

## Spontaneous breathing in ARDS – Myth or pathophysiological rationality

Reasons speaking against neuromuscular blocking agents

W. Oczenski · C. Hörmann

## Spontanatmung beim ARDS – Mythos oder pathophysiologische Rationale

Was gegen Muskelrelaxierung  
spricht

### Zusammenfassung

Im Jahr 2010 publizierten Papazian et al, dass sich bei Patienten in der Frühphase eines schweren ARDS, die mit einem volumenkonstanten Beatmungsmodus beatmet wurden, eine Muskelrelaxierung mit Cis-Atracurium über 48 Stunden positiv auf die Überlebensrate auswirkt. Bei der Interpretation der Studienergebnisse muss betont werden, dass die Patienten mit dem volumenkonstanten Beatmungsmodus „Volume-Assist/Control-Ventilation“ beatmet wurden, einer Beatmungsform, die kaum eine Interaktion von spontaner und maschineller Ventilation zulässt und infolgedessen zu einem erhöhtem Auftreten einer Patient-Respirator-Asynchronie führt. Die Frage, ob eine Beatmungsstrategie mit ungehinderter Spontanatmung im Vergleich zu einer Beatmung im „Volume-Assist/Control-Modus“ und Muskelrelaxierung einen Mortalitätsvorteil bringt, kann zum momentanen Zeitpunkt aufgrund fehlender Studienergebnisse nicht beantwortet werden.

Im Gegensatz zu den publizierten Daten von Papazian et al sprechen viele andere Studienergebnisse für die Aufrechterhaltung der Spontanatmung beim akuten Lungenversagen. Die augmentierte Spontanatmung führt zu alveolärer Rekrutierung mit Verminderung von mechanischem „Stress“ und „Strain“ bei gleichzeitiger Verbesserung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses und des pulmonalen Gasaustausches sowie einer Verkürzung der Entwöhnung vom Respira-

tor. Da die Spontanatmung im BIPAP-/APRV-Modus gleichsam „superponiert“ mit niedrigen Tidalvolumina erfolgt, sind auch die Pleuradruckschwankungen niedrig, sodass infolgedessen auch der resultierende transpulmonale Druck, welcher die maßgebende Druckgröße für beatmungsassoziierte Lungenschädigung darstellt, niedrig bleibt.

Der Überlebensvorteil einer Muskelrelaxierung in der Frühphase des schweren ARDS konnte für die Anwendung der Beatmungsform „Volume-Assist/Control“ gezeigt werden. Vor dem Hintergrund der derzeit verfügbaren Literatur kann bei anderen augmentierenden Beatmungsstrategien, die auf anerkannten pathophysiologischen Konzepten basieren, die Anwendung von Muskelrelaxantien nicht evidenzbasiert empfohlen werden.

### Summary

In 2010, Papazian et al. published that the use of the neuromuscular blocking agent cis-atracurium over 48 hours in the early phase of severe ARDS is associated with a better outcome in patients ventilated with a constant tidal volume. Upon interpreting to the results of this study, it has to be emphasised that the patients had been ventilated in the volume assist/control mode, a mode of mechanical ventilation which rarely allows for an interaction between spontaneous breathing and mandatory ventilation, thus leading to an increased incidence of patient-ventilator asynchrony. The question as to whether a ventilation strategy

#### Interessenkonflikt:

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Schlüsselwörter

Akutes Lungenversagen – Spontanatmung – Muskelrelaxierung – transpulmonaler Druck

#### Keywords

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) – Spontaneous Breathing – Neuromuscular Blocking Agents (NMBA) – Transpulmonary Pressure

allowing for unassisted spontaneous breathing may result in a better outcome compared with the volume assist/control mode and the use of neuromuscular blocking agents cannot be answered at the moment because of a lack of appropriate studies. In contrast to the results of the study of Papazian et al., we report in this review the benefits of unassisted spontaneous breathing in ARDS patients. Unassisted spontaneous breathing in the BIPAP/APRV mode leads to alveolar recruitment, decrease of mechanical "stress" and "strain", improvement of the ventilation/perfusion ratio with an amelioration of the pulmonary gas-exchange as well as shortening of the length of mechanical ventilation. As in the BIPAP/APRV mode spontaneous breathing occurs in a "superimposed" manner with low tidal volumes, the resulting pleural pressure variations are kept low and consequently the resulting transpulmonary pressure, the main factor for ventilator associated lung injury, also remains low.

