

# Die Behandlung des akuten Lungenversagens\*

## Treatment of patients with acute pulmonary failure

**S. Bercker, S. Laudi, T. Busch, B. Donaubauer und U. Kaisers**

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig (Direktor: Prof. Dr. U. Kaisers)

► **Zusammenfassung:** Die Behandlung des akuten Lungenversagens stellt eine komplexe intensivmedizinische Herausforderung dar. Die konventionelle Basistherapie umfasst eine lungenprotektive maschinelle Beatmung mit kleinen Tidalvolumina und adäquatem PEEP, ein restriktives Flüssigkeitsmanagement, Bauchlage und frühzeitige Rekrutierungsmanöver. Diese Maßnahmen sollten parallel eingesetzt und von einer zielgerichteten antiinfektiösen Therapie begleitet werden. Bei weiterhin therapierefraktärer Hypoxämie ist die selektive pulmonale Vasodilatation mit inhaledem Stickstoffmonoxid eine geeignete Notfallmaßnahme. Als Ultima ratio spezialisierter Zentren bleibt schließlich die Anwendung von extrakorporalem Gasaustausch über Membranlungen (ECMO).

► **Schlüsselwörter:** Akutes Lungenversagen – Konventionelle Basistherapie – Notfallmaßnahmen – iNO – ECMO.

► **Summary:** Successful treatment of acute lung failure requires various treatment options which consist in (i) conventional or (ii) emergency treatment. Conventional therapy options include lung protective mechanical ventilation with low tidal volumes and adequate PEEP, restrictive fluid management, prone positioning, and early recruitment maneuvers. These therapeutic measures should be considered in parallel as a first treatment approach, and should be accompanied by an appropriate anti-infection therapy. In patients with refractory hypoxemia, inhaled nitric oxide provides an effective rescue option. The use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is available as ultima ratio of specialized centers.

► **Keywords:** Acute Lung Failure – Conventional Therapy Options – Rescue Therapy – iNO – ECMO.

### 1. Einleitung

#### 1.1 Definiton

Mit der Entwicklung der Intensivmedizin seit den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts zeigte sich bei intensivmedizinischen Patienten immer häufiger ein Krankheitsbild, das gekennzeichnet ist durch eine

schwere Gasaustauschstörung einhergehend mit bilateralen Infiltraten der Lunge. Dieses akute Lungenversagen ist mit einer Vielzahl von Begriffen belegt worden, die zum Teil auch heute noch gebräuchlich sind, u.a. Schocklunge, adult hyaline membrane disease, post-traumatic lung, DaNang-Lunge, adult respiratory insufficiency syndrome oder Respiratorlunge [1]. Ashbaugh et al. [2] bezeichneten die Erkrankung in ihrer wissenschaftlichen Erstbeschreibung acute respiratory distress syndrome. Die zwischenzeitlich verwendete Bezeichnung adult respiratory distress syndrome [3], welche die Abgrenzung vom Lungenversagen des Frühgeboarten verdeutlichen sollte, ist heute nicht mehr gebräuchlich.

Auf der American-European Consensus Conference on ARDS [4] im Jahr 1992 wurde eine standardisierte Definition des akuten Lungenversagens entwickelt, insbesondere um klinischer und epidemiologischer Forschung eine Grundlage zu geben. Seitdem gilt folgende Unterteilung:

- Das akute Lungenversagen (acute lung injury; ALI) ist definiert als eine akute und anhaltende Inflammation der Lunge mit erhöhter vaskulärer Permeabilität und Ausbildung eines Lungenödems. Charakteristisch ist eine Störung des Gasaustausches mit einem Abfall des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten auf Werte kleiner als 300 mmHg. Für das Lungenödem, das röntgenmorphologisch durch bilaterale Infiltrate im Thorax-Bild diagnostiziert wird, muss eine kardiale Ursache ausgeschlossen sein, etwa durch einen pulmonal-kapillären Wedge-Druck (PCWP)  $< 18$  mmHg oder eine echokardiographische Untersuchung.
- Das schwere akute Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome; ARDS) unterscheidet sich vom ALI durch eine ausgeprägtere Störung des Gasaustausches mit einem Abfall des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten auf Werte kleiner als 200 mmHg.

#### 1.2 Epidemiologie

Initial wurde das akute Lungenversagen als relativ seltene Erkrankung angesehen, jedoch schränkte die

\* Rechte vorbehalten

► Verwendung unterschiedlicher Definitionen die Vergleichbarkeit der Daten zur Inzidenz ein. Rubenfeld et al. [5] berichteten über eine altersadjustierte Inzidenz von 86 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Von den untersuchten Patienten mit Lungenversagen (ALI/ARDS) erfüllten 74% bei Diagnosestellung die Kriterien für ein schweres akutes Lungenversagen (ARDS) – die altersadjustierte Inzidenz betrug für das ARDS 64 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr. Damit betrifft das akute Lungenversagen etwa 15-20% der maschinell beatmeten Patienten auf Intensivstationen [6-8]. In der Arbeit von Rubenfeld et al. [5] lag die Letalität des ARDS bei 41%. Allerdings ist die Prognose bei der Behandlung in spezialisierten Zentren deutlich besser [9].

