text{O}$ erreicht werden. Ähnliches ist für eine prospektiv randomisierte kontrollierte Studie von Brochard et al. zu konstatieren, in der ebenfalls kein Unterschied hinsichtlich Beatmungsdauer und Überleben beim Vergleich protektiver Beatmung mit einem Tidalvolumen von $6\text{--}10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ versus konventioneller Beatmung mit einem Tidalvolumen von $10\text{--}15 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ beobachtet wurde (10).

Neben der Schwere der Erkrankung im untersuchten Patientenkollektiv, den Unterschieden zwischen V_T von $\sim 6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ und $\sim 7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ in den protektiven Beatmungsgruppen und V_T von $\sim 11 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ und $\sim 12 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ in den Kontrollgruppen unterschieden sich die Studien, die Stewart et al. sowie Brochard et al. veröffentlichten, von der von Amato et al. publizierten Arbeit in der Höhe des applizierten PEEP in der lungenprotektiven Beatmungsgruppe. Amato und Mitarbeiter stellten nämlich in der lungenprotektiven Beatmungsgruppe den PEEP anhand einer Erhebung der Druck-Volumen-Beziehung ein und erzielten hiermit wesentlich höhere PEEP-Level als in allen anderen Studien. Dies könnte bedeuten, dass nicht nur zu hohe Beatmungsdrücke und -volumina zu einem beatmungsassoziierten Lungenschaden führen, sondern auch zu geringe endexpiratorische Lungenvolumina bzw. wiederholtes Kollabieren und Blähen. Durch den wiederholten Kollaps von Lungenbereichen in der Expiration und die Wiedereröffnung in der folgenden Inspirationsphase können enorme Scherkräfte auf diese Bezirke wirken, die zu einer Schädigung der Ultrastruktur des Lungengewebes und damit einer weiteren funktionellen Beeinträchtigung des Organs führen und eventuell die Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren triggern (43). Ob die alleinige Optimierung des PEEP anhand einer Druck-Volumen-Kurve oder aber die Kombination mit druck- und volumenreduzierter Beatmung einen lungenprotektiven Effekt ausüben, bleibt abzuklären, auch wenn von den Autoren die Kombination für sinnvoll erachtet und auch praktiziert wird.

Zur Klärung der Frage, welches Tidalvolumen beim ARDS optimal ist, konzipierte das amerikanische ARDS-Network eine kontrollierte, randomisierte, multizentrische Studie, in der ein Tidalvolumen von $6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ mit einem von $12 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ verglichen wurde, wobei das standardisierte body weight, berechnet nach folgender Formel: Frauen $45+0,91$ (Größe (cm) $-152,4$) und Männer $50+0,91$ (Größe (cm) $-152,4$), zugrunde gelegt wurde (2). Die Tidalvolumina durften nach der ersten Grundeinstellung nur bei Überschreitung festgelegter Spitzendrücke nach einem festgelegten Schema angepasst werden. Um einen vorgegeben

modifiziert nach The ARDS Network; NEJM 325: 1371-2 (1991)

Abb. 4 Vergleich von konventioneller und lungenprotektiver Beatmung. Die Abbildung zeigt die $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werte von insgesamt 861 Patienten, die in dieser randomisierten, kontrollierten Studie über hohes (12 ml/kg) versus niedriges (6 ml/kg) Tidalvolumen (V_T) beim akuten Lungenversagen untersucht wurden. Auch wenn beim niedrigen V_T während der ersten Behandlungstage eine signifikant schlechtere Oxygenierung resultierte, war in dieser Gruppe die Mortalität um 25% reduziert (siehe Text)