The better outcome due to neuromuscular blocking agents in the early phase of severe ARDS was verified using the volume assist/control mode. In the light of the recent literature, recommending the use of neuromuscular blocking agents is not evidence-based while other modes of augmented mechanical ventilation are applied on the basis pathophysiological approved concepts.

### Muskelrelaxierung beim ARDS

Im Jahr 2010 publizierten Papazian et al [1], dass sich bei Patienten in der Frühphase eines schweren ARDS, die mit einem volumenkonstanten Beatmungsmodus beatmet wurden, eine Muskelrelaxierung mit Cis-Atracurium über 48 Stunden positiv auf die Überlebensrate auswirkt, ohne eine erhöhte Inzidenz für eine Critical Illness-Myopathie aufzuweisen [1]. Die Ergebnisse dieser Studie sorgen auch heute noch für kontroverse Diskussionen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die nach Ausgangs- $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ , inspiratorischem Spitzendruck und SAPS-II-Score „adjustierte“ 90-Tage-Letalität in der Cis-

Atracurium-Gruppe signifikant niedriger war. Allerdings lässt sich dieser Überlebensvorteil beim Vergleich der absoluten Letalitätszahlen nicht mehr nachweisen [2]. Es bleibt demnach als einziger statistisch signifikanter Parameter eine Verlängerung der beatmungsfreien Tage im 28-Tage-Intervall übrig.

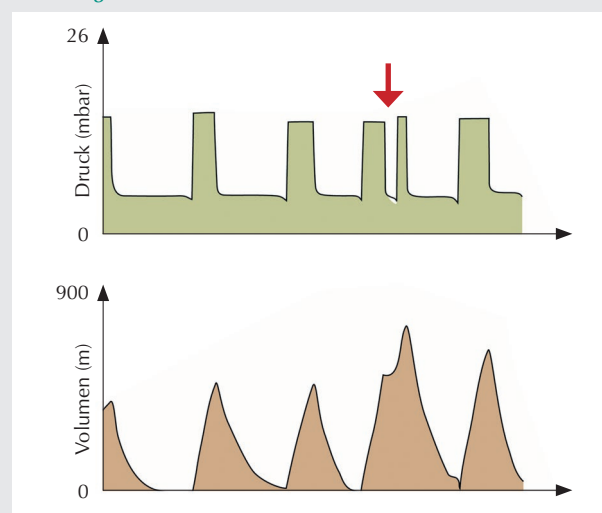
Bei der Interpretation der Studienergebnisse muss betont werden, dass die Patienten mit dem volumenkonstanten Beatmungsmodus „Volume-Assist/Control-Ventilation“ beatmet wurden, einer Beatmungsform, die kaum eine Interaktion von spontaner und maschineller Ventilation zulässt und infolgedessen zu einem erhöhten Auftreten einer Patient-Respirator-Asynchronie führt [3]. Auch die Autoren führen als eine der möglichen Ursachen für die niedrigere Mortalität unter Muskelrelaxierung eine verbesserte Synchronisation zwischen Patient und Respirator an. Slutsky schreibt im begleitenden Editorial, dass die komplette Ruhigstellung des Zwerchfells die schädliche „aktive Expiration“ unterdrückt und auf diese Weise zu einer Verbesserung der Synchronisation zwischen Patient und Respirator beiträgt [4]. So kann die spontane Einatembe-mühung des Patienten einen weiteren mandatorischen Atemhub während der Inspirationsphase auslösen („Double Triggering“), bevor das applizierte Tidalvolumen ausgeatmet wurde (Abb. 1).

Die Folge ist eine inadäquate Erhöhung des Tidalvolumens mit der Gefahr eines Baro-/Volutraumas infolge Überdehnung von Alveolarkompartimenten [5,6]. Diese Form der Desynchronisation wäre auch eine mögliche Erklärung für die deutlich erhöhte Pneumothoraxinzidenz in der Kontrollgruppe (11,7% vs. 4,0 %).