### 1.3 Ätiologie

Das akute Lungenversagen kann als charakteristische, aber unspezifische Reaktion der Lunge auf eine Vielzahl verschiedener Insulte angesehen werden. Hierbei unterscheidet man zwischen direkter (z.B. durch Pneumonie und Lungenkontusion ausgelöster) und indirekter (z.B. durch abdominelle Sepsis ausgelöster) Schädigung der Lunge. Hinsichtlich der Letalität unterscheiden sich direktes und indirektes ARDS nicht [10,11]. Die häufigste Ursache für ALI und ARDS ist die Pneumonie, gefolgt von der extrapulmonal bedingten schweren Sepsis. Bei Rubenfeld et al. [5] hatten 79% der Patienten mit ALI/ARDS eine begleitende Sepsis (46% mit pulmonalem Fokus, 33% mit extrapulmonalem Fokus). Als weitere ursächliche Erkrankungen folgten Aspiration (11%), Polytrauma (7%) und Pankreatitis (3%).

### 1.4 Pathophysiologie

Das akute Lungenversagen kann angesehen werden als Endresultat einer Vielzahl von pulmonalen Insulten mit diffus verteilter Schädigung der alveolär-kapillären Membranen, wobei initial sowohl Endothel als auch Epithel geschädigt sein können. Dies ist die Folge eines lokalen und systemischen inflammatorischen Prozesses mit erhöhten Zytokinkonzentrationen sowie Extravasation von Neutrophilen in das Interstitium und den Alveolarraum [12]. In der Folge kommt es in der Lunge zu einer erhöhten Permeabilität der normalerweise hinreichend dichten alveolär-kapillären Membran mit Durchtritt proteinreicher Flüssigkeit und Ausbildung eines Permeabilitätsödems.

Infolge der durch die inflammatorische Reaktion freigesetzten Zytokine kommt es zu intravaskulären Gerinnungsstörungen, die in der Lunge über Vasokonstriktion und -okklusion zu pulmonalarterieller Hypertension führen. Parallel dazu kommt es durch Surfactantverlust und -inaktivierung zu einem Alveo-

larkollaps, der zu Atelektasen führt und einen Abfall der respiratorischen Compliance bewirkt. Zusätzlich wird die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion, die normalerweise den Blutfluss durch schlecht belüftete Lungenareale vermindert, infolge der Entzündungsprozesse abgeschwächt. Damit resultiert ein intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt mit dem Risiko einer arteriellen Hypoxämie.

## 2. Primäres Behandlungsziel

Neben der Sicherstellung der arteriellen Oxygenierung und Decarboxylierung steht die kausale Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung im Vordergrund der ARDS-Therapie. In der Regel handelt es sich dabei um die Sanierung eines infektiösen Fokus durch adäquate antibiotische Therapie oder durch chirurgische Maßnahmen.

Bei der symptomatischen Therapie steht initial die Eröffnung atelektatischer Lungenareale und damit die Shuntreduktion durch eine - die Lunge möglichst wenig belastende - Respiratortherapie und adjektive Maßnahmen im Vordergrund. Neben der Sicherstellung eines adäquaten Gasaustausches ist die Vermeidung weiterer respiratorassozierter Lungsenschäden durch eine lungenprotektive Beatmung ein wichtiger Aspekt der Therapie.

## 3. Konventionelle Behandlungsoptionen

### 3.1 Lungenschonende maschinelle Beatmung

Die Möglichkeit der maschinellen Beatmung hat das Überleben von Patienten mit ALI/ARDS erst möglich gemacht [1]. Allerdings kann allein durch maschinelle Ventilation eine zusätzliche Lungenschädigung induziert werden, sei es durch erhöhte transmurale Drücke (Barotrauma), durch die Überdehnung von Alveolen (Volutrauma), durch Ausbildung von Atelektasen (Atelektroma) oder durch die mit diesen Noxen verbundene inflammatorische Reaktion (Biotrauma). Dieser beatmungsassoziierte Lungsenschaden (ventilator-induced lung injury; VILI) tritt verstärkt in vorgeschädigten Lungen auf. Neben der direkten Schädigung der Lunge kann VILI zur Aufrechterhaltung des systemischen Entzündungsprozesses beitragen [13,14]. Der Einsatz lungen-schonender Beatmungsformen hat daher einen zentralen Stellenwert in der Therapie des akuten Lungenversagens. Nach derzeitiger Vorstellung sollten insbesondere der atemzyklische Kollaps von Alveolen und hohe Spitzendrücke vermieden werden. Wichtige Aspekte dabei sind die Verwendung kleiner Tidalvolumina bei gleichzeitiger Einstellung eines adäquaten positiv endexpiratorischen Druckes (positive endexpiratory pressure, PEEP) ►

► sowie die Wiedereröffnung atelektatischer Lungenareale durch Lagerung und/oder frühzeitige Rekrutierungsmanöver. Um invasive Beatmungsmuster zu vermeiden, sollten temporär auch erhöhte arterielle  $\text{CO}_2$ -Partialdrücke toleriert werden (permissive Hyperkapnie).

### 3.2 PEEP zur Verbesserung der alveolären Ventilation

Charakteristisch für die ödematös veränderten Lungen der ARDS-Patienten ist die Inaktivierung von Surfactant. Die dadurch bedingte Erhöhung der alveolären Wandspannung führt als treibende Kraft zur Bildung von Atelektasen. Zusätzlich wird der Alveolarkollaps durch die Gravitationskräfte in den ödematösen, schweren Lungenabschnitten, durch das Gewicht des Mediastinums und durch einen erhöhten intraabdominellen Druck verstärkt. Um die Alveolen offen zu halten und einen atemzyklischen Kollaps zu vermeiden, ist ein PEEP in der Größenordnung dieser kompressiven Kräfte notwendig.