arteriellen Sauerstoffpartialdruck zu erzielen, waren bestimmte Kombinationen aus PEEP und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration zugelassen. Dabei fällt auf, dass bei den Patienten mit niedrigem Tidalvolumen am 1. und am 3. Tag der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient geringer und der PEEP höher war, während am 7. Behandlungstag diese Parameter signifikant besser waren als in der Gruppe mit traditionellem Tidalvolumen (Abb. 4). Diese Parameter zeigen, dass eine reine Orientierung an der aktuellen Oxygenierung nicht ausschlaggebend sein darf. Trotz anfänglich schlechterer Blutgaswerte war aber in der Gruppe der niedrigen Tidalvolumina der endgültige Behandlungserfolg mit einer Reduktion der Letalität von 25% beeindruckend. In der protektiv beatmeten Gruppe waren mehr Patienten am 28. Behandlungstag von der Beatmung entwöhnt und die Anzahl der Tage ohne zusätzliches Organversagen geringer. Die Anzahl der beatmungsfreien Tage in der protektiv beatmeten Gruppe war deutlich höher und die Anzahl zusätzlicher Organversagen geringer. Diese Ergebnisse zeigen somit eindeutig den Vorteil der Anwendung niedriger Tidalvolumina.

■ Drucklimitierte Beatmung

Bei der Lunge des ARDS-Patienten kann man Anteile mit schneller und langsamer Zeitkonstante unterscheiden. Die Anteile mit schneller Zeitkonstante stehen dem Gasaustausch direkt zur Verfügung, während die langsamen Anteile erst nach einiger Zeit eröffnet werden. Bei der Auswahl des geeigneten Beatmungsverfahrens sollten diese pathophysiologischen

Überlegungen berücksichtigt werden. Druckkontrollierte und drucklimitierte Verfahren mit einem dezerlierenden Flow geben diesen Anteilen mit langsamer Zeitkonstante die Gelegenheit, sich zu eröffnen, ohne dass die bereits eröffneten Anteile der Lunge überdehnt werden. Dieses optimierte Recruitment bewirkt eine Verbesserung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses (45). Andererseits konnte bisher nicht gezeigt werden, dass die Auswahl eines bestimmten Beatmungsmodus einen Einfluss auf die Letalität hat (14). Das legt die Vermutung nahe, dass nicht der Beatmungsmodus an sich, sondern eher die Begrenzung der oberen Atemwegsdrücke und des Tidalvolumens für die positiven Effekte auf den Gasaustausch verantwortlich ist.

■ Permissive Hyperkapnie

Ein Teil des Konzeptes der lungenprotektiven Beatmung ist es, einen Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (PaCO_2) zu Gunsten einer schonenderen Beatmung zu akzeptieren. Diesen Aspekt beschreibt der Begriff der „permissive Hyperkapnie“. Der Anstieg des PaCO_2 hat umfangreiche Wirkungen auf verschiedene Organsysteme. Diese Wirkungen sind allerdings eher bei abrupten Änderungen oder Schwankungen dieser Parameter zu beobachten und werden bei langsamen Änderungen durch verschiedenste Kompensationsmechanismen ausgeglichen. An der Zelle bewirkt die Hyperkapnie jedoch eine Reduktion der Aktivität kontraktile Elemente (32) und eine Umstellung der Energiegewinnung (48). Durch die Änderung des pH-Wertes unter der Hyperkapnie kommt es zu einer Erleichterung der zellulären Sauerstoffaufnahme, wobei die pulmonale Sauerstoffaufnahme davon unbeeinflusst bleibt. Weitere negative Effekte sind beispielsweise eine Beeinträchtigung der kardialen Funktion und eine Zunahme des intrazerebralen Blutflusses.

Zur klinischen Anwendung gibt es bislang noch keine allgemein anerkannten Richtlinien. Eine Korrektur des pH wird ab Werten von $\leq 7,15$ oder beim Auftreten entsprechender Nebenwirkungen der Hyperkapnie empfohlen (15). Hierfür wird Bicarbonat verwendet, welches durch die Reaktion mit H^+ -Ionen jedoch sekundär zu einem weiteren Anstieg des PaCO_2 führen kann.

Die Anwendung der permissiven Hyperkapnie im Rahmen des Konzeptes der lungenprotektiven Beatmung mit kleinen Atemzugvolumina geht mit einer Senkung der Letalität einher (23). Allerdings ist zur Zeit nicht geklärt, ob das Konzept der permissiven Hyperkapnie verzichtbar ist, wenn man sich für eine Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen und hoher Atemfrequenz entscheidet. Immerhin betrug der

mittlere PaCO_2 in der ARDS-Network-Studie in der protektiv beatmeten Gruppe nur 43 ± 12 mmHg am 3. Beatmungstag bei einer Atemfrequenz von 30 min^{-1} .

Mit der Tolerierung unphysiologischer PaCO_2 -Werte hat man aber die Möglichkeit, ein Beatmungsregime mit normaler oder nur mäßig erhöhter Atemfrequenz zu wählen, welches die durch die mechanische Ventilation mit hohem Tidalvolumen hervorgerufenen Schäden zu minimieren hilft.

Anwendung von Spontanatmungsverfahren

Ein weiteres Konzept zur Beatmung von ARDS-Patienten ist die Anwendung von Spontanatmungsverfahren. Während diese Beatmungsmodi zunächst nur für die Entwöhnung von der Beatmung eingesetzt wurden, nutzt man die Spontanatmung nun bereits in der frühen Phase des ARDS. Da der Patient einen Teil der Atemarbeit selbst leistet, können die applizierten positiven Atemwegsdrücke gesenkt werden. Durch die Senkung des intrathorakalen Druckes kann der venöse Rückstrom verbessert werden, die Patienten benötigen weniger Analgosedierung und können zu einem früheren Zeitpunkt mobilisiert werden.

Ein weiterer Aspekt der Spontanatmung ist die Zwerchfellbeweglichkeit. Es konnte gezeigt werden, dass durch die erhaltene Zwerchfellaktivität die Atelektasenbildung in den abhängigen Lungenpartien reduziert und kollabierte Alveolen wiedereröffnet werden können. Durch diese erhaltene Spontanatmung kann der Gasaustausch verbessert werden, auch wenn der Recruitment-Effekt erst nach einigen Stunden einsetzt (45). Dass auch ein sehr geringer Anteil der Spontanatmung das Ventilation-Perfusionsverhältnis verbessert, wurde in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt. Bei Hunden mit einem ölsäure-induzierten Lungenschaden führte eine Spontanatemaktivität von lediglich 10% der Gesamtventilation dazu, dass die V_A/Q -Verteilung in der Lunge klar zu Gunsten von Arealen mit normalem V_A/Q verlagert wurde (35). In einer klinischen Studie an ARDS-Patienten konnten diese Ergebnisse bestätigt werden (25). Hier führte eine erhaltene Spontanatmung von lediglich 70–150 ml pro Atemzug während BIPAP bei sonst unveränderter Respiratoreinstellung zu einer Verbesserung der Oxygenierung aufgrund einer Abnahme der intrapulmonalen Shuntperfusion. Zusätzlich wurde eine erhöhte CO_2 -Elimination durch eine Abnahme der Totraumventilation beobachtet.

Der spontanatmende Patient benötigt deutlich weniger Analgosedierung und gar keine Muskelrelaxa-

tion. Der Patient sollte schmerz- und angstfrei sein, damit er pflegerische und therapeutische Maßnahmen gut toleriert. Die neurologische Beurteilbarkeit ist unter diesen Voraussetzungen deutlich vereinfacht. Durch den Verzicht auf die Relaxierung ist die Häufigkeit neuro-muskulärer Dysfunktion deutlich geringer (11).

Obwohl die pathophysiologischen Überlegungen dieses Konzeptes überzeugend sind, stehen klinische Studien, die eine Senkung der Letalität, Beatmungsdauer oder beatmungsassoziierter Komplikationen nachweisen, noch aus.

In der frühen Phase der Spontanatmung sind Beatmungsmodi wie BIPAP (biphasic positive airway pressure) und APRV (airway pressure release ventilation) für Patienten mit einem geringen Anteil der Spontanatmung besonders geeignet. Kennzeichnend für diese Verfahren ist ein zeitgesteuerter Wechsel zwischen zwei CPAP-Niveaus, wobei auf beiden eine zusätzliche Spontanatmung möglich ist. Bei der Verwendung dieser Beatmungsmodi ist eine Mindestventilation gewährleistet, welche durch einen Eigenanteil des Patienten augmentiert wird.

Zu einem späteren Zeitpunkt kann man auf andere Spontanatmungsverfahren wechseln. Hier stehen in der klinischen Routine verschiedene Beatmungsmodi zur Verfügung, welche die zusätzliche Atemarbeit durch Beatmungssystem und endotrachealen Tubus in unterschiedlicher Art und Weise kompensieren. Man kann jeden Atemzug mit einem vorgegebenen Druck unterstützen (PSV = Pressure Support Ventilation), nur die zusätzliche Atemarbeit kompensieren (ATC = Automatic Tube Compensation) oder die maschinelle Unterstützung proportional zur Atemanstrengung des Patienten steigern (PAV = Proportional Assist Ventilation). Der theoretische Hintergrund für die Entwicklung von PAV begründet sich dadurch, dass eine gestörte Übertragung von Atembemühungen in tatsächliche Ventilation als wesentliches Charakteristikum der respiratorischen Insuffizienz angesehen wird. Bei diesem Beatmungsmodus wird nun der applizierte Atemwegsdruck proportional zum Atemantrieb gesteigert. In diesem Sinne ist PAV als zusätzliche Atempumpe zu verstehen, welche einen einstellbaren Anteil der Atemarbeit für jeden Atemantrieb übernimmt (49). Im Gegensatz zur Unterstützung der Ventilation mit PSV wird allerdings bei BIPAP und APRV die Oxygenierung verbessert, was ein wesentliches Ziel beim ARDS-Patienten darstellt.

Insgesamt gesehen gibt es viele Möglichkeiten auch zur Kombination dieser verschiedenen Beatmungsmodi. Ein eindeutiger Vorteil eines bestimmten Beatmungsverfahrens hinsichtlich Entwöhnungszeit oder Outcome ließ sich bisher in klinischen Studien allerdings noch nicht nachweisen.

Das Open-Lung-Konzept

Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist das „Open-Lung-Konzept“. Das Ziel dieser Therapie ist die Stabilisierung des expiratorischen Lungenvolumens. Das hohe Shuntvolumen in der Lunge des ARDS-Patienten ermöglicht keine adäquate Oxygenierung des Blutes. Durch die Anwendung von hohen Beatmungsdrücken zum Eröffnen bisher verschlossener Lungenareale und das anschließende Offenhalten dieser Alveolen durch PEEP kann der Gasaustausch mitunter deutlich verbessert werden. Ein weiteres Ziel dieses Therapieregimes ist die Erhaltung des alveolären Surfactant-Systems, welches durch den ständigen Wechsel von Kollaps und Wiedereröffnung geschädigt wird (8, 9).

Um der inhomogenen Gewebestruktur der ARDS-Lunge gerecht zu werden, beschränkt man sich bei diesem Verfahren nicht auf die statische Einstellung eines externen PEEP-Wertes. Durch Verkürzung der Expirationszeit generiert man in den unterschiedlichen Bezirken der Lunge einen Auto-PEEP, so dass die Ventilation der dehnbaren Areale zu Gunsten der steiferen Areale, welche durch dieses Procedere eröffnet wurden, verlagert wird. Im Folgenden wird der Atemwegsspitzenruck bis zum Erreichen eines kritischen Eröffnungsdruckes gesteigert. Durch dieses Vorgehen werden Alveolen eröffnet und können am Gasaustausch teilnehmen, was in einer Verbesserung der Blutgasanalyse ablesen lässt. Als nächster Schritt wird der Atemwegsdruck langsam wieder gesenkt, bis sich die arterielle Sauerstoffspannung wieder verschlechtert. Etwas oberhalb dieses Druckwertes befindet sich dann der für diese Lunge optimale Druckwert (28).

Der Stellenwert dieser Methode im klinischen Alltag und die Auswirkungen auf die Letalität muss noch in klinischen Studien bewiesen werden. Das Rekrutierungsmanöver sollte bei hämodynamisch instabilen Patienten nicht durchgeführt werden. Bei COPD-Patienten besteht eine hohe Pneumothoraxgefahr durch das Platzen von Emphysemlasen. Bei einem einseitig betonten ARDS kommt es auf der Seite mit der besseren Compliance zu einer Hyperinflation. Generell sollte dieses Verfahren nicht unkritisch angewendet werden, da bislang noch keine Daten über die genauen Effekte an der Lunge vorliegen.

Seitengetrennte Beatmung

Die Indikation zu dieser Beatmungsform ist die einseitige oder einseitig betonte Lungenschädigung. Hierbei verteilt sich während der konventionellen Beatmung die Tidalvolumen entsprechend der Com-

pliance überwiegend in die gesündere Lunge. Durch die hieraus resultierende Überdehnung werden hier die Lungenkappillaren komprimiert, was eine Umverteilung des Blutflusses zur kränkeren Lunge zur Folge hat. Hierdurch resultiert wiederum eine Verschlechterung der Oxygenierung und eine Zunahme des Rechts-Links-Shunts. Mit Hilfe einer seitengetrennten Beatmung hat man nun die Möglichkeit, für jede Lunge separat das Tidalvolumen, den inspiratorischen Spitzendruck und den PEEP optimal einzustellen. Limitierend für dieses Verfahren ist allerdings die Tatsache, dass es technisch aufwendiger und neben Lageveränderungen Druckschäden des Bronchialbaums drohen. Die Anwendung ist daher zumeist zeitlich begrenzt.

Lagerungstherapie

In der ARDS-Lunge kommt es aufgrund des intra-alveolären Ödems zur Atelektasenbildung, welche vorwiegend in den abhängigen Lungenabschnitten zu finden sind (18, 19, 31). Bei der Umlagerung auf den Bauch kommt es zu einem Recruitment zuvor atelektatischer Lungenbezirke und zu einer Verbesserung der Ventilation, was einer Verbesserung der Oxygenierung zu Folge hat (24, 33). In den klinischen Studien zu diesem Verfahren wurde allerdings immer beobachtet, dass die Verbesserung der Oxygenierung vor allem ein temporärer Effekt ist, da die Rückenlagerung nicht langfristig aufrechterhalten wird.

Ist die Schädigung der Lunge eher unilateral ausgeprägt, ist es nachweislich von Vorteil, den Patienten auf die gesunde Seite zu lagern, um das Ventilations-Perfusionsverhältnis zu optimieren (16).

Inhalation von Stickstoffmonoxid (NO)

Bei Patienten mit ARDS entwickelt sich auf dem Boden der hypoxischen Vasokonstriktion und kleinerer thrombembischer Gefäßverschlüsse häufig eine pulmonale Hypertonie. Mit der inhalativen Applikation von NO besteht die Möglichkeit zur selektiv pulmonalen Vasodilatation ohne systemische Wirkung. Die Anwendung dieses Verfahrens führt bei etwa 60% der Patienten zu einer Verbesserung des Ventilati-

ons/Perfusionsverhältnisses, was sich in einer verbesserten arteriellen Oxygenierung widerspiegelt. (20, 38, 39). Erstaunlicherweise zeigte sich bei klinischen Studien allerdings, dass der Effekt des inhalativen NO nur in den ersten Behandlungstagen nachzuweisen war (46). Eine Auswirkung des inhalativen NO auf die Letalität konnte in großen multizentrischen Studien allerdings bisher nicht nachgewiesen werden (30, 46). Ein neues Therapiekonzept versucht die Kombination von inhalativem NO mit Almitrine. Diese Substanz verstärkt die hypoxische Vasokonstriktion und verbessert in Kombination mit NO das Ventilations-/Perfusionsverhältnis. Auch diese Kombinationstherapie ist zur Zeit nur experimenteller Natur und muss in klinischen Studien noch im Hinblick auf Langzeitwirkung und Effektivität überprüft werden. Zum jetzigen Zeitpunkt gehört die NO-Therapie nicht zum klinischen Standardmanagement.

Zusammenfassung

Die Beatmungstherapie ist der wesentliche Bestandteil der Therapie beim ARDS. Da die Schädigung der Lungenareale nicht homogen ist, muss das Beatmungsregime differenziert an die individuelle Beschaffenheit der Lunge angepasst werden, was man mit dem Konzept der lungenprotektiven Beatmung erreichen kann. Dieses Konzept setzt sich aus der Reduktion des Tidalvolumens bei gleichzeitiger Erhöhung des PEEP zusammen. Der bei diesem Konzept oftmals nicht zu vermeidende Anstieg der CO_2 wird toleriert. Durch dieses Beatmungskonzept kann der Scherstress für die Lunge minimiert werden, was die inflammatorische Reaktion der Lunge minimiert, wodurch das Outcome verbessert werden kann. Durch den Erhalt eines Anteils der Spontanatmung hat man ebenfalls die Möglichkeit die Atemwegsdrücke zu minimieren. Ein zusätzlicher Effekt der Spontanatmung ist das alveoläre Recruitment durch die erhaltene Zwerchfellbeweglichkeit. Die Beatmung in Bauchlage und die inhalative Anwendung von NO ermöglichen bei manchen Patienten eine Verbesserung der Oxygenierung, wodurch die Invasivität der weiteren Maßnahmen oftmals reduziert werden kann. Eine Verbesserung des Outcome durch diese Therapieoptionen konnte bisher allerdings jedoch nicht nachgewiesen werden.

Literatur

1. Abel SJC, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW (1998) Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 53:292–294
2. 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
3. Amato M, Barbas C, Medeiros D, Deheinzelin D, Kairalla RA, Carvalho CRR (1993) Improved lung mechanics and oxygenation achieved through a new approach to mechanical ventilation in ARDS: the importance of reducing the “mechanical stress” on the lung. *Am Rev Respir Dis* 147:A890
4. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM (1998) Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347–354
5. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* II:319–323
6. Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB (1963) Impaired oxygenation in surgical patients during general anaesthesia with controlled ventilation: a concept of atelectasis. *N Engl J Med* 269:991–996
7. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Charlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R and the Consensus Committee (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
8. Böhm S, Lachmann B (1997) Respiratorische Therapiemaßnahmen. In: Lasch HG, Lenz K, Seeger W (eds) *Lehrbuch der internistischen Intensivtherapie*, 3rd edn. Schattauer, Stuttgart New York S 35–85
9. Böhm S, Vasquez de Anda GF, Lachmann B (1998) “The open lung concept”. In: Vincent JL (ed) *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin Heidelberg New York S 430–440
10. Brochard L, Roudot TF, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez ME, Clementi E, Manchebo J, Factor P, Matamis D (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multi-center Trial Group on tidal volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1831–1838
11. Burchardi H (1996) New strategies in mechanical ventilation for acute lung injury. *Eur Respir J* 9:1063–1072
12. Chiomello D, Pristine G, Slutsky AS (1999) Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 160:109–116
13. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G (1988) High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and high positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 137:1159–1164
14. Esteban A, Alia I, Gordo F, Pablo R, Suarez J, Gonzalez G, Blanco J (2000) Prospective randomised trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. *Chest* 117:1690–1696
15. Feihl F, Perret C (1994) Permissive Hypercapnia – How permissive should we be. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1722–1737
16. Fishmann A (1981) Down with the good lung. *N Engl J Med* 304(9): 537–538
17. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Rossi G, Fumagalli R, Marcolin R, Mascheroni D, Torresin A (1988) Relationship between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anaesthesiology* 69:824–832
18. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D’Andrea L, Mascheroni D (1991) Body positive changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anaesthesiology* 74: 15–23
19. Gattinoni L, Pesenti A (1998) Relationship between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anaesthesiology* 69:824–832
20. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Falke K (1993) Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 23:499–502
21. Haitsma JJ, Uhlig S, Göggel R, Verbrugge SJ, Lachmann U, Lachmann B (2000) Ventilator-induced lung injury leads to loss of alveolar and systemic compartmentalization and tumour necrosis factor- α . *Intensive Care Med* 26:1515–1522
22. Herring M, Vincent JL (1997) Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? *Eur Respir J* 10:1297–1300
23. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R (1990) Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 16:372–377
24. Hörmann C, Benzer H, Baum M, Wicke K, Putensen C, Putz G (1994) The prone position in ARDS. A successful therapeutic strategy. *Anaesthetist* 43:454–462
25. Hörmann C, Baum M, Putensen C, Kleinsasser A, Benzer H (1997) Effects of spontaneous breathing with BIPAP on pulmonary gas exchange in patients with ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 111:152–155
26. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, Joris M (1987) Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 135:312–315
27. Kumar A, Falke K, Geffin B, (1970) Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *N Engl J Med* 238:1430–1436
28. Lachmann B (1992) Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 118:319–321
29. Lodato RF (1990) Oxygenation toxicity. *Crit Care Clin* 6:749–765
30. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, Elstad MR, Campbell EJ, Troyer BE, Whitley RE, Liou TG, Samuelson WM, Carveth HJ, Hinson DM, Morris SE, Davis BL, Day RW (1998) Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1372–1380
31. Mutoh T, Guest RJ, Lamm WJE, Albert RK (1992) Prone position alters the effect of volume overload and regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs in vivo. *Am Rev Respir Dis* 146:300–306
32. Orchard C, Kentish J (1990) Effects of changes of the pH on the contractile function of the cardiac muscle. *Am J Physiol* 258:C967–981
33. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Grüning T, Falke KJ (1994) Influence of positioning on ventilation-perfusion relationship in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 106:1511–1516

34. Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, Lissoni A, Gattinoni L (1999) Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159:872–880
35. 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
36. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS (1999) Effect on mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomised controlled trial. *JAMA* 282:54–61
37. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM (1992) Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the new-born. *Lancet* 340:818–819
38. Roberts JDJ, Finemann JR, Morin FC, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, Polin RA, Zwas MS, Zayek MM, Gross ITN (1997) Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the new-born. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 336:605–610
39. Rossaint R, Falke K, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol W (1993) Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328:399–405
40. Slutsky AS (1994) Consensus Conference on mechanical ventilation – January 28–30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA, Part I. *Intensive Care Med* 20:64–79
41. Slutsky AS (1994) Consensus Conference on mechanical ventilation – January 28–30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA, Part II. *Intensive Care Med* 20:150–162
42. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky ME, Mazer CD, McLean RF, Rogovein TS, Schouten DS, Todd TR, Slutsky AS (1998) Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure and volume limited ventilation. *N Engl J Med* 338:355–361
43. Suter PM, Fairley B, Isenberg M (1975) Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 292: 284–289
44. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD (1978) Effect of tidal volume and positive-end-expiratory pressure on compliance during mechanical ventilation. *Chest* 73:158–162
45. Sydow M, Burchardi H, Ephraim E, Zielmann S, Crozier T (1994) Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume controlled inverse ratio ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1550–1556
46. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducuet T, Francoer M, Charbonneau M, Blaise G (1998) Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomised controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1483–1488
47. Wrigge H, Zinserling J, Stueber F, von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, Hoeft A, Putensen C (2000) Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anaesthesiology* 93:1413–1417
48. Xu Y, Cohen Y, Litt L, Chang LH, James TL (1991) Tolerance of low cerebral intracellular pH in rats during hyperbaric hypercapnia. *Stroke* 22:1303–1308
49. Younes M (1991) Proportional Assist Ventilation and Pressure Support Ventilation. In: Marini JJ, Roussos C. Ventilatory failure. Springer (Update in Intensive Care and Emergency Medicine)