Kritisch zu bewerten ist auch das Analgosedierungsregime in dieser Studie, da beide Patientenkollektive tief sediert und somit vollständig immobilisiert waren. Ein derartiges Analgosedierungskonzept widerspricht den aktuellen evidenzbasierten Sedierungsstandards, sodass negative Auswirkungen auf die Überlebensrate in beiden Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden können [7].

Daher sei die kritische Frage erlaubt, ob durch Anwendung einer anderen Beatmungsstrategie, welche infolge bedarfsadaptierter Analgosedierung ungehinderte Spontanatmung zulässt, es überhaupt noch einer Muskelrelaxierung bedarf, um eine Patient-Respirator-Asynchronie zu unterdrücken. In diesem Zusammenhang erweist sich das Monitoring des Ösophagusdrucks als effektives Instrument zur Detektierung einer Patient-Respirator-Asynchronie, um frühzeitig das Beatmungsmuster an den neuronalen Atemzyklus des Patienten anzupassen und auf diese Weise die Desynchronisation zu durchbrechen [3,8,9]. Das Ziel

Abbildung 1



Double Triggering.

jeder Beatmungsstrategie muss sein, das Beatmungsgerät an die ventilatorischen Bedürfnisse des Patienten anzupassen – und nicht umgekehrt.

Die Frage, ob eine Beatmungsstrategie mit ungehinderter Spontanatmung im Vergleich zu einer Beatmung im „Volume-Assist/Control-Modus“ und Muskelrelaxierung einen Mortalitätsvorteil bringt, kann zum momentanen Zeitpunkt aufgrund fehlender Studienergebnisse nicht beantwortet werden. Unabhängig der publizierten Daten von Papazian et al sprechen jedoch viele andere Studienergebnisse für die Aufrechterhaltung der Spontanatmung beim akuten Lungenversagen.

### Klinische Effekte der ungehinder-ten Spontanatmung

Das Konzept der Erhaltung der Spontanatmung bei ARDS-Patienten geht auf tierexperimentelle Studien Mitte der 90er Jahre zurück, in denen gezeigt wurde, dass ein bereits geringer Spontanatemanteil von etwa 10% des gesamten Atemminutenvolumens ausreicht, um eine signifikante Verbesserung des Gasaustausches zu erzielen [10].

Dieser tierexperimentelle Ansatz wurde von Sydow et al erstmalig an ARDS-Patienten untersucht. So führte eine Beatmung mit der Beatmungsform BIPAP/APRV (Biphasic Positive Airway Pressure/Airway Pressure Release Ventilation; Abb. 2) im Vergleich zu einer volumenkontrollierten Beatmung zu einer signifikanten Steigerung des Oxygenierungsindex [11].

Diese Daten wurden in darauffolgenden klinischen Studien bestätigt, in denen gezeigt wurde, dass eine Spontanatmung mit nur 70–150 ml pro Atemzug im BIPAP-/APRV-Modus zu einer signifikanten Verbesserung sowohl des Gasaustausches infolge Abnahme des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts als auch der Hämodynamik mit Anstieg des Herzzeitvolumens führte. Die erhaltene Zwerchfellaktivität reduzierte die Atelektasenbildung in den abhängigen Lungenarealen, und kollabierte Alveolarbezirke wurden wiedereröffnet (**alveoläre Rekrutierung**). Zusätzlich führte

die Abnahme der Totraumventilation zu einer Verbesserung der CO<sub>2</sub>-Elimination. Dies war umso bemerkenswerter, da diese kleinen Atemzugvolumina deutlich unter dem anatomischen Totraumvolumen von 150–200 ml lagen. Die Autoren führen diese Effekte auf das Phänomen der „Missed Expiration“ zurück. Darunter versteht man, dass auf eine maschinelle Inspiration direkt eine spontane Inspiration folgt, ohne dass der Patient inzwischen ausgeatmet hat (Abb. 3). Zum Zeitpunkt der spontanen Einatmung ist der gesamte anatomische Totraum mit Frischgas von der vorange-

gangenen Inspiration gefüllt und muss daher nicht mehr überwunden werden [12,13].

Als weitere pathophysiologische Erklärung für die Verbesserung des Gasaustausches kann angeführt werden, dass sich unter Spontanatmung die posterioren muskulären Abschnitte des Zwerchfells stärker als die anterior gelegene Sehnenplatte bewegen [14]. Daher erfolgt in Rückenlage die Verteilung der spontanen Ventilation bevorzugt in die dorsalen (abhängigen) Lungenabschnitte, die gleichzeitig auch besser durchblutet

Abbildung 2

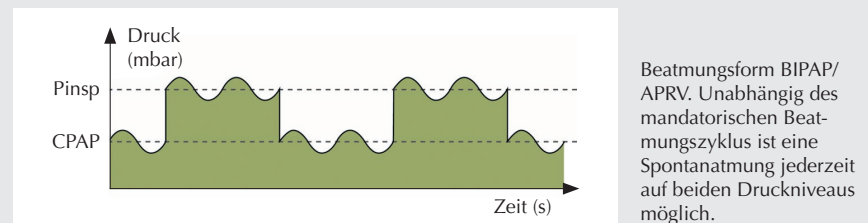
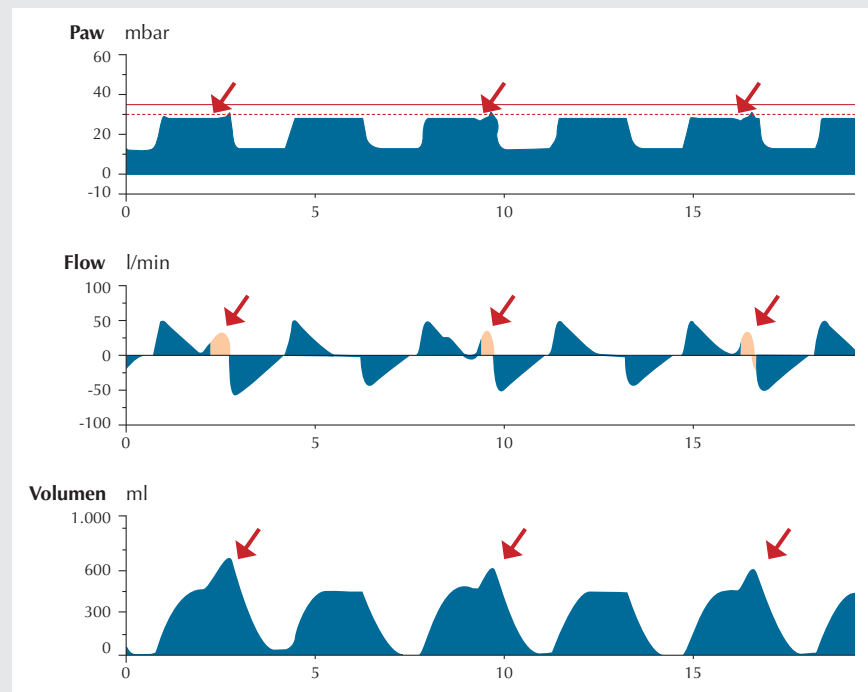


Abbildung 3



„Missed Expiration“. Auf eine mandatorische Inspiration folgt unmittelbar eine spontane Inspiration auf dem oberen Druckniveau. Originalaufnahme – Anästhesiologische Intensivstation – Universitätsklinikum St. Pölten.

sind. Die Folge ist eine Verbesserung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses unter erhaltener Spontanatmung. Ist das Zwerchfell jedoch relaxiert, wird es bedingt durch den intraabdominellen Gegendruck passiv thorakalwärts gedrückt, und das applizierte Atemgasvolumen gelangt bevorzugt in die ventralen Lungenkompartimente. Dies erklärt, warum eine kontrollierte Beatmung sowohl bei Lungengesunden als auch bei ARDS-Patienten zum Auftreten von Dystelektasen und Atelektasen in den dorsobasalen zwerchfellnahen Lungenabschnitten und in der Folge zu einer Zunahme des intrapulmonalen Shunts mit Verschlechterung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses führt (Abb. 4a/b).

Die Erhaltung der Zwerchfellaktivität unter Spontanatmung im BIPAP-/APRV-Modus wirkt diesen pathophysiologischen Veränderungen unter kontrollierter Beatmung entgegen. Die Spontanatmung führt aufgrund der aktiven Zwerchfellkontraktion zu einer Senkung des Pleuradruckes (Ppl) und in der Folge zu einem Anstieg des transpulmonalen

Druckes (Ptp), definiert als Differenz zwischen Alveolardruck [Palv] und Pleuradruck (Ppl). Dieser regionale Anstieg des transpulmonalen Druckes ist für die alveoläre Rekrutierung der nicht belüfteten zwerchfellnahen Lungenareale unter Spontanatmung verantwortlich.

$$Ptp = Palv - Ppl$$

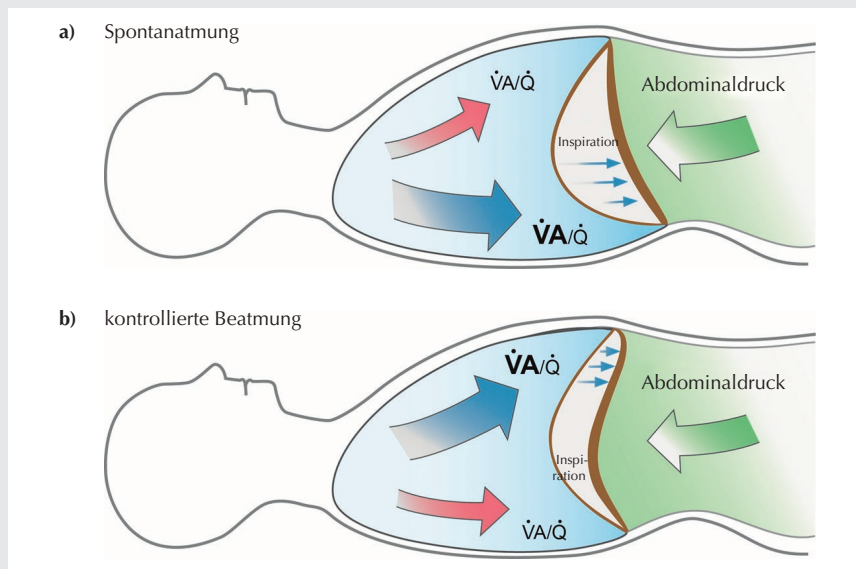
Die alveoläre Rekrutierung dorsobasaler Lungenkompartimente durch Spontanatmung im BIPAP-/APRV-Modus wurde durch CT-Untersuchungen bestätigt. In einer tierexperimentellen Studie konnten Wrigge et al nachweisen, dass bereits innerhalb von 4 Stunden die Spontanatmung zu einer signifikanten Reduktion dorsobasaler Atelektasen mit konsekutiver Zunahme des endexpiratorischen Lungenvolumens (EELV) führte [15]. Demgegenüber zeigte eine Beatmung mit Pressure Support Ventilation (PSV) zwar eine Verbesserung des Gasaustausches, aber keine Zunahme der dorsobasalen Ventilation im Vergleich zur nicht augmentierten Spontanatmung im

BIPAP-/APRV-Modus [16]. Diese Beobachtung wurde in einer weiteren Untersuchung mittels hochauflösendem CT von Hörmann et al [12] bestätigt (Abb. 5 a–c). Als pathophysiologischer Erklärungsansatz kann angeführt werden, dass der Spontanatemanteil unter PSV den negativen Auswirkungen des positiven Beatmungshubes auf das Ventilations-/Perfusionsverhältnis nicht ausreichend entgegenwirkt. Vor allem bei höherer inspiratorischer Druckunterstützung entspricht PSV einer „Assist/Control-Ventilation“, da der Patient nur den maschinellen Atemhub triggert und de facto kontrolliert beatmet wird. Aufgrund der nur geringen spontanen Zwerchfellkontraktion führt der augmentierte Beatmungshub unter PSV zu keiner Umverteilung von Atemgas in die zwerchfellnahen Lungenareale.

Die Erhaltung der Spontanatmung bewirkt eine Zunahme des Herzzeitvolumens und damit des Sauerstoffangebots. In der Folge kommt es zu einer Verbesserung der Nieren-, Leber- und Splanchnikusperfusion [13,17,18]. Die positiven Effekte auf die Hämodynamik können dadurch erklärt werden, dass durch die erhaltene Spontanatmung der intrathorakale Druck reduziert wird. Dadurch wird der venöse Rückstrom zum Herzen gefördert und das Herzzeitvolumen und das Sauerstoffangebot werden gesteigert.

Die frühe Spontanatmung hat auch maßgebende Auswirkungen auf die Weaningphase von ARDS-Patienten. Putensen et al konnten nachweisen, dass durch eine frühe Spontanatmung im BIPAP-/APRV-Modus im Vergleich zu einer druckkontrollierten Beatmung die Beatmungsdauer ( $15 \pm 2$  vs.  $21 \pm 2$  Tage,  $p < 0,032$ ) und in der Folge der Aufenthalt auf der Intensivstation ( $23 \pm 2$  vs.  $30 \pm 2$  Tage,  $p < 0,05$ ) signifikant verkürzt wurden [19]. Die kontrollierte Beatmung mit Unterdrückung der spontanen Zwerchfellkontraktion trägt maßgebend zur Atrophie der muskulären Atempumpe bei. So konnten Levine et al an hirntoten Organspendern zeigen, dass eine kontrollierte Beatmung bereits innerhalb von 18 bis 69 Stunden zu einer histologisch nachweisbaren Inaktivitätsatrophie des Zwerchfells mit

Abbildung 4

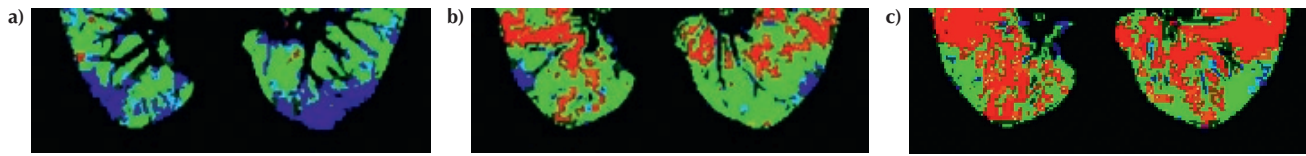


Zwerchfellbewegung unter Spontanatmung und unter kontrollierter Beatmung. Pathophysiologische Auswirkungen auf das Ventilations-/Perfusionsverhältnis. Unter kontrollierter Beatmung werden die dorsobasalen Zwerchfellanteile durch den intraabdominellen Gegendruck passiv thorakalwärts bewegt, sodass es zu einem „Ventilationsshift“ nach ventral kommt.

- a) Spontanatmung  
b) kontrollierte Beatmung



Abbildung 5



Regionale Ventilation dorsobasaler Lungenkompartimente unter BIPAP/APRV mittels Elektronen Beam-Computertomographie (EB-CT).

Farbkodierung:

**rot:** 900–600 Hounsfield Units (HU) – 60–90% Atemgasanteil

**grün:** 400–600 Hounsfield Units (HU) – 40–60% Atemgasanteil

**blau:** weniger als 400 Hounsfield Units (HU) – <40% Atemgasanteil

a) Beginn der maschinellen Inspiration. Der Atemgasanteil dorsobasal beträgt weniger als 40% (blau gefärbte Lungenareale).

b) Ende der maschinellen Inspiration. Der Atemgasanteil dorsobasal beträgt zwischen 40% und 60% als Ausdruck tidaler alveolärer Rekrutierung (grün gefärbte Lungenareale).

c) Ende der spontanen Inspiration („Missed Expiration“). Der Atemgasanteil dorsobasal beträgt zwischen 60% und 90% als Ausdruck weiterer alveolärer Rekrutierung infolge Spontanatmung (rot gefärbte Lungenareale).

Reduktion von intakten Muskelfasern um 57% führte [20]. Auch im Tierversuch konnte unter kontrollierter Beatmung eine Abnahme der Zwerchfellmuskelmasse innerhalb von nur 18 Stunden nachgewiesen werden [21]. Zwar gibt es in der Literatur Hinweise auf eine direkte antiinflammatorische Wirkung von Cis-Atracurium [22], trotzdem muss in diesem Zusammenhang betont werden, dass einer der Hauptfaktoren für die Entstehung einer ventilatorassoziierten Myopathie (**Ventilator induced Diaphragmatic Dysfunktion, VIDD**) die Anwendung von Muskelrelaxantien ist [23,24]. Als Folge einer ventilatorassoziierten Myopathie kann es zu einer prolongierten Entwöhnung vom Respirator kommen, die mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [25–27].

### Spontanatmung und transpulmonaler Druck

Eine komplett andere pathophysiologische Begründung für die erhöhte ventilatorinduzierte Lungenschädigung unter Spontanatmung wird von Yoshida et al berichtet, die in einer tierexperimentellen Studie deutlich höhere transpulmonale Drücke unter druckkontrollierter Beatmung mit Spontanatmung als unter alleiniger druckkontrollierter Beatmung gemessen haben [28]. Die erhöhten transpulmonalen Drücke sind auf einen inadäquat hohen zentralen Atemantrieb („**Respiratory Drive**“) zurückzuführen, der einerseits Folge einer

insuffizienten maschinellen Augmentation der Spontanatmung, andererseits einer unzureichenden Analgesiedierung sein könnte. Die Ursachen für einen erhöhten zentralen Atemantrieb bei kritisch kranken Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Durch den inadäquat hohen zentralen Atemantrieb kommt es während der Inspiration zu ausgeprägten Pleuradruckerniedrigungen und in der Folge werden exzessiv hohe transpulmonale Drücke generiert.

Für die transpulmonale Druckmessung werden sowohl bei kontrollierter als auch bei augmentierter Beatmung als Surrogatparameter für die Berechnung des inspiratorischen bzw. expiratorischen Alveolardrucks der inspiratorische Plateaudruck (Pplat) bzw. der endexpiratorische Druck (PEEP), für den Pleuradruck der inspiratorische bzw. der expiratorische Ösophagusdruck (Pes) herangezogen (Abb. 6) [29].

Tabelle 1

Ursachen für einen erhöhten zentralen Atemantrieb bei kritisch kranken Patienten.

- respiratorische Insuffizienz (Hypoxämie, Hyperkapnie, Azidose)
- Fieber, Hyperthermie
- pulmonale und systemische Inflammation (ARDS, Sepsis/SIRS)
- Schmerzen
- erhöhter Sympatikonus („Stressreaktion“)

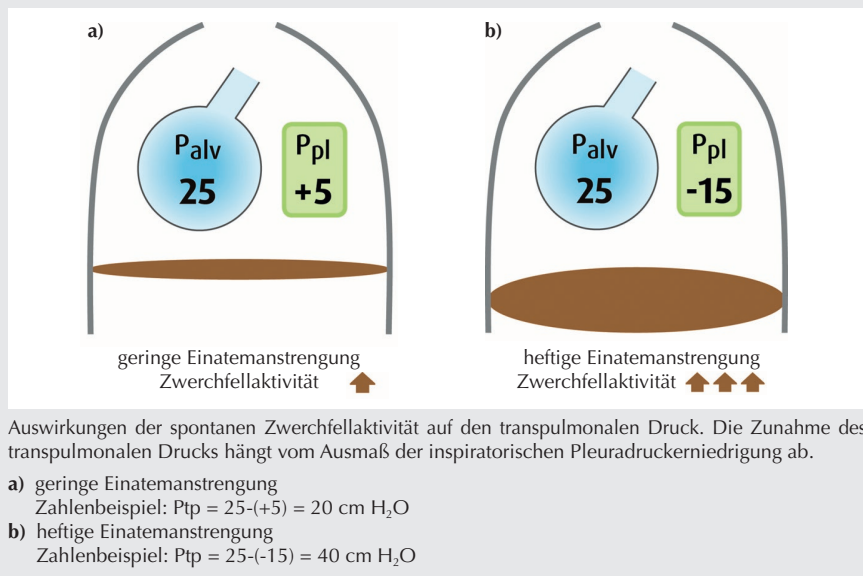
### Transpulmonale Druckmessung unter Beatmung

$$Ptp_{insp} = Pplat - Pes_{insp}$$

$$Ptp_{exp} = PEEP - Pes_{exp}$$

Auch das Phänomen der „Pendelluft“ ist mit der über die Lunge ungleichmäßigen Pleuradrucknegativierung unter Spontanatmung erklärbar. So führt eine spontane Einatemanstrengung („**Inspiratory Effort**“) im Rahmen eines augmentierten Atemhubs in den abhängigen, zwerchfellnahen Lungenabschnitten zu einer höheren Pleuradrucknegativierung als in den nicht abhängigen ventralen Lungenabschnitten. Übersteigt nun in den abhängigen dorsobasalen Lungenkompartimenten der inspiratorische transpulmonale Druck den Alveolaröffnungsdruck, kommt es zu alveolärer Rekrutierung („**tidale Rekrutierung**“) mit Auftreten von Pendelluft. Darunter versteht man eine intrapulmonale Atemgasumverteilung aus nicht-abhängigen in abhängige, wiedereröffnete Lungenkompartimente. Die intrapulmonale Atemgasumverteilung ist die Folge von Druckdifferenzen zwischen einzelnen Lungenkompartimenten. Es muss betont werden, dass das oft zitierte Phänomen der Pendelluft nur unter volumenkonstanter Beatmung mit inspiratorischer No-Flow-Phase beobachtet werden kann. Eine No-Flow-Phase entsteht, wenn das eingestellte Tidalvolumen verabreicht ist und keine weitere Atemgasapplikation

Abbildung 6



vom Respirator erfolgt, da das Inspirationsventil aufgrund der Zeitsteuerung noch geöffnet ist. Demgegenüber liefert der Respirator unter druckkonstanter Beatmung während der mandatorischen Inspiration solange Atemgas, solange eine Druckdifferenz zwischen Beatmungsgerät und einzelnen Alveolarkompartimenten besteht. Eine No-Flow-Phase tritt erst nach Druckausgleich in allen Lungenkompartimenten auf. Aus diesem Grund kann bei einem druckkonstanten Beatmungsmodus keine Pendelluft auftreten.

Da das Ausmaß der Pendelluft mit der Einatemanstrengung des Patienten korreliert, sollte der Ösophagusdruck als Surrogatparameter für die Einatemanstrengung und der transpulmonale Driving Pressure als valider Risikofaktor für ventilatorassoziierte Lungenschädigung bei ARDS-Patienten überwacht werden [30,31].

Bei suffizienter Augmentation der Spontanatmung konnte in einem tierexperimentellen ARDS-Lavagemodell nachgewiesen werden, dass ein Spontanatmungsanteil von größer 30% des Minutenvolumens im BIPAP-/APRV-Modus mit einer geringeren Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen assoziiert war und zu einer geringeren ventila-

torinduzierten alveolären Lungenschädigung führte als unter alleiniger lungenprotektiver druckkontrollierter Beatmung [32]. Diese Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Höhe der durch die Spontanatmung resultierenden transpulmonalen Drücke vom Ausmaß der Zwerchfellaktivität und somit vom zentralen Atemantrieb abhängt (Abb. 6). Ein hoher zentraler Atemantrieb als Folge der respiratorischen Insuffizienz kann durch eine suffiziente Augmentation der Spontanatmung sowie durch bedarfsadaptierte Analgosedierung soweit moduliert werden, dass die Generierung hoher negativer Pleuradrücke während spontaner Einatembemühungen vermieden wird.

Es ist demnach von entscheidender klinischer Bedeutung, auf welche Art die Augmentation der Spontanatmung erfolgt. Technisch stehen zwei Verfahren zur Verfügung:

- Augmentation des Atemzugvolumens
- Augmentation des Atemminutenvolumens.

Bei der Augmentation des Atemzugvolumens führt jede spontane Einatembemühung des Patienten zu einer maschinellen Druckunterstützung durch das Beatmungsgerät („**Breath to Breath Support**“).

### Beispiel: Pressure Support Ventilation (PSV)

Bei dieser Form der maschinellen Druckunterstützung ist das vorrangige pathophysiologische Ziel die Entlastung der erschöpften Atempumpe. Als Indikation für einen **Breath-to-Breath-Support** ist das hyperkapnische Lungenversagen bei dekompensierter COPD zu nennen.

Die Entwöhnung über PSV erfolgt durch schrittweise Rücknahme des oberen Druckniveaus sowie des PEEP-Niveaus.

Bei der Augmentation des Minutenvolumens erfolgen maschinelle Beatmung und Spontanatