

Dem ARDS entsprechende Krankheitsbilder wurden ab der Mitte des 19. Jahrhunderts meist mit Bezug auf Traumen oder fulminant verlaufende Pneumonien beschrieben [1]. Ab Mitte der 1940er Jahre folgten erste systematische pathophysiologische Untersuchungen, wobei Begriffe wie **traumatic wet lung** oder **Schocklunge** geprägt wurden. Im Jahr 1967 definierten Ashbaugh et al. [2] dann die bis heute gültigen Grundlagen des ARDS.

Die Angaben zur Inzidenz des ARDS schwanken stark; für Europa wird sie mit 3–7 pro 100.000 Einwohner und Jahr beziffert [3]. Die Letalität hängt u. a. vom Schweregrad des ARDS ab und kann bis zu 50% betragen.

- In der LUNG SAFE-Studie aus dem Jahr 2016 [4] wiesen 10,4% aller Intensiv- und 23,4% aller beatmeten Patienten ein ARDS mit einer schweregradabhängigen Letalität von 34–46% auf – wobei die Studienkritik davon ausgeht, dass die Letalität im klinischen Alltag wohl noch höher ist [5]. Gleichzeitig zeigte die LUNG SAFE-Studie eine Diskrepanz zwischen dem Wissen um protektive Therapiekonzepte und deren Umsetzung in die tägliche Praxis [4,5].
- Die in den Studien genannte **Inzidenz** wird von dem Umstand beeinflusst, dass beim ARDS – im Gegensatz zu den meisten Krankheitsbildern – Diagnosekriterien und Therapieoptionen in einem direkten Zusammenhang stehen. Dies wird z.B. an den Interaktionen von Oxygenierungsstörung, inspiratorischer Sauerstoff-Fraktion (FiO_2) und positiv-endexpiratorischem Druck (Positive End-Expiratory Pressure; PEEP) deutlich und beeinflusst die Homogenität von Studienpopulationen und die Indikation von Therapiemaßnahmen [6–8].
- Ähnliche Unsicherheiten und multifaktorielle Abhängigkeiten bestehen hinsichtlich der **Letalität**, die in aktuellen Studien 40–50% erreicht und von Alter, Ursache, Vor- und Begleit-

Tabelle 1
Typische Ursachen eines ARDS.

Direkte pulmonale Ursachen	Indirekte extrapulmonale Ursachen
Infektion (bakteriell, viral, mykotisch)	Sepsis
Aspiration	Polytrauma
Lungenkontusion	Schwere Schädel-Hirn-Verletzung
Beinahe-Ertrinken	Schock
Inhalationstrauma	Transfusion
Reperfusions-Lungenödem	Pankreatitis
	Medikamentenüberdosierung
	Kardiopulmonaler Bypass
	Ischämie/Reperfusion

terkrankungen, dem Zeitpunkt der Erhebung (z.B. 28-Tage- vs. 90-Tage-Letalität) und vom Studienkontext (Beobachtungs- vs. Interventionsstudie) abhängig ist [7]. Darüber hinaus sind auch die **Langzeitfolgen** des ARDS zu beachten – viele Überlebende klagen noch lange nach der Erkrankung über physische und psychische Beschwerden und haben nur sehr geringe Chancen auf Rückkehr in den Arbeitsalltag [9].

Der folgende Beitrag beschränkt sich auf das akute Lungenversagen des Erwachsenen.

Definition des ARDS

In der Erstbeschreibung [2] wurde das akute Lungenversagen als ARDS bezeichnet und wie folgt definiert:

- plötzlicher Beginn,
- Existenz typischer Auslöserkrankungen,
- reduzierte Compliance des respiratorischen Systems,
- Tachypnoe,
- bilaterale Infiltrate im Thorax-Röntgenbild und
- sauerstoffrefraktäre Hypoxämie.

In Autopsiebefunden fanden sich:

- interstitielle und intraalveoläre Hämorrhagien,
- interstitielles und intraalveoläres Ödem,
- granulozytäre Infiltrationen und
- hyaline Membranen.

Mit zunehmender Kenntnis der Pathophysiologie rückten weitere Parameter wie der Quotient aus arteriellem O_2 -

Partialdruck (PaO_2) und FiO_2 (Oxygenierungsindex nach Horowitz), der PEEP oder der pulmonalarterielle Verschlussdruck in den Fokus. Dabei wurde versucht, die Begriffe zu vereinheitlichen und wissenschaftliche Untersuchungen so besser vergleichbar zu machen. Im Jahr 1988 wurde zunächst der „Lung Injury Score“ (LIS) eingeführt [10]. Zur einfacheren Beschreibung des Syndroms führte die „American-European Consensus Conference on ARDS“ (AECC) im Jahr 1994 [11] neben einer typischen Auslöserkrankung (Tab. 1) vier grundlegende Befunde (Tab. 2) in die ARDS-Definition ein, wobei mit der – inzwischen wieder ungebräuchlichen – Unterscheidung in „Acute Lung Injury“ (ALI) und ARDS auch eine Schweregradeinteilung eingeführt wurde. Die in LIS und AECC verwendeten Parameter sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die AECC-Definition hielt rasch Einzug in den klinischen Alltag und schien anfangs die klinische Forschungsarbeit zu vereinfachen. Bald wurden jedoch Nachteile wie unspezifische radiologische Beschreibung, unzureichender und unspezifischer Ausschluss kardialer Ursachen, unklare zeitliche Beschreibung des Verlaufs und vor allem die Erfassung heterogener Patientengruppen deutlich; darüber hinaus die nur mäßige Übereinstimmung mit der für das ARDS pathognomonischen diffusen alveolären Schädigung in der Histologie [12].

Die im Jahr 2012 erstellte **Berlin-Definition** [13] soll diese Unschärfen beseitigen, aktuellen Therapieansätzen Rechnung tragen und die Vergleichbarkeit

Tabelle 2

Lung Injury Score [10] und Befunde gemäß American-European Consensus Conference on ARDS [11].

Lung Injury Score – LIS – nach Murray					
Punkte	0	1	2	3	4
Infiltrate	Keine	1 Quadrant	2 Quadranten	3 Quadranten	4 Quadranten
Oxygenierung PaO ₂ /FiO ₂	≥300	299–225	224–175	174–100	<100
PEEP [mbar]	<6	6–8	9–11	12–14	>14
Compliance [ml/cm H ₂ O]	≥80	79–60	59–40	39–20	≤19

Summe aller Punkte geteilt durch 4 ergibt:
0 = kein; <2,5 = leichtes; >2,5 = schweres Lungenversagen

Befunde gemäß American-European Consensus Conference Definition on ARDS	
Beginn	Akut durch typische Auslöserkrankung
Röntgen-Thorax nativ	Bilaterale Infiltrate
Ausschluss Linksherzinsuffizienz	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck <18 mm Hg
Oxygenierung	PaO ₂ /FiO ₂ <300 = Acute Lung Injury (unabhängig vom PEEP) PaO ₂ /FiO ₂ <200 = Acute Respiratory Distress Syndrom (unabhängig vom PEEP)

FiO₂ = inspiratorische Sauerstoff-Fraktion; **PaO₂** = arterieller Sauerstoffpartialdruck; **PEEP** = Positive End-Expiratory Pressure, positiver endexpiratorischer Druck.

von Studien verbessern. In der Berlin-Definition werden klinische Befunde mit radiologischen, laborchemischen und nun auch atemmechanischen Parametern kombiniert und drei Schweregrade des ARDS definiert. Die – neben einer typischen auslösenden Erkrankung (Tab. 1) – verwendeten Kriterien sind in Tabelle 3 dargestellt.