Die Anwendung von PEEP ist seit Jahrzehnten wesentlicher Bestandteil der Beatmungstherapie des ARDS. Schon bei der Erstbeschreibung des Syndroms durch Ashbaugh et al. [2] erwies sich die Anwendung von PEEP als hilfreich zur Behandlung von Atelektasen und Hypoxämie. Bereits in den 1970er Jahren konnten Falke, Kumar und Kollegen zeigen, dass es während der Beatmung mit PEEP im akuten Lungenversagen zu einer relevanten Verbesserung der Oxygenierung mit Reduktion des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts ohne nennenswerte hämodynamische Beeinträchtigungen kommt [15,16].

Die Wahl des richtigen PEEP ist Gegenstand etlicher wissenschaftlicher Arbeiten und es gibt eine große Bandbreite von unterschiedlichen Konzepten zur optimalen Einstellung. Neben der Betrachtung physiologischer Grundlagen, wie z.B. bei der Ermittlung von Druckvolumenschleifen, kommen patientspezifisch empirische Herangehensweisen in Betracht.

Während zu niedrige PEEP-Niveaus einen Kollaps der Alveolen nicht verhindern können und somit einem VILI nicht vorbeugen, können zu hohe PEEP-Niveaus zu einer Überdehnung von Lungenarealen führen, die relativ wenig geschädigt sind und somit nur geringen kompressiven Kräften ausgesetzt sind. Die Ermittlung des PEEP kann anhand der individuellen Druckvolumenbeziehung erfolgen: Graphisch dargestellt erscheint der inspiratorische Schenkel dieser Druck-Volumen-Beziehung als sigmoide Kurve, die aus drei Teilen besteht: einem flachen Beginn mit ansteigender Compliance, einem geraden Verlauf mit etwa konstanter größter Compliance und

einem Bereich mit abnehmender Compliance in hohen Druckbereichen. Auf dieser Kurve lassen sich zwei Punkte identifizieren, die durch die Steigungsänderung der Kurve (bzw. der Compliance) charakterisiert sind: a) der untere Umschlagspunkt (lower inflection point, LIP oder  $P_{\text{flex}}$ , bei geringeren Beatmungsdrücken findet ein Derecruitment statt), und b) der obere Umschlagspunkt (upper inflection point, UIP, bei höheren Drücken findet eine Überdehnung mit dem Risiko eines Volu-/Barotraumas statt). Ein PEEP-Niveau knapp oberhalb des LIP in Kombination mit einem unterhalb des UIP begrenzten Atemwegsspitzendruck verhindert den alveolären Kollaps. Diese Methode zur Adjustierung liefert den sogenannten idealen PEEP [17]. Bei ihrer Anwendung an ARDS-Patienten ergaben sich in den klinischen Studien von Amato et al. [17] und Ranieri et al. [18] gut übereinstimmende Werte von  $16 \pm 1 \text{ cm H}_2\text{O}$  bzw.  $15 \pm 3 \text{ cm H}_2\text{O}$ . In beiden Studien wurde ein PEEP von  $15 \text{ cm H}_2\text{O}$  eingestellt, wenn der untere Inflektionspunkt nicht eindeutig identifiziert werden konnte; der mittlere UIP wurde in der Studie von Ranieri et al. [18] mit  $32 \pm 4 \text{ cm H}_2\text{O}$  angegeben. Die Ermittlung von Druck-Volumen-Schleifen ist im klinischen Alltag häufig nicht realisierbar. In diesem Fall bietet die Titration des PEEP nach dem klinischen Erfolg eine weitere Möglichkeit zur individuellen Adjustierung. Dabei sollte der PEEP unter gleichbleibenden hämodynamischen Bedingungen und Respiratoreinstellungen schrittweise variiert werden, bis sich sowohl die größtmögliche Zunahme der Oxygenierung wie auch der statischen Compliance ergibt. Dieses Vorgehen ist nach unserer Erfahrung einer tabellarischen Zuordnung des PEEP zur  $\text{FiO}_2$ , wie sie beispielsweise in einer Studie des ARDS-Networks realisiert wurde [14], überlegen.

### 3.3 Kleine Tidalvolumina

Während ein ausreichender PEEP den atemzyklischen Kollaps von Alveolen verhindert, sollte gleichzeitig der Atemwegsspitzendruck niedrig gehalten werden, um eine Überdehnung der Lunge zu vermeiden. Um die Atemwegsspitzendrücke unterhalb des UIP zu halten, sind kleine Tidalvolumina zweckmäßig. In den Studien von Amato et al. [17] und Ranieri et al. [18] wurden neben der bereits beschriebenen Ermittlung des idealen PEEP Tidalvolumina zwischen 5 und 8 mL/kg Körpergewicht gewählt. Bei diesen Einstellungen ergab sich eine signifikante Reduktion der systemischen und lokalen inflammatorischen Reaktion als Indikator für eine Reduktion der beatmungsassoziierten Lungenschädigung [18]. Darüber hinaus ergaben sich in der Studie von Amato et al. [17] durch Beatmung mit idealem PEEP und kleinem Tidalvolumen signifikante Verringerungen der Leta-

lität (38% vs. 71%,  $p < 0,001$ ) und der Inzidenz von Barotraumata (7% vs. 42%;  $p < 0,05$ ) sowie eine Verbesserung der Oxygenierung ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  nach 7d:  $239 \pm 6$  vs.  $146 \pm 7$  mm Hg;  $p < 0,001$ ) gegenüber einer mit höheren Tidalvolumina und kleineren PEEP-Werten beatmeten Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse wurden mit druckkontrollierter Beatmung erzielt; dieser Beatmungsmodus ist nach unserer klinischen Erfahrung der volumenkontrollierten Beatmung vorzuziehen. Der Vorteil von kleinen gegenüber höheren Tidalvolumina (6 vs. 12 mL/kg Körpergewicht) für das Überleben von Patienten mit akutem Lungenversagen ist kürzlich durch das ARDS-Network in einer multizentrischen randomisierten und kontrollierten Studie bestätigt worden [14].

### 3.4 Flüssigkeitsmanagement

Pathophysiologisch sind es vor allem erhöhte intravaskuläre hydrostatische und niedrige onkotische Drücke, welche die treibende Kraft für die Ödembildung bei Patienten mit ALI oder ARDS bilden [12]. Der korrespondierende klinische Messwert ist das per Doppelindikatormethode oder transpulmonaler Thermodilution ermittelbare extravaskuläre Lungenwasser. Es ist vermutet worden, dass Flüssigkeitsrestriktion und aktiver Flüssigkeitsentzug das Lungenödem vermindern und damit die Lungenfunktion sowie das klinische Outcome der Patienten verbessern können [12,19]. Dies blieb lange Zeit umstritten, da als Risiko eine Reduktion des Herzzeitvolumens mit der Konsequenz einer Verschlechterung der Perfusion und damit der Funktion extrapulmonaler Organe besteht. Durch die Ergebnisse einer aktuellen Studie des ARDS-Networks wird der Vorteil der Flüssigkeitsrestriktion jedoch bestätigt [20]. In diese randomisierte kontrollierte Untersuchung wurden 1.000 Patienten mit akutem Lungenversagen einbezogen. Die Hälfte der Patienten erhielt ein konservatives Flüssigkeitsmanagement mit einem angestrebten Volumenentzug in Kombination mit reduzierter Flüssigkeitsaufnahme, während die Kontrollgruppe unter einem liberalen Flüssigkeitsmanagement therapiert wurde (kumulative Flüssigkeitsaufnahme in 7d:  $-136 \pm 491$  vs.  $6992 \pm 502$  mL). Obwohl das konservative Flüssigkeitsmanagement keine Verbesserung der Letalität nach 60 Tagen bewirkte, ergaben sich signifikante Verbesserungen des Oxygenierungsindex (mittlerer Atemwegsdruck  $\times$   $\text{FiO}_2 / \text{PaO}_2$ ), des Lung-Injury-Score, der beatmungsfreien Tage sowie der Dauer der Intensivbehandlung. Gleichzeitig zeigte sich keine Funktionsverschlechterung extrapulmonaler Organe. Diese Ergebnisse legen die Anwendung eines restriktiven Flüssigkeitsmanagements bei Patienten mit ALI und ARDS nahe. Unter klinischen Aspekten erscheint es jedoch rat-

sam, zwischen der Verbesserung der Oxygenierung und der Organperfusion bzw. Splanchnikusdurchblutung abzuwegen. Als Anhaltspunkt kann gelten, dass die angestrebte Volumenrestriktion nicht zu einem Anstieg des Vasopressorbedarfes oder zu einem Anstieg der Serumlaktatkonzentration führen sollte. Eine effektive Maßnahme zur Volumensubstitution kann in diesem Zusammenhang die Infusion kolloidalen Volumenersatzmittels wie z.B. Humanalbumin sein. In diesem Zusammenhang ist gezeigt worden, dass die Kombination von Flüssigkeitsrestriktion durch die Gabe von Schleifendiurektika in Kombination mit Humanalbumin zur Anhebung des kolloidosmotischen Drucks bei Patienten mit ARDS mit einer Verbesserung der Oxygenierung verbunden ist [21].

### 3.5 Lagerungsmaßnahmen

Bei den meisten Patienten mit ARDS findet sich in der Lunge ein typischer dorsoventraler Gradient mit Zunahme der Ventilation bei gleichzeitiger Abnahme der Perfusion. In der thorakalen CT entspricht diese Verteilung von Ventilation und Perfusion einer typischen dorsoventralen Dichtezunahme des Lungenparenchyms.

Durch Bauchlagerung kann diese regionale Verteilungsstörung dahingehend verändert werden, dass die besser belüfteten ventralen Areale eine sofortige Perfusionverbesserung erfahren und es damit zu einer Shuntreduktion kommt. Neben einer homogeneren Verteilung der Ventilation kommt es bei der Bauchlage zu einer mittelfristigen Verbesserung der Sekretdrainage, einer Umverteilung der auf der Lunge lastenden Gewichtskräfte und mithin zu einer Rekrutierung atelektatischer Lungenareale. Allerdings profitieren nur ca. 50% der Patienten mit ALI/ARDS von intermittierender Bauchlage, ca. 20% zeigen keinen Effekt, ca. 30% zeigen eine Verbesserung, verschlechtern sich allerdings erneut nach Rücklagerung [22].

Zwei randomisierte kontrollierte Multizenterstudien konnten ebenfalls die positiven Effekte der Bauchlage auf den Gasaustausch bei individuell stark variierender Response zeigen, ein Einfluss auf die Letalität ließ sich allerdings nicht darstellen [23,24]. Gattinoni et al. [23] konnten in einer Subgruppenanalyse allerdings darstellen, dass die Letalität in der Gruppe von Patienten mit besonders schlechter Oxygenierung durch Bauchlage sehr wohl reduziert werden konnte. In der Arbeit von Guerin et al. [24] konnte ein Rückgang der Häufigkeit beatmungsassozierter Pneumonien in der Verumgruppe gezeigt werden. Andere Untersucher konnten demonstrieren, dass durch Bauchlage die lokale inflammatorische ►

► Antwort der Lunge bei ARDS/ALI und mechanischer Ventilation begrenzt wird und Bauchlage damit zur Lungenprotektion beitragen kann [25].

Aufgrund der für geübte Teams problemlosen und sicheren Durchführbarkeit der Bauchlage ist sie eine geeignete adjektive Maßnahme bei der Therapie des ARDS. Bauchlage kann darüber hinaus eine effektive Rescuermaßnahme bei akuter Hypoxie darstellen.

### 3.6 Rekrutierungsmanöver

Eine Möglichkeit, die Oxygenierung von Patienten mit ALI oder ARDS zu verbessern, besteht in der Wiedereröffnung kollabierter Alveolen durch Rekrutierungsmanöver. Verschiedene Konzepte wurden dafür vorgeschlagen, einige davon haben sich in der klinischen Praxis durchgesetzt. Exemplarisch sei hier die von Lachmann [26] eingeführte Methode beschrieben: Für 15 Atemzüge erfolgt eine druckkontrollierte Beatmung mit einem inspiratorischen Spitzendruck von bis zu 60 cm H<sub>2</sub>O in Kombination mit einem PEEP von bis zu 25 cm H<sub>2</sub>O; anschließend werden Spitzendruck und PEEP schrittweise reduziert, wobei der resultierende PEEP so gewählt wird, dass ein erneuter Alveolarkollaps vermieden werden kann.

Die Formen des Recruitments durch die kurzzeitige Applikation von hohen Spitzendrücken wurden auf vielfältige Weise modifiziert, insbesondere mit dem Ziel, die kollabierten Alveolen möglichst schonend zu eröffnen. So kommen beispielsweise Blähmanöver (sustained inflation) zur Anwendung, bei denen über einen Zeitraum von etwa 30 sec eine kontinuierliche Erhöhung des Atemwegsdrucks auf 40 bis 60 cm H<sub>2</sub>O erfolgt [27]. Alternativ lässt sich das Recruitment von Atelektasen durch die Anwendung intermittierender Seufzer (sighs) mit einem Plateaudruck von bis zu 45 cm H<sub>2</sub>O während der maschinellen Beatmung erreichen [28]. In weiteren klinischen Untersuchungen haben sich mit in Bauchlage durchgeföhrten Rekrutierungsmanövern zusätzliche signifikante Verbesserungen der arteriellen Oxygenierung ergeben [29]. Während in der Frühphase des akuten Lungenversagens die Lunge vor allem durch den Zusammenbruch der alveolär-kapillären Membran gekennzeichnet ist, kommt es bei einigen Patienten insbesondere bei längerem Krankheitsverlauf zu einer fibrosierenden Alveolitis mit Ablagerung von Granulationsgewebe im Alveolarraum [30,31]. Dadurch kommt es in der Spätphase des ARDS zu einer weiteren Verminderung der Compliance mit begleitender Restriktion. In dieser Phase sind Rekrutierungsmanöver wie auch Bauchlagerung häufig nicht mehr effektiv. Obwohl Rekrutierungsmanöver im allgemeinen gut toleriert werden, ist zu berücksichti-

gen, dass als Nebenwirkungen eine Abnahme des arteriellen Blutdrucks und des Herzzeitvolumens auftreten. Besonders gefährdet sind dabei Patienten mit intravasalem Volumenmangel. Bei Patienten mit schon bestehenden fibroproliferativen Veränderungen und Barotraumatisierung besteht das Risiko einer Zunahme der Schädigung. Rekrutierungsmanöver sollten nach Meinung der Autoren nur durchgeführt werden, wenn trotz optimierter Einstellung der Beatmung und nach Bauchlagerung keine suffiziente Verbesserung der Oxygenierung erreicht wurde. Ihre Anwendung sollte auf die Frühphase des ARDS beschränkt bleiben und bei ausbleibendem Effekt beendet werden.

## 4. Therapie bei refraktärer Hypoxämie

Insbesondere im schweren akuten Lungenversagen kann es vorkommen, dass Patienten trotz Ausschöpfung aller konventionellen Maßnahmen hypoxämisch bleiben. Spätestens zu diesem Zeitpunkt sollte Kontakt mit einem auf die Therapie des schweren akuten Lungenversagens spezialisierten Zentrum aufgenommen werden, das erweiterte Behandlungsoptionen zur Modulation der pulmonalen Perfusion und zum extrakorporalen Gasaustausch vorhält.

### 4.1 Selektive pulmonale Vasodilatation

Eine Möglichkeit der Beeinflussung des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts bzw. des Missverhältnisses zwischen Ventilation und Perfusion besteht in der selektiven pulmonalen Vasodilatation. Hierbei kommt es zur Verbesserung der Perfusion in belüfteten Lungenarealen und damit zu einer Shuntreduktion und zur Verbesserung der arteriellen Oxygenierung. Gleichzeitig resultiert eine Absenkung des pulmonalarteriellen Blutdrucks und damit eine Entlastung des rechten Herzens. Dieser Effekt ist erstmalig von Rossaint und Kollegen mit inhaledem Stickstoffmonoxid (iNO) bei ARDS-Patienten nachgewiesen worden [32]. Da iNO sofort bei Kontakt mit Hämoglobin inaktiviert wird, treten keine systemischen hämodynamischen Effekte auf. Eine Alternative zu iNO bildet die Vernebelung von Prostacyclin oder dessen länger wirksamem Analogon Iloprost [33]; dabei kann es zu dosisabhängigen systemischen hämodynamischen Nebenwirkungen kommen. Weder iNO noch inhaledierte Prostacycline sind derzeit zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ARDS zugelassen. Die Anwendung bleibt daher auf klinische Studien oder Patienten mit therapierefraktärer Hypoxie im Sinne eines Heilversuches beschränkt.

Die Effekte der Gabe von iNO bei Patienten mit ALI und ARDS sind in einer Reihe von kontrollierten ►

► randomisierten klinischen Studien evaluiert worden [34-37]. Inhaliertes NO verbessert bei der Mehrzahl (ca. 66%) der Patienten in der Initialphase die Oxygenierung und führt zu einer effektiven Absenkung des pulmonalarteriellen Druckes. Dabei gibt es bei einer Dosis  $\leq 10$  ppm keine klinisch relevanten Nebenwirkungen. Neben der Abwendung akuter hypoxämie-bedingter Organschäden kann in vielen Fällen die Invasivität der Beatmung durch Reduktion der  $\text{FiO}_2$  und der Atemwegsdrücke vermindert werden.

Eine Reduktion der Letalität durch die Anwendung von iNO konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Durch die Verbesserung der Oxygenierung bei initial hypoxämischen Patienten konnte jedoch eine Reduktion der Frequenz von extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) oder der Häufigkeit von schwerstem respiratorischem Versagen (entsprechend ECMO-Entry-Kriterien) erreicht werden [35,36]. Bei ARDS-Patienten mit therapierefraktärer schwerer Hypoxämie stellt iNO daher eine geeignete Rescue-Behandlung dar, die den Gasaustausch akut verbessern und den pulmonalarteriellen Druck senken kann [38,39].

#### 4.2 Extrakorporale Membranoxygenierung

Bei Versagen aller oben genannten Maßnahmen können bei fortbestehender Hypoxämie als Ultima ratio extrakorporale Gasaustauschverfahren zum Einsatz kommen. Die Entwicklung von Membranoxygenatoren, leistungsfähigen Bypasssystemen und heparinbeschichteten Schlauchsystemen hat seit Beginn der 1970er Jahre die Anwendung von extrakorporaler Membranoxygenierung zunehmend möglich gemacht. Die Rationale für den Einsatz solcher Verfahren ist zum einen die passagere Unterstützung des kritisch eingeschränkten Gasaustausches bis zur Erholung der Lungenfunktion und zum anderen die Etablierung einer lungenschonenden Beatmung.

Bei der veno-venösen ECMO wird Blut aus beiden Femoralvenen drainiert und durch okklusive Roller- oder Zentrifugalpumpen über Membranoxygenatoren zurück in den venösen Kreislauf gepumpt. Bereits bei einem Fluss von 25% des Herzzeitvolumens über den extrakorporalen Kreislauf lässt sich der Hauptteil des anfallenden  $\text{CO}_2$  eliminieren und eine additive Oxygenierung erreichen [40]. Mit diesem Verfahren sind Überlebensraten von über 50% beschrieben worden [41].

Aktuell werden vermehrt kompakte, pumpenlose arterio-venöse Systeme zur extrakorporalen Lungenunterstützung eingesetzt (pumpless extracorporeal lung assist, pECLA), die im Vergleich zur veno-venösen ECMO weniger Aufwand erfordern und bei deren Anwendung weniger Blutungskomplikationen zu

erwarten sind. In ersten Observationsstudien zeigte sich allerdings, dass bei diesem Verfahren auf Grund des begrenzten Blutflusses lediglich eine isolierte  $\text{CO}_2$ -Elimination und eine nur sehr begrenzte Oxygenierung erreicht werden kann. Durch den arteriellen Zuganges kam es in einigen Fällen zu ischämischen Komplikationen [42]. Die Anwendung dieses neuen Verfahrens ist vor allem zur Behandlung der schweren respiratorischen Azidose geeignet. Trotz fehlender Evidenzbasiertheit bleibt die veno-venöse ECMO bei Versagen der maximalen Therapie die ultima ratio der ARDS-Behandlung in spezialisierten Zentren.

#### 5. Therapeutisches Vorgehen

Zusammenfassend ist damit die therapeutische Strategie der ARDS-Behandlung hierarchisch gegliedert: Primär wird versucht, mit konservativen Behandlungsoptionen zum Therapieerfolg zu gelangen. Diese beinhalten im Einzelnen:

- Etablierung einer lungenschonenden Form maschineller Beatmung und Verbesserung der alveolären Ventilation (druckkontrollierte Beatmung, Rekrutierungsmanöver, kleine Tidalvolumina, adäquater PEEP, Lagerung)
- Antibiotische oder operative Fokussierung
- Restriktives Flüssigkeitsmanagement mit Anhebung des kolloidosmotischen Druckes zur Reduktion des Lungenödems.

Wenn trotz dieser Therapie eine kritische Gasaustauschstörung persistiert, ist die selektive pulmonale Vasodilatation mit iNO in der Mehrzahl der Fälle eine geeignete Rescuemaßnahme. Als Ultima ratio bleibt schließlich der Einsatz von ECMO. ▶



**ANTWORTEN CME**

**11 | 07**      **HEFT 11/2007**

Frage 1: <b>d</b>	Frage 6: <b>d</b>
Frage 2: <b>c</b>	Frage 7: <b>a</b>
Frage 3: <b>c</b>	Frage 8: <b>e</b>
Frage 4: <b>b</b>	Frage 9: <b>b</b>
Frage 5: <b>d</b>	Frage 10: <b>a</b>

## Literatur

1. **Bernard GR.** Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(7):798-806.
2. **Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE.** Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2(7511):319-323.
3. **Petty TL, Ashbaugh DG.** The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971;60(3):233-239.
4. **Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al.** The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):818-824.
5. **Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al.** Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353(16):1685-1693.
6. **Frutos-Vivar F, Nini N, Esteban A.** Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2004;10(1):1-6.
7. **Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al.** Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002;30(11):2450-2456.
8. **Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al.** Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287(3):345-355.
9. **Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, et al.** Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(4):1121-1125.
10. **Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, et al.** Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(2):231-236.
11. **Callister ME, Evans TW.** Pulmonary versus extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: different diseases or just a useful concept? *Curr Opin Crit Care* 2002;8(1):21-25.
12. **Ware LB, Matthay MA.** The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1334-1349.
13. **Slutsky AS, Tremblay LN.** Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1721-1725.
14. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-1308.
15. **Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB.** Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 1972;51(9):2315-2323.
16. **Kumar A, Falke KJ, Geffin B, et al.** Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1970;283(26):1430-1436.
17. **Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al.** Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):1835-1846.
18. **Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al.** Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282(1):54-61.
19. **Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, et al.** Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(4):924-929.
20. **Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al.** Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354(24):2564-2575.
21. **Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR.** A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33(8):1681-1687.
22. **Chatte G, Sab JM, Dubois JM, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D.** Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(2):473-478.
23. **Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al.** Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345(8):568-573.
24. **Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al.** Effects of systematic prone positioning in hypoxic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(19):2379-2387.
25. **Papazian L, Gannier M, Marin V, et al.** Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33(10):2162-2171.
26. **Lachmann B.** Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992;18(6):319-321.
27. **Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S, Boiteau P, Slutsky AS.** Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Intensive Care Med* 1999;25(11):1297-1301.
28. **Pelosi P, Cadrinher P, Bottino N, et al.** Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):872-880.
29. **Oczenski W, Hormann C, Keller C, et al.** Recruitment maneuvers during prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33(1):54-61; quiz 2.
30. **Bitterman PB.** Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. *Am J Med* 1992;92(6A):39S-43S.
31. **Raghu G, Striker LJ, Hudson LD, Striker GE.** Extracellular matrix in normal and fibrotic human lungs. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(2):281-289.
32. **Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM.** Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328(6):399-405.
33. **Zwissler B, Kemming G, Habler O, et al.** Inhaled prostacyclin (PGI2) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(6 Pt 1):1671-1677.
34. **Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC.** Placebo and inhaled nitric oxide mortality the same in ARDS clinical trial. *Crit Care Med* 1998;26(3):619.
35. **Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C.** Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med* 1999;25(9):911-919.
36. **Gerlach H, Keh D, Semmerow A, et al.** Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(7):1008-1015.
37. **Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al.** Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;291(13):1603-1609.
38. **Lohbrunner H, Deja M, Busch T, Spies CD, Rossaint R, Kaisers U.** Stellenwert von inhaledem Stickstoffmonoxid bei der Behandlung des schweren akuten Lungenversagens. *Anaesthesist* 2004;53(8):771-782; quiz 783.
39. **Germann P, Braschi A, Della Rocca G, et al.** Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med* 2005;31(8):1029-1041.
40. **Gattinoni L, Agostini A, Pesenti A, et al.** Treatment of acute respiratory failure with low frequency positive pressure ventilation and extracorporeal removal of CO<sub>2</sub>. *Lancet* 1980; 2(8189): 292-294.
41. **Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al.** Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004;240(4):595-605; discussion -7.
42. **Bein T, Weber F, Philipp A, et al.** A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med* 2006;34(5):1372-1377.

## Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Udo Kaisers  
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
 und Intensivtherapie  
 Universitätsklinikum Leipzig  
 Liebigstraße 20  
 04103 Leipzig  
 Deutschland  
 Telefon: 0341 971-7701  
 Telefax: 0341 971-7709  
 E-Mail: udo.kaisers@medizin.uni-leipzig.de

## MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 3/2008)

1. **Welche Antwort ist falsch? Die Diagnose des ARDS beinhaltet nach den Kriterien der NAECC (North American European Consensus Conference) folgende Kriterien:**
  - a. Eine substantielle Oxygenierungsstörung
  - b. Die Oxygenierungsstörung muss unter adäquater Beatmung ( $PEEP > 10$  mbar) entstanden sein
  - c. Es handelt sich immer um eine akute Lungenerkrankung
  - d. Patienten mit einem kardiogenen Lungenödem werden ausgeschlossen
  - e. Im Röntgen-Thorax müssen bilateral Infiltrate nachweisbar sein
2. **Welche Antwort ist richtig? In Folge welcher Erkrankungen kann ein ARDS entstehen?**
  - a. Pneumonie
  - b. Beinahe-Ertrinken
  - c. Beidseitige offene Oberschenkelfraktur
  - d. Sepsis infolge einer Anastomoseninsuffizienz nach Hemikolektomie
  - e. Alle Antworten sind richtig
3. **Welche Aussage zur Pathophysiologie des ARDS trifft zu?**
  - a. Das ARDS ist v.a. eine Erkrankung der Typ-2-Alveolarzellen
  - b. Beim ARDS findet sich in der Frühphase häufig ein proteinarmes Ödem
  - c. Das ARDS ist eine Erkrankung sowohl der Alveole als auch der angrenzenden Kapillaren
  - d. Durch Dysfunktion von Surfactant ist die Oberflächenspannung der Alveolen pathologisch herabgesetzt
  - e. Typisch ist beim ARDS die herabgesetzte Zytokinproduktion von intraalveolären Neutrophilen mit einer konsekutiv gestörten lokalen Infektabwehr
4. **Welche der genannten therapeutischen Maßnahmen haben in kontrollierten Studien zu einer Beeinflussung der Letalität beim ARDS geführt?**
  - a. Lungenschonende Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina und adäquatem PEEP
  - b. Frühzeitige Anwendung von Rekrutierungsmanövern
  - c. Der Einsatz extrakorporaler Gasaustauschverfahren bei refraktärer Hypoxämie
  - d. Bauchlagerung
  - e. Der Einsatz von Surfactant bei nachgewiesenem Surfactantmangel
5. **Welche der genannten Maßnahmen kann helfen, einen respiratorassoziierten Lungenschaden zu vermeiden?**
  - a. Die Erhöhung der Atemfrequenz zum Erreichen von Normokapnie und Beatmung mit hohen Tidalvolumina
  - b. Vermeiden von Spontanatmung, um eine Desynchronisation mit dem Respirator zu verhindern
  - c. Hochdosierte Kortikosteroidgabe, sobald der Patient die ARDS-Kriterien erfüllt (Meduri-Schema)
  - d. Tägliche bronchoskopische Bronchialtoilette
  - e. Die Rekrutierung nicht belüfteter Areale durch Bauchlagerung
6. **Welche Aussage zur Einstellung des PEEP trifft zu?**
  - a. Der ideale PEEP zur Optimierung der Lungenmechanik befindet sich um den Punkt der Druckvolumenschleife, an dem die Compliance deutlich zunimmt
  - b. Der ideale PEEP ist fast immer 15 mbar
  - c. Bei einem sogenannten PEEP-Trial wird der PEEP solange erhöht, bis die Compliance der Lunge wieder abnimmt
  - d. Der ideale PEEP sollte nur nach der Schwere der Oxygenierungsstörung gewählt werden
  - e. Der PEEP sollte nicht über 20 mbar sein, da durch die Zunahme des Spitzendrucks das Risiko einer ventilatorassoziierten Lungenschädigung steigt
7. **Welche Aussage zum Volumenmanagement beim ARDS trifft zu?**
  - a. Alle Patienten mit ARDS profitieren von einer Negativbilanz
  - b. Durch eine Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes bei gleichzeitigem Entzug freier Flüssigkeit kann bei Patienten mit ARDS die Oxygenierung verbessert werden
  - c. Das Volumenmanagement beim ARDS sollte auf eine Normalisierung der Albuminspiegel zielen
  - d. Patienten mit ARDS sollten bevorzugt kristalloiden Flüssigkeitsersatz erhalten
  - e. Das Volumenmanagement beim ARDS sollte auf eine Anhebung des extravaskulären Lungenwassers zielen
8. **Welche Aussage zu Rekrutierungsmanövern trifft zu?**
  - a. Rekrutierungsmanöver sind nur effektiv, wenn sie regelmäßig angewandt werden
  - b. Nach einem effektiven Rekrutierungsmanöver kann der PEEP in der Regel zügig reduziert werden
  - c. Bei einem Rekrutierungsmanöver werden nur der inspiratorische Spitzendruck und die Atemfrequenz für einen kurzen Zeitraum erhöht
  - d. Rekrutierungsmanöver sind vor allem in der Frühphase des ARDS effektiv
  - e. Der frühzeitige Einsatz von Rekrutierungsmanövern kann die Letalität des ARDS um 10-15% reduzieren ➤

- 9. Welche Aussage zur selektiven pulmonalen Vasodilatation trifft zu?
- Inhalative Vasodilatatoren können zu einer Reduktion des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts führen
  - Limitierender Faktor für den Einsatz von Stickstoffmonoxid (NO) beim ARDS ist der Effekt auf den systemischen Blutdruck
  - Eine relevante Komplikation von NO stellt das erhöhte Thromboserisiko dar
  - Alle Patienten mit Belüftungsstörungen respondieren auf NO
  - NO ist nur bei Erwachsenen, nicht aber bei pädiatrischen Patienten zugelassenen
- 10. Welche Aussage zu extrakorporalen Gasaustauschverfahren trifft zu?
- Bei Patienten mit normalem Herzzeitvolumen kann man mit pumpenlosen Verfahren die gleichen Effekte auf die Oxygenierung erwarten wie bei pumpengetützten Verfahren
  - Ischämische Komplikationen sind sowohl bei pECLA als auch bei vvECMO zu erwarten
  - Auf Grund der Studienlage können extrakorporale Gasaustauschverfahren nur im Rahmen eines Heilver suches bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten eingesetzt werden
  - Die Oxygenierungskapazität eines Verfahrens ist abhängig vom applizierbaren Gasfluss
  - Unter vvECMO kann auf Beatmung ganz verzichtet werden, so dass eine Rationale für dieses Verfahren auch die Vermeidung respiratorassozierter Schäden ist.

## Teilnahmebedingungen an der zertifizierten Fortbildung (CME)

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **030831**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt. **Einsendeschluss: 31.05.2008**

Weitere Informationen: Klaudija Atanasovska, Tel.: 0911 9337821, E-Mail: [katanasovska@dgai-ev.de](mailto:katanasovska@dgai-ev.de)

**[www.my-bda.com](http://www.my-bda.com)**