Vorteile der Berlin-Definition sind die klare Definition des Erkrankungszeitraums, die Einbeziehung von Röntgen- oder Computertomographie (CT)-Befunden und die Verknüpfung von Beatmungsparametern mit dem Grad der Oxygenierungsstörung.

Trotz Einführung der Berlin-Definition bleiben Unsicherheiten bezüglich der klinisch relevanten Beschreibung des schweren ARDS bestehen. Schon im Hinblick auf die AECC-Definition war ein PaO₂/FiO₂ <150 als Grenzwert der schweren Oxygenierungsstörung empfohlen worden [11] – was durch Studienergebnisse mehrerer französischer ARDS-Zentren gestützt wurde, die bei Nutzung dieses Grenzwerts bessere Ergebnisse für Therapien zeigen konnten, die in weniger selektierten Populationen nicht nachweisbar gewesen waren [14, 15]. Für eine stringenter ARDS-Definition spricht auch die nur moderate Übereinstimmung eines ARDS nach Berlin-Definition mit den histologischen Befunden vor allem bei leichteren Schweregraden, während die Befunde in der Gruppe „schweres ARDS“ besser korrelieren [12].

Allgemeine Pathomorphologie und Pathophysiologie

Die direkten (pulmonalen) und indirekten (extrapulmonalen) Ursachen (Tab. 1) lösen – obwohl gelegentlich nicht scharf abzugrenzen – eine relativ uniforme pulmonale Kaskadenreaktion aus, an deren Ende Lungenödem, schwere pulmonale Inflammation und erhebliche Einschränkungen oder der Verlust der Gas austauschfunktion stehen.

Die relativ uniforme pathophysiologische Kaskade ist wie folgt zu charakterisieren:

- Schädigung der alveolo-kapillären Schranke mit gestörter Barrierefunktion und Bildung eines proteinreichen interstitiellen und alveolären Ödems;
- Inaktivierung von Surfactant und Störung der Surfactant-Synthese;
- Aktivierung und Migration neutrophiler Granulozyten aus dem kapillären in das interstitielle und/oder alveolare Kompartiment mit Produktion proinflammatorischer Mediatoren in Interaktion von Neutrophilen, Thrombozyten und/oder Monozyten

Tabelle 3

Berlin-Definition des ARDS. Nach [13].

Berlin-Definition des ARDS	
Beginn	Innerhalb einer Woche nach akutem Ereignis oder neu aufgetretener bzw. Verschlechterung bestehender respiratorischer Symptome
Bildgebung Thorax	Bilaterale Verdichtungen – nicht durch Erguss, Atelektase oder Raumforderung erklärt
Ödemursache	Respiratorisches Versagen – nicht durch Herzinsuffizienz oder Volumenüberlastung
Oxygenierungsstörung	Mildes ARDS: PaO ₂ /FiO ₂ >200 bis ≤300 und PEEP oder CPAP >5 mbar Moderates ARDS: PaO ₂ /FiO ₂ >100 bis ≤200 und PEEP >5 mbar Schweres ARDS: PaO ₂ /FiO ₂ ≤100 und PEEP >5 mbar

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure; kontinuierlich positiver Atemwegsdruck; **FiO₂** = inspiratorische Sauerstoff-Fraktion; **PaO₂** = arterieller Sauerstoffpartialdruck; **PEEP** = Positive End-Expiratory Pressure, positiver endexpiratorischer Druck.

Tabelle 4

Ausprägungsphasen, Beginn und Pathomorphologie des ARDS. Die Phasen können sich klinisch und histologisch überschneiden.

Ausprägungsphase	Beginn	Lunge makroskopisch	Lunge mikroskopisch
Exsudative Phase	Tag 1 bis 7	Schweres, hämorrhagisch-induriertes, wenig luftgefülltes Gewebe, hohes Lungengewicht (oft >2.000 g)	Eosinophile hyaline Membranen, intravasale Fibrin-Ansammlung, Mikrothromben, Zellschwellung, Zelluntergang, Verlust der Basalmembran, Auflockerung der Zellstruktur, Ansammlung von Neutrophilen
Proliferative Phase	Ab Tag 3	Festes, diffus grau verfärbtes Lungengewebe, Zunahme von Bindegewebe, Verlust an kleinen Luftwegen	Organisation/Abbau des intraalveolären und interstitiellen Ödems, Proliferation von Alveolozyten Typ II entlang der Alveolarsepten, Zunahme cuboidaler Zellen entlang der Alveolarwände, Proliferation von Fibro- und Myofibroblasten
Fibrotische Phase	Ab Tag 7	Derbes, induriertes Lungengewebe, wabenartiger Umbau, Bildung von Bullae, massive Zunahme Gesamt-Lungenkollagen nach ca. 14 Tagen	Fibrotischer Umbau, zellarmes kollagenes Bindegewebe in Alveolarsepten und kleinen Atemwegen

sowie Transfer von Inflammationsmediatoren und Bakterien in die systemische Zirkulation;

- pulmonale Belüftungsstörungen mit Atelektasen oder Konsolidierungen, Abnahme des endexspiratorischen Lungenvolumens und Verlust an Gasaustauschfläche;
- vaskuläre Alterationen wie mikrovaskuläre Thrombenbildung, Hypertrophie der Gefäßmuskulatur, Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses, intrapulmonaler Shunt;
- therapierefraktäre Hypoxämie und beeinträchtigte Elimination von Kohlendioxid (CO_2);
- verminderte pulmonale Compliance mit Anstieg der Atemarbeit und ventilatorischer Insuffizienz, bei Beatmung ggf. zusätzliche beatmungsassoziierte Lungenschädigung.

Pathomorphologisch werden die Folgen der Schädigungskaskade als diffuser Alveolarschaden (Diffuse Alveolar Damage; DAD) beschrieben, der zur Quantifizierung der Schädigungsschwere dienen kann [12].

Die pathomorphologischen Veränderungen [16] werden in eine exsudative, proliferative und fibrotische Phase unterteilt (Tab. 4).

Diese Phasen können sich überschneiden – so kann bei einem Patienten mit ursprünglich durch Lungenkontusion verursachtem ARDS nach einigen Tagen

durch eine schwere beatmungsassoziierte Pneumonie eine erneute exsudative Phase ausgelöst werden.

Abbildung 1 zeigt den typischen makroskopischen Aspekt der ARDS-Lunge eines Versuchstieres in der akuten Phase. Abbildung 2 zeigt entsprechend das CT eines akuten ARDS bei einem Patienten

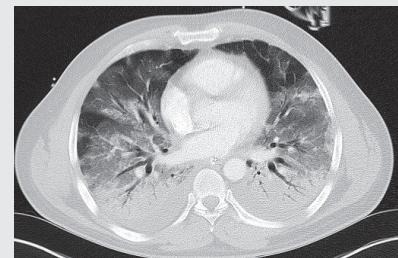
mit Sepsis; der schwerkraftabhängige Gradient der Verdichtungen des Lungenparenchyms ist in beiden Abbildungen erkennbar.

Da die zentralen Angriffspunkte der primären und sekundären Schädigungsmechanismen die endothelialen und epithelialen Strukturen der Luft-Blut-Schranke (Lungengefäße und Aveolen) sind, ist die Zunahme der Permeabilität dieser Barriere mit Ausbildung eines proteinreichen Lungenedems das entscheidende pathophysiologische Moment des ARDS [16].

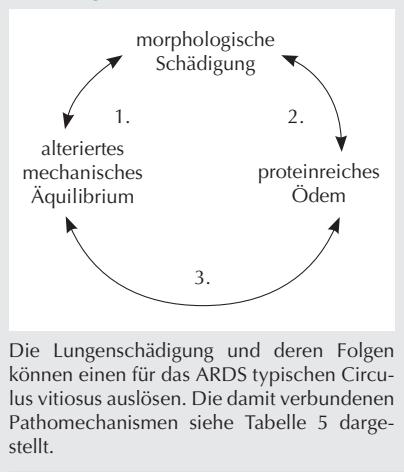
Zusammen mit der gestörten Resorption des Ödems kann sich wegen der wei-

Abbildung 1

Linke Lunge eines Schweins mit experimentellem ARDS durch Salzsäure-Aspiration nach 24 h Beatmung mit typischer schwerkraftabhängiger Verteilung.

Abbildung 2

Computertomogramm eines Patienten mit akutem, Sepsis-assoziiertem ARDS. Es sind die typischen beidseitigen Belüftungsstörungen sowie Pleuraergüsse dorsal, Milchglasphänomene medial und normal belüftete Lunge ventral zu erkennen. Der ventro-dorsale Gradient korreliert mit den Verdichtungen des Lungenparenchyms in Abbildung 1.

Abbildung 3

teren pathophysiologischen Effekte der interstitiellen und alveolären Ödeme ein **Circulus vitiosus** entwickeln, der die Lungenschädigung und Ödemakkumulation unterhält und aggraviert (Abb. 3). Die damit verbundenen typischen Pathomechanismen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Typische radiologische Befunde beim ARDS sind Transparenzminderungen vom Milchglasphänomen bis zur kompletten Verdichtung des Lungenparenchyms, die häufig einen ventro-dorsalen Gradienten zeigen und lobär, fleckig oder diffus verteilt sein können.

Die Transparenzminderung als Korrelat einer Belüftungsstörung kann durch die ursächliche Schädigung (z.B. pneumonisches Infiltrat, Lungenkontusion), das resultierende alveoläre und interstitielle Ödem oder Atelektasen sowie andere Ursachen (z.B. Aspirat) verursacht werden. Im Nativ-Röntgenbild stellen sich die Transparenzminderungen meist diffus dar (Abb. 4 links); sie können vor allem in der exsudativen Phase von Pleuraergüssen begleitet sein und sind ggf. nur schwer von einem kardialen Lungenödem abzugrenzen.

Basierend auf dem Nativ-Röntgenbild wurde lange von einer homogenen Verteilung der Parenchymsschädigung und des Ödems ausgegangen [17]. Im CT

Tabelle 5

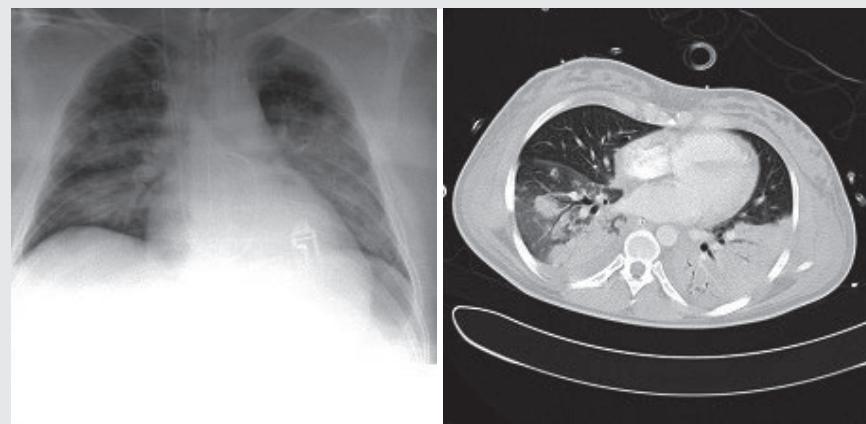
Pathomechanismen mit Bedeutung für den in Abbildung 3 dargestellten Circulus vitiosus.

Pathomechanismen (Abb. 3 Nr. 1)	Pathomechanismen (Abb. 3 Nr. 2)	Pathomechanismen (Abb. 3 Nr. 3)
Reduzierte Compliance, reduziertes endexspiratorisches Lungenvolumen	Schädigung des Endothels	Filtrationsgradient in alveolärer Richtung verstärkt, Ödem
Lungenkollaps und -konsolidierung, erhöhte Öffnungsdrücke	Schädigung des Epithels	Erhöhte Oberflächenspannung
Störung der Surfactant-Synthese (Typ-II-Pneumozyten)	Aktivierung und Migration von Neutrophilen, Inflammation	Inaktivierung von Surfactant
Inhomogene Belüftung, Scherstress zwischen unterschiedlich belüfteten Regionen	Erhöhte Permeabilität der alveolo-kapillären Schranke	Ödemflutung alveolärer Strukturen und kleiner Atemwege
Zyklisches Öffnen und Kollabieren		
Zyklische Überblähung		
Mechanotransduktion		

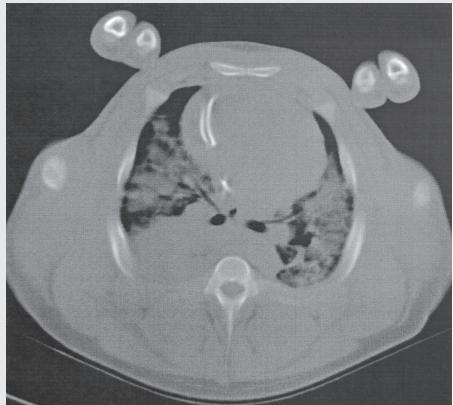
(Abb. 4 rechts) zeigt sich jedoch neben einer inhomogenen Verteilung der Belüftungsstörung ein Nebeneinander von unterschiedlich stark geschädigten und normalen Lungenabschnitten; vor allem beim indirekten ARDS ist oft eine schwerkraftabhängig zunehmende Verdichtung der Lunge als ventro-dorsaler Gradient von Belüftungsstörung bzw. Ödemausbreitung erkennbar (Abb. 1 und 2). Ventral finden sich Areale mit erhaltener Belüftung oder auch Überblähung, zentral milchglasartige Verdichtungen weniger stark geschädigter Abschnitte und dorsal ausgeprägte Verdichtungen des Parenchyms [17]. Die

dorsalen Belüftungsstörungen können sowohl durch Atelektasen als auch durch schwerkraftabhängige Ödemverteilung bedingt sein; sie sprechen oft gut auf Lagerungsmanöver an [18]. Abbildung 5 zeigt diesen Effekt im Tiermodell am Beispiel der Bauchlagerung.

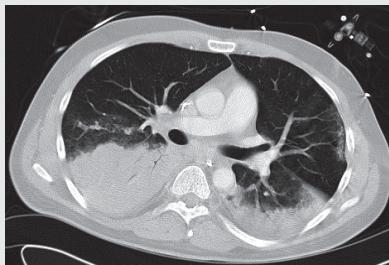
Die räumliche Verteilung der Infiltrate – lobär, fleckig oder diffus – wird sowohl durch die auslösende Erkrankung als auch die schwerkraftabhängige Ödemverteilung beeinflusst (Abb. 6–8) [19]. Während direkte Schädigungsmechanismen wie Pneumonie oder Lungenkontusion meist asymmetrisch-fleckige

Abbildung 4

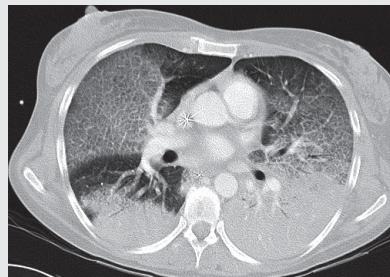
Typische Befunde des ARDS im Nativ-Röntgenbild (links) und im Computertomogramm (rechts).

Abbildung 5

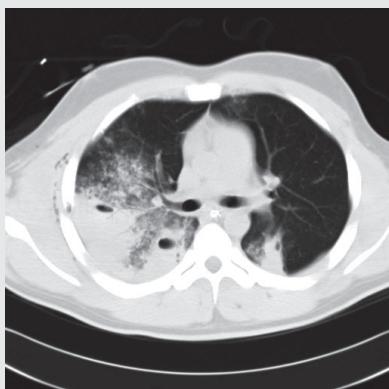
Computertomogramm der kompletten Umverteilung des Ödems in Abhängigkeit von der Schwerkraftwirkung in Rückenlage (links) und nach Bauchlagerung (rechts) im tierexperimentellen ARDS beim Schwein.

Abbildung 6

Lobäre Verteilung der Belüftungsstörungen beim ARDS.

Abbildung 8

Diffuse Verteilung der Belüftungsstörungen beim ARDS.

Abbildung 7

Mehr fleckige Verteilung der Belüftungsstörungen beim ARDS.

Schädigungen verursachen, scheinen extrapulmonale Ursachen wie Sepsis oder Pankreatitis eher diffuse Schädigungs-muster auszulösen [17].

änderungen [20]. Für die noch offenen Bereiche sind große Atemhubvolumina eine starke mechanische Belastung und mit dem Risiko der Überblähung verbunden, zumal die Compliance der Lunge durch die Ödembildung vermindert ist. Diese Aspekte werden im „stress and strain“-Konzept beachtet und stehen im Zentrum der pathophysiologischen Überlegungen zum ARDS und zur maschinellen Beatmung allgemein [21].

Spezielle pathophysiologische Aspekte

Alveolo-kapilläre Schranke

Die alveolo-kapilläre Schranke (Luft-Blut-Schranke) umfasst eine alveoläre Oberfläche von ca. 250 m² mit ca. 100 Millionen Kapillaren. Die eigentliche alveolo-kapilläre Schranke ist nur 0,5 µm dick und besteht aus Alveolarepithel, Basalmembran und Kapillarendothel [22].

- Das sehr dünne **Alveolarepithel** besteht zu ca. 90% aus Typ-I-Pneumozyten sowie ca. 10% aus Typ-II-Pneumozyten und ist durch spezielle Zellkontakte (Zonulae occludentes, Tight junctions) relativ undurchlässig für Flüssigkeit, gelöste Substanzen und Makromoleküle. Während die flachen Typ-I-Zellen die Alveole auskleiden, spielen die kubischen Typ-II-Zellen eine wichtige Rolle bei der Surfactant-Bildung, dem Ionen-Transport sowie Proliferations- und Regenerationsprozessen. Nach Schädigungen können sie bei Reparaturvorgängen zu Typ-I-Zellen differenzieren.
- Durch die **Basalmembran** und das **Kapillarendothel** der kapillären Seite werden stündlich mehrere Milliliter teilweise proteinreicher Flüssigkeit filtriert, die hauptsächlich über Lymphbahnen im Bereich von Hilus, Pleuraspalt und Abdomen drainiert wird [22].
- Das fein ausbalancierte **Flüssigkeitsgleichgewicht** der alveolo-kapillären Einheit beruht auf den transmuralen hydrostatischen und interstitiellen onkotischen Drücken (Starling-Kräfte)

mit resultierenden Filtrations- und Reflektionskoeffizienten und wird durch Änderungen der Homöostase in Thorax und Abdomen entscheidend beeinflusst.

Eine Schädigung der alveolo-kapillären Einheit durch direkte oder indirekte Noxen führt zu einer Beeinträchtigung der Schrankenfunktion mit proteinreichem Ödem, Störung des biomechanischen Äquilibriums sowie letztlich zum respiratorischen Versagen.

Die initiale Schädigung der aveolokapillären Schranke durch die das ARDS auslösende Erkrankung führt primär zu einer vorerst oft noch lokalisierten Störung der Permeabilität und damit des Äquilibriums aus Flüssigkeitsfiltration und -absorption. In der Folge verstärken sekundäre zell- und mediatorvermittelte Änderungen der Integrität und Permeabilität und die gestörte Ödemresorption das proteinreiche Ödem. Das Ödem aggraviert die Störung des alveolären Flüssigkeitstransports und inaktiviert den Anti-Atelektase-Faktor **Surfactant**, dessen Synthese in Typ-II-Zellen durch die Lungenschädigung bereits ohnehin beeinträchtigt ist. Die resultierende Zunahme der alveolären Oberflächenspannung begünstigt den endexspiratorischen Kollaps alveolärer Einheiten, reduziert deren Compliance und fördert durch Zunahme des kapillär-transmuralen Drucks das weitere Einströmen von Ödemflüssigkeit nach interstitiell und alveolär. Direkte Folge ist eine vorerst noch lokal begrenzte Störung der Atemmechanik. Im weiteren Verlauf breiten sich die kollabierten oder ödemgefluteten Bereiche über größere Lungenabschnitte aus. Die Schädigung der aveolokapillären Schranke ermöglicht letztlich auch den Übertritt von inflammatorischen Mediatoren und Bakterien aus der Lunge in die systemische Zirkulation.

Zusätzlich zu den primären und sekundären Schäden kann die Lunge auch durch die Beatmung geschädigt

werden, was als beatmungsassozierter Lungenschaden bezeichnet wird [23].

- Wenn **Atemhubvolumen und Druckamplitude** nicht an das funktionell verbliebene endexspiratorische Lungenvolumen (EELV) angepasst werden, kommt es zu einer ausgeprägt heterogenen Lungenbelüftung mit mechanischer Belastung vor allem der Grenzbereiche von belüfteten und nichtbelüfteten Arealen, die wiederum die Parenchymschädigung und das Lungenödem agravieren kann.
- Die mechanische Fehlbelastung kann über einen als **Mechanotransduktion** bezeichneten Prozess die Synthese und Freisetzung verschiedener Inflammationsmediatoren auslösen und unterhalten, was wiederum Ausprägung und Verlauf des ARDS beeinflusst.

Darüber hinaus gewinnen die negativen Effekte einer **vehementen Spontanatmung** in der Frühphase des ARDS – z.B. bei jungen Männer mit Lungenkontusion nach Thoraxtrauma – im Sinne eines **atmungsassoziierten Lungenschadens** an Bedeutung. Bei forciertter Spontanatmung – auch in Kombination mit nicht-invasiver Ventilation – können stark negative Pleuradrücke zu hohen und regional unterschiedlichen transpulmonalen Drücken mit entsprechenden Schäden führen [21,24].

Effekte von neutrophilen Granulozyten und Inflammationsmediatoren

Pulmonales Gefäßendothel

Nach einer Schädigung des pulmonalen Gefäßendothels können neutrophile Granulozyten verschiedene, sich teils selbst verstärkende immunologische Kaskaden auslösen.

- Zunächst sammeln sich neutrophile Granulozyten am geschädigten Endothel und rollen langsam daran entlang (**Akkumulation** und „**Rolling**“). Die zunehmende Akkumulation ver-

stärkt die endotheliale Adhäsion und induziert in der Folge die Aktivierung der Neutrophilen.

- Die Aktivierung führt zur Degranulation mit Freisetzung von Mediatoren wie Proteasen, Sauerstoffradikalen sowie proinflammatorischen und prokoagulatorischen Zytokinen.
- Entsprechend aktivierte Neutrophile können das Endothel passieren (Migration) und das Blutgefäß damit verlassen. Das Größenverhältnis zwischen den Neutrophilen (6–8 µm) und den engen Kapillaren (≥ 2 µm) begünstigt die Migration in das Lungenparenchym [25,26], wobei die Neutrophilen mit Makrophagen und Thrombozyten interagieren. Thrombozyten fungieren als Mediatoren und Quelle der Zytokin-Freisetzung.
- Die Interaktion von neutrophilen Granulozyten, Gefäßendothel und Thrombozyten begünstigt die charakteristischen inflammatorischen Prozesse des ARDS mit konsekutiv gesteigerter Endothelpermeabilität und Verlust der Barrierefunktion.

Alveolen

Neben der Endothelschädigung ist die Schädigung epithelialer alveolärer Strukturen die zweite Voraussetzung für die Entwicklung eines ARDS [27].

Auch hier kommt den neutrophilen Granulozyten eine Schlüsselstellung zu, wobei sich die Abläufe in die Abschnitte Adhäsion, transepitheliale Migration und Postmigration unterteilen lassen.

- Über verschiedene Moleküle (β_2 -Integrine, fukosyierte Glykoproteine, junctionales Adhäsionsmolekül C usw.) wird die **Adhäsion** von Neutrophilen an der basolateralen Oberfläche des Alveolarepithels vermittelt.
- Daran schließt sich die parazelluläre **Migration** der Leukozyten an.
- In der **Postmigrationsphase** erscheinen die Neutrophilen auf der apikalen Oberfläche des Aveolarepithels und damit in der Alveole.

Neutrophile Granulozyten und Makrophagen gehören zur physiologischen

Immunausstattung der Alveole und dienen der Abwehr von Bakterien usw. – hohe Konzentrationen von Neutrophilen bzw. deren Zytokine können jedoch u. a. die Apoptose und Nekrose von Pneumozyten auslösen. Ähnlich der Schädigung des Gefäßendothels kann sich auch auf der alveolären Seite ein Circulus vitiosus aus Zellaktivierung, Mediatorfreisetzung, Epithelschaden, erhöhter Permeabilität und Verlust der Barrierefunktion bilden. Klinische und tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass epitheliale Veränderungen im Rahmen einer direkten pulmonalen Schädigung eine ausgeprägtere Inflammationsreaktion bzw. ultrastrukturelle Veränderungen hervorrufen als indirekte extrapulmonale Noxen [28].

Inflammationsmediatoren

Sog. Pathogene (Bakterien- und Virenbestandteile) und Mediatoren (z.B. Zytokine) lösen parallele Reaktionen aus, welche die alveolo-kapilläre Schranke zerstören und durch Einstrom proteinreicher Flüssigkeit zur alveolären Ödemflutung führen.

- Pathogene und Mediatoren binden auf molekularer Ebene an Toll-like-Rezeptoren (TLR) des Lungeneipithels und alveolare Makrophagen und vermitteln so eine Immunantwort mit Einstrom von Proteasen, Thrombin, Zytokinen und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) usw.
- Diese Mechanismen sind Teil der physiologischen Abwehrreaktion; unter unphysiologischen Bedingungen wie dem ARDS unterhalten sie jedoch die Schädigung oder verstärken sie. Von besonderem wissenschaftlichem Interesse für das Verständnis dieser immunologischen Kaskade sind Neutrophile und Histone, deren Konzentration mit der Schwere des Lungenschadens korreliert [29]. Folge der zellulär und immunologisch vermittelten Prozesse ist die Destabilisierung auf mikrovaskulärer Ebene.

Prinzipiell erscheint das Alveolarepithel stabiler als das Gefäßendothel. Dies

Tabelle 6

Im Rahmen des ARDS relevante immunologische Reaktionsmechanismen.

Reaktionsweg	Wirkungsweise
Hyaluronan	Freisetzung durch Schädigung von Lungengewebe Entzündungsreaktion durch Reaktion mit TLR2/TLR4 Steuerung von Regenerationsabläufen
Mitochondriale Danger-Associated-Molecular-Pattern (DAMP)	Freisetzung durch Zelluntergang Übertragung durch Transfusion Trigger für Inflammation und SIRS Aktivierung neutrophiler Leukozyten
Ubiquitination	Zellschäden/Endotoxine vermitteln Degradation von Ubiquitin Abbau von Na-K-ATPase des Alveolarepithels Verlust der Barrierefunktion des Epithels
Neutrophil extracellular traps	Aktivierung von Neutrophilen durch Zytokine/Makrophagen und Freisetzung in extrazellulären Strukturen Einfluss auf Abwehr zellulärer Pathogene Induktion des Untergangs epithelialer/endothelialer Strukturen

SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; TLR = Toll-like-Rezeptor.

kann auch die höhere Permeabilität des Epithels und die höhere Zytokin-Konzentration bei pulmonalen ARDS-Ursachen erklären [28,30]. Während direkte pulmonale Lungenschäden über direkte Reaktionen am Alveolarepithel verursacht werden, wirken Auslöser indirekter, extrapulmonaler Lungenschäden mediatorvermittelt am Endothel der alveolo-kapillären Schrankeinheit.

Zahlreiche Abläufe, die zur Entwicklung des ARDS-typischen proteinreichen Ödems führen, sind durch zellmembran-assoziierte TLR und zytosolische „Nucleotide-binding oligomerization domain-like Receptor“ (NLR) vermittelt. Beispiele für diese typischen immunologischen Reaktionswege sind in Tabelle 6 zusammengefasst [31].

Pulmonale Belüftungsstörungen und deren Folgen

Die Zerstörung der alveolo-kapillären Einheiten mit alveolärer Ödemflutung führt zur Konsolidierung von Lungenarealen mit schwerkraftabhängigen Verlust von Lungenvolumen [19].

Die konsolidierten Lungenabschnitte fehlen nicht nur als Reservoir für die Aufnahme des Atemhubvolumens und

als Gasaustauschfläche, sondern komprimieren auch darunterliegende Abschnitte mit resultierender Atelektasenbildung – was zu den Konzepten „Baby lung“ und „Superimposed pressure“ geführt hat [17,20]. Darüber hinaus wird diskutiert, dass auch Ödemflüssigkeit und -schaum zu Störungen der Belüftung und Atemmechanik der Lunge führen können [32].

Die beschriebenen Veränderungen beeinträchtigen neben der Belüftung auch die pulmonale Perfusion mit erheblichen Folgen für die Zirkulation.

Diese Folgen fließen in das komplexe Geschehen des ARDS ein und werden leicht unterschätzt oder verkannt, wobei insbesondere der Anstieg der PVR (Pulmonary Vascular Resistance; pulmonaler Gefäßwiderstand) mit pulmonaler Hypertonie bis hin zum akuten Rechts Herzversagen zu nennen ist [33].

- Unter physiologischen Bedingungen führt eine regionale Verminderung des alveolären O₂-Partialdrucks zur Vasokonstriktion von Lungenarteriolen, um so die Perfusion nicht- oder minderbelüfteter Lungenanteile zu verhindern (hypoxische Vasokonstriktion; Euler-Liljestrand-Mechanismus).

Im ARDS begünstigt der Verlust der entsprechenden **Autoregulationsmechanismen** – mit Inhibierung von Stickstoffmonoxid (NO) oder Freisetzung von Endothelin-1 – die Entwicklung einer **pulmonalen Hypertonie** [33].

- Am Endothel ablaufende Immunprozesse können darüber hinaus die **Gerinnungskaskade** aktivieren, wobei aktivierte Thrombozyten die Prozesse durch Interaktion mit Leukozyten, Freisetzung vasokonstriktorischer Zytokine oder Reduktion vasodilatatorischer Substanzen wie Endotheliales Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) verstärken können [25, 34]. Die thrombembolisch und vasokonstriktorisch bedingten **Gefäßokklusionen** können sich von mikrovaskulären Abschnitten bis in größere pulmonale arterielle, venöse und lymphatische Gefäßbereiche erstrecken.
- Weitere Faktoren treten hinzu. Das Lungenvolumen beeinflusst Lumen und Flusswiderstand der pulmonalen Kapillaren; die PVR steigt sowohl bei niedrigen als auch sehr hohen Volumina an. Hohe Beatmungsdrücke oder Ödem- bzw. Atelektasenbildung können Gefäße komprimieren und so die PVR steigern – ebenso Regenerations- und Umbauprozesse der pulmonalen Gefäße mit muskulärer Hypertrophie, Fibroproliferation oder Umwandlung bisher nicht-muskulärer Gefäße in muskuläre Gefäße [33]. Auch eine „permissive Hyperkapnie“ unter Beatmung wirkt vasokonstriktorisch; ausgeprägte Hyperkapnien können mit höheren Komplikationsraten und schlechtem Behandlungsergebnis assoziiert sein [35].
- Die genannten Prozesse gehen mit einer gravierenden Erhöhung des **Shuntvolumens** einher. Der funktionelle (intrapulmonale) Shunt durch Perfusion nichtbelüfteter Alveolen und der anatomische Shunt (Vv. bronchiales und Thebesii) beträgt physiologisch nur etwa 2% des Herzzeitvolumens (HZV). Das gesamte Shuntvolumen kann im ARDS auf

über 50% steigen, wenn ein großer Teil des HZV durch belüftungsge- störte Lungenareale fließt und nicht oder unvollständig am Gasaustausch teilnimmt [6,8,36].

- Die alveolären Belüftungsstörungen erhöhen zusammen mit den vaskulären Effekten des ARDS die **Totraumventilation** [37], deren Größe mit der Mortalität zu korrelieren scheint. Der alveoläre Totraumanteil korreliert stark mit der Oxygenierungsstörung und der Größe der nichtbelüfteten Lungenbereiche [38]; der steigende Totraumanteil vermindert damit die Effektivität der Ventilation und erfordert eine Zunahme des zur CO_2 -Elimination notwendigen Atemminutenvolumens. Zur Aufnahme des erhöhten Atemminutenvolumens steht jedoch nur ein reduziertes funktionelles Lungenvolumen zur Verfügung, so dass die verbleibenden Lungenvolumina extrem belastet werden und ein beatmungsassozierter Lungenschaden droht [21,24].

Die pathophysiologischen Abläufe führen letztlich zum klinischen Bild der ventilatorischen Insuffizienz und sauerstoffrefraktären Hypoxämie.

Während die Hypoxämie die direkte Folge der Schädigung der alveolo-kapillären Einheit ist, beruht die ventilatorische Insuffizienz auf den Belüftungsstörungen mit verminderter Gasaustauschfläche, reduzierter Compliance und erhöhter Totraumventilation. Ziel der Therapie muss es daher sein, die Ursachen der Hypoxämie zu beheben, die Gasaustauschfläche zu reaktivieren und dem Patienten in Abhängigkeit vom Verlauf des ARDS die Atemarbeit teilweise oder vollständig abzunehmen, wobei beatmungsassoziierte Komplikationen möglichst zu vermeiden sind. Im Extremfall muss die Gasaustauschfunktion komplett durch ein Extrakorporalverfahren übernommen werden.

Regeneration der alveolo-kapillären Einheit

Die Behebung der alveolären Schädigung setzt das Abklingen der

Inflammation, die Regeneration des Epithels mit Wiederherstellung der alveolo-kapillären Schranke und die Resorption des Ödems voraus. Parallel dazu laufen Apoptose-, Phagozytose- und aktive Transportprozesse ab [27].

Diese Prozesse greifen auf verschiedenen zellulären und molekularen Ebenen ineinander und erfordern eine präzise Abstimmung [39].

- Im Zentrum steht die von Typ-II-Pneumozyten getragene Regeneration des Alveolarepithels mit Wiederherstellung des osmotischen Flüssigkeitstransports. Der Abbau apoptotischer Zellen und Zelldetritus sowie die Kontrolle der Inflammation werden sowohl über Makrophagen als auch durch Mediatoren gesteuert [27].
- Parallel zu den Regenerationsvorgängen am Alveolarepithel können – insbesondere bei fehlender Sanierung der auslösenden Erkrankung, anhaltender Entzündungsreaktion oder beatmungsassozierter Lungen- schädigung – fibrotische Umbauvorgänge einsetzen. Die Einwanderung von Fibroblasten entlang der Alveolarsepten führt zur **Lungenfibrose** mit erheblicher Zunahme des Gesamtkollagens, aber auch zum wabenartigen Umbau und zur Ausbildung von Bullae [26], was letztlich mit persistierenden Einschränkungen von Lungenfunktion und Lebensqualität einhergeht [40].

Interaktionen der Lunge mit anderen Organen – „Organ Crosstalk“

Die geschädigte Lunge kann media- torvermittelt mit anderen Organen interagieren. Dieser Crosstalk kann die Lungenschädigung initiieren oder agravieren, wobei der Prozess auch in umgekehrter Richtung ver- laufen kann.

Ausgedehnte Verbrennungen oder schwere Infektionen können Lungen- schäden bis hin zum ARDS induzieren

[27,41]. Die Interaktionen werden über die Freisetzung von Mediatoren in den Kreislauf erklärt und machen z.B. die erhöhte Rate von Organversagen unter nicht-lungenprotektiver Beatmung verständlich [23,41], während eine Nierenschädigung umgekehrt wiederum die Permeabilität pulmonaler Gefäße beeinflusst. Ähnlich ausgeprägte Interaktionen bestehen zwischen Gehirn und Lunge [42]. So können schwere Verletzungen des Gehirns (z.B. Schädel-Hirn-Trauma, Subarachnoidalblutung) eine akute Störung des Gasaustauschs auslösen [43]; neben der Freisetzung von Mediatoren wird das auch als „neurogenes Lungenödem“ bezeichnete Phänomen über massiv erhöhte Katecholamin-Spiegel erklärt [44]. Neurologische Beeinträchtigungen von Patienten nach ARDS – wie kognitive Einschränkung, Verlust an Gedächtnisfunktion, gesteigerte Angst- und Depressionsrate – können wiederum durch die Fernwirkung von Mediatoren erklärt werden [45].

Genetische Aspekte und Biomarker des ARDS

Die genetische Prädisposition kann die Entwicklung eines ARDS und das Behandlungsergebnis beeinflussen [27].

Derzeit sind über 35 Gene und Genloci bekannt, die auf Entzündungsreaktionen, die Endothelfunktion oder Radikalbildung, aber auch die Reparatur- und Apoptosezyklen der Alveolarzelle einwirken. Es ist jedoch kein bestimmter Genabschnitt mit direkter Wirkung auf den Verlauf einer akuten Lungenschädigung bekannt; stattdessen scheinen verschiedene Genabschnitte und -polymorphismen in die Regulations- und Regenerationsabläufe der alveolo-kapillären Einheit einzugreifen.

Im Plasma oder in der Alveolar-/Ödemflüssigkeit gefundene Biomarker tragen bisher nur in Kombination mit klinischen Daten zur Prognoseabschätzung bei [46].

Tabelle 7

Eine Auswahl von ARDS-relevanten Biomarkern.

Zuordnung	Biomarker	Vorhersagewert
Inflammation	Interleukin 6	Erhöhte Basiswerte im Plasma (Frühphase) bei Nicht-Überlebenden
	Interleukin 8	Erhöhte Basiswerte im Plasma (Frühphase) bei Nicht-Überlebenden
	Interleukin 1 β	Bei erhöhten Werten im Plasma oder Alveolarödem schlechtere Prognose
Zellschaden	Surfactant-Protein D	Bei erhöhten Plasmawerten höhere Letalität und Komorbidität
	Rezeptor for Advanced Glycation End Products (RAGE)	Bei erhöhten Basiswerten im Plasma größere Letalität
	von-Willebrand-Faktor (vWF)	Erhöhte Basiswerte im Plasma bei Nicht-Überlebenden; mehr Organversagen
	E-Selectin	Bei erhöhten Plasmawerten erhöhtes ARDS-Risiko; höhere Letalität
Aktivierte Gerinnung	Plasminogen Aktivator Inhibitor 1 (PAI 1)	Bei erhöhten Werten in Plasma oder Alveolarödem höhere Letalität
Proliferation	N-terminales Procollagen Peptide III (N-PCP III)	Bei erhöhten Plasmawerten frühe Fibroproliferation und schlechtere Prognose

Biomarker können verschiedenen Phasen des Lungenversagens zugeordnet und so in Marker für Inflammation, Zellschaden, aktivierte Gerinnung oder Proliferation unterteilt werden (Tab. 7).

Bislang wurde kein Einzelparameter mit ausreichend gutem Vorhersagewert isoliert; die simultane Betrachtung mehrerer Biomarker könnte jedoch weiterführen. So wurde gezeigt [47], dass zwei durch drei Biomarker – Interleukin-8, Bicarbonat und TNF-Rezeptor-1 – typisierte Kollektive sich u. a. bezüglich der auslösenden Erkrankung, dem Vorliegen eines Schocks, der Letalität und dem Ansprechen auf Volumetherapie unterschieden. Klinische Konsequenzen dieser Befunde sind derzeit nicht absehbar.

Tiermodelle zur Pathophysiologie des ARDS

Tiermodelle können zum besseren Verständnis der Auslöser, Abläufe und Einflussfaktoren des ARDS beitragen.

In Tabelle 8 sind Tiermodelle zum ARDS mit Angriffspunkt und vermuteten

Pathomechanismen zusammengestellt [48], die wichtige Erkenntnisse zu pathophysiologischen **Einzelaspekten** wie Permeabilität der alveolo-kapillären Schranke, alveolärem und interstitiellem Ödem, Verlust von Gasaustauschfläche oder Immunreaktionen liefern können. Klinisch wird das ARDS als komplexes multifaktorielles Syndrom jedoch neben dem jeweiligen Auslösemechanismus von weiteren individuellen Patientenfaktoren wie Vorerkrankungen oder der genetischen Prädisposition beeinflusst. Erkenntnisse aus Tiermodellen können daher nicht ohne weiteres in die Klinik transferiert werden, zumal die untersuchten Spezies sich auch im Hinblick auf ihre immunologischen Reaktionen deutlich unterscheiden.

Pathophysiologisch begründete Therapieansätze

Aus der Pathophysiologie des ARDS können Therapieansätze abgeleitet werden (Tab. 9), von denen aber nur wenige in randomisierten klinischen Studien das Behandlungsergebnis verbessern konnten.

Tabelle 8

Tiermodelle zum ARDS. Nach [48]; dort auch die Literatur zu den jeweiligen Aspekten.

Spezies	Modell	Angriffspunkt	Pathomechanismus
Schwein, Hund	Ölsäure	Endothelschaden nach i.v.-Injektion, teilweise erhöhter intraabdomineller Druck	Down-Regulation Anti-Apoptose-Marker, Up-Regulation Apoptose-Marker, direkte Wirkung am Endothel
Maus, Ratte, Schwein	Endotoxin/ LPS	Endothelschaden nach intravenöser Injektion	Apoptose, Aktivierung neutrophiler Granulozyten
Ratte, Maus	Hyperoxie	Epithelschaden nach Ventilation mit 100% O ₂	Reaktive O ₂ -Radikale, Inflammation, Proliferation und Fibrose
Kaninchen, Schwein	Pulmonale Lavage	Epithelschaden nach intraalveolärer Auswuschung von Surfactant	Veränderte Oberflächenspannung, Kollaps, mechanischer Stress der Alveole, Inflammation
Schwein	Salzsäure	Epithelschaden nach Aspiration	Inflammation, Verlust der Barrierefunktion, Induktion von Kollaps
Kaninchen, Hund, Schaf etc.	Ischämie, Reperfusion	Endothel-/ Epithelschaden nach Minderperfusion	Inflammation (vor allem in Reperfusion), mikrovaskuläre Schäden – abhängig von Ausmaß und Dauer der Ischämie sowie der Ventilation
Ratte, Schwein	Trauma	Schäden Endothel, Epithel, Parenchym durch mechanische Krafteinwirkung	Inflammation, mikrovaskuläre Schäden, mechanischer Stress für Alveole
Kaninchen, Ratte	Peritonitis	Endothelschaden nach extrapulmonaler Sepsisinduktion	Inflammation (nach längerer Zeit), Aktivierung neutrophiler Granulozyten, erhöhte Alveolar-Permeabilität

LPS = Lipopolysaccharide.

Tabelle 9

Pathophysiologisch begründete Therapieansätze.

Therapieansatz	Vermuteter Wirkmechanismus	Klinische Relevanz
Lungenprotektive Beatmung [50]	Erhalt der alveolo-kapillären Schranke, reduzierter mechanischer und inflammatorischer Stress	Reduzierte Letalität
Adäquater PEEP [51]	Erhalt der alveolo-kapillären Schranke, reduzierter mechanischer Stress und inflammatorischer Stress	Reduzierte Letalität für Subgruppe mit schwerem ARDS
Lagerungstherapie [15]	Umverteilung der Perfusion, Rekrutierung nichtventilierter Abschnitte	Reduzierte Letalität bei schwerem ARDS
Reduzierte Beatmungsdruckamplitude [52]	Reduzierter mechanischer und inflammatorischer Stress	Reduzierte Letalität
Begrenzte Flüssigkeitszufuhr [53]	Reduzierte Extravasation von Flüssigkeit und weniger Mediatorsubstanzen	Reduzierte Beatmungsdauer, fraglicher Effekt auf das Behandlungsergebnis
Muskelrelaxierung [14]	Reduzierter mechanischer Stress, bessere Synchronisation der Beatmung, reduzierter beatmungsassoziierter Lungenschaden	Nicht ergebnisrelevant, fraglich reduzierte Letalität
Hochdosis-Steroidtherapie [54]	Verminderte Inflammation	Nicht ergebnisrelevant
Acetylcystein [55]	Verminderte Inflammation	Nicht ergebnisrelevant
Stickstoffmonoxid [56]	Umverteilung der Perfusion	Nicht ergebnisrelevant
Prostaglandin E1 [57]	Umverteilung der Perfusion	Nicht ergebnisrelevant
β2-Mimetika i.v./inhalativ [58]	Verminderte Inflammation, Relaxierung Bronchialmuskulatur, bessere mukoziliäre Clearance	Nicht ergebnisrelevant
Statine [59]	Verminderte Inflammation, antithrombotische Wirkung	Nicht ergebnisrelevant
Omega-3-Fettsäure-reiche Ernährung [60]	Verminderte Produktion pro-inflammatorischer Transmitter	Nicht ergebnisrelevant
Extrakorporalverfahren [61]	Sicherstellung des Gasaustausches, reduzierter mechanischer Stress	Bisher unzureichende Daten
Surfactant-Gabe bei Erwachsenen [62]	Reduzierte Oberflächenspannung, reduzierter mechanischer Stress, verminderte Inflammation	Bisher unzureichende Daten
Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren [63]	Alveolare Vasodilatation, verminderte Permeabilität, reduzierte Ödemlast und Fibrose	Experimenteller Ansatz, bisher unzureichende Daten
Stammzell-Therapie [64]	Regeneration der alveolo-kapillären Einheit	Experimenteller Ansatz, bisher unzureichende Daten

Dazu zählen:

- Lungenprotektive Beatmung mit reduziertem Atemhubvolumen, begrenztem Plateaudruck, begrenzter Druckamplitude und adäquatem PEEP [51],
- Bauchlagerung [15],
- restriktive Flüssigkeitszufuhr [52],
- im Einzelfall Muskelrelaxierung in der Frühphase [14].

Die lungenprotektive Beatmung kann darüber hinaus nicht nur zur Therapie, sondern auch zur Prävention des Lungenversagens beitragen [49].

Literatur

1. Bernard GR: Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:798-806
2. Ashbaugh D, Bigelow B, Petty T, Levine B: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;290:319-323
3. Pham T, Rubenfeld GD: Fifty years of research in ARDS. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome. A 50th birthday review. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:860-870
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al: Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315:788-800
5. Villar J, Schultz MJ, Kacmarek RM: The LUNG SAFE: A biased presentation of the prevalence of ARDS! *Crit Care* 2016; 20:108
6. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al: An early PEEP/FiO₂ trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:795-804
7. Villar J, Kacmarek RM, Guérin C: Clinical trials in patients with the acute respiratory distress syndrome: Burn after reading. *Intensive Care Med* 2014;40:900-902
8. Reske AW, Costa EL V, Reske AP, Rau A, Borges JB, Beraldo MA, et al: Bedside estimation of nonaerated lung tissue using blood gas analysis. *Crit Care Med* 2013;41:732-743
9. Dodoo-Schittko F, Brandstetter S, Blecha S, Thomann-Hackner K, Brandl M, Knüttel H, et al: Determinants of quality of life and return to work following acute respiratory distress syndrome. *Dtsch Arztbl Int* 2017;114:103-1099
10. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-723
11. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824
12. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodriguez JM, Aramburu JA, Peñuelas O, et al: Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:761-767
13. ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526-2533
14. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A et al: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107-1116
15. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2159-2168
16. Tomashefski JF: Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990;11:593-619
17. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR: What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1701-1711
18. Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, Kitsakos A, Koulouras V, Efremidis SC, et al: Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:187-197
19. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q: Acute respiratory distress syndrome: Lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 2003;31:S285-295
20. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L: The "baby lung" became an adult. *Intensive Care Med* 2016;42:663-673
21. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A: Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:438-442
22. Martin GS, Brigham KL: Fluid flux and clearance in acute lung injury. *Compr Physiol* 2012;2:2471-2480
23. Slutsky AS, Ranieri VM: Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;369:2126-2136
24. Yoshida T, Fujino Y, Amato MBP, Kavanagh BP: Fifty years of research in ARDS. Spontaneous breathing during mechanical ventilation. Risks, mechanisms, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:985-992
25. Williams AE, Chambers RC: The mercurial nature of neutrophils: Still an enigma in ARDS? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;306:L217-230
26. Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-1349
27. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA: The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2012;122:2731-2740
28. Morisawa K, Taira Y, Yanai M, Takamatu Y, Kushimoto S, Fujitani S: Difference in pulmonary permeability between indirect and direct acute respiratory distress syndrome assessed by the transpulmonary thermodilution technique. *Crit Care* 2013;17:S37
29. Abrams ST, Zhang N, Manson J, Liu T, Dart C, Baluwa F, et al: Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:160-169
30. Menezes SLS, Bozza PT, Neto HCCF, Laranjeira AP, Negri EM, Capelozzi VL, et al: Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: Inflammatory and ultrastructural analyses. *J Appl Physiol* 2005;98:1777-1783
31. Han S, Mallampalli RK: The acute respiratory distress syndrome: From mechanism to translation. *J Immunol* 2015;194:855-860
32. Hubmayr RD: Perspective on lung injury and recruitment: A skeptical look at the opening and collapse story. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1647-1653
33. Price LC, McAuley DF, Marino PS, Finney SJ, Griffiths MJ, Wort SJ: Pathophysiology of pulmonary hypertension in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302:L803-815
34. Imai Y, Kuba K, Penninger JM: Angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:2006-2012
35. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, et al: Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017;43:200-208

36. Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L: Relation between PaO₂/FIO₂ ratio and FIO₂: A mathematical description. *Intensive Care Med* 2006;32:1494-1497
37. Hedenstierna G, Sandhagen B: Assessing dead space. A meaningful variable? *Minerva Anestesiol* 2006;72:521-528
38. Tusman G, Suarez-Sipmann F, Böhm SH, Pech T, Reissmann H, Meschino G et al: Monitoring dead space during recruitment and PEEP titration in an experimental model. *Intensive Care Med* 2006;32:1863-1871
39. Jiang D, Liang J, Fan J, Yu S, Chen S, Luo Y, et al: Regulation of lung injury and repair by toll-like receptors and hyaluronan. *Nat Med* 2005;11:1173-1179
40. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al: Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1293-1304
41. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, Perrot M de, Fischer S, Edwards V, et al: Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2015;289:2104-2112
42. Heuer JF, Pelosi P, Hermann P, Perske C, Crozier TA, Brück W, et al: Acute effects of intracranial hypertension and ARDS on pulmonary and neuronal damage: A randomized experimental study in pigs. *Intensive Care Med* 2011;37:1182-1191
43. Kahn JM, Caldwell EC, Deem S, Newell DW, Heckbert SR, Rubenfeld GD: Acute lung injury in patients with sub-arachnoid hemorrhage: Incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med* 2006;34:196-202
44. López-Aguilar J, Villagrá A, Bernabé F, Murias G, Piacentini E, Real J, et al: Massive brain injury enhances lung damage in an isolated lung model of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:1077-1083
45. Pustavotau A, Stevens RD: Mechanisms of neurologic failure in critical illness. *Crit Care Clin* 2008;24:1-24
46. Calfee CS, Ware LB, Glidden DV, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, et al: Use of risk reclassification with multiple biomarkers improves mortality prediction in acute lung injury. *Crit Care Med* 2011;39:711-717
47. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:331-338
48. Castillo RL, Carrasco Loza R, Romero-Dapueto C: Pathophysiological approaches of acute respiratory distress syndrome: Novel bases for study of lung injury. *Open Respir Med J* 2015;9:83-91
49. Yadav H, Thompson BT, Gajic O: Fifty years of research in ARDS. Is acute respiratory distress syndrome a preventable disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:725-736
50. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A: 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* 2000;342:1301-1308
51. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al: Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865-873
52. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:747-755
53. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, DeBoisblanc B, et al: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-2575
54. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al: High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1565-1570
55. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russell JA, et al: A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The antioxidant in ARDS study group. *Chest* 1997;112:164-172
56. Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO: Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:779-779
57. Abraham E, Baughman R, Fletcher E, Heard S, Lamberti J, Levy H, et al: Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: A controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. TLC C-53 ARDS study group. *Crit Care Med* 1999;27:1478-1485
58. Perkins GD, McAuley DF, Richter A, Thickett DR, Gao F: Bench-to-bedside review: Beta2-Agonists and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2004;8:25-32
59. Bajwa EK, Malhotra CK, Thompson BT, Christiani DC, Gong MN: Statin therapy as prevention against development of acute respiratory distress syndrome: An observational study. *Crit Care Med* 2012;40:1470-1477
60. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, Crowley JJ, Gundel SJ, Nathens AB, et al: A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med* 2011;39:1655-1662
61. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al: Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-1363
62. Spragg RG, Lewis JF, Walmarth H, Johannigman J, Bellinger G, Laterre P, et al: Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *Engl J Med* 2004;351:884-892
63. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al: Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-116
64. Hayes M, Curley G, Ansari B, Laffey JG: Clinical review: Stem cell therapies for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome – Hope or hype? *Crit Care* 2012;16:205.

Korrespondenz- adresse

**Priv.-Doz.
Dr. med. habil.
Andreas W. Reske**



Zentrum für Anästhesiologie,
Intensivmedizin, Notfallmedizin
und Schmerztherapie
Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau
Karl-Keil-Straße 35
08060 Zwickau, Deutschland
Tel.: 0375 51-4714/-4791
Fax: 0375 51-1531
E-Mail:
andreas.reske@hbk-zwickau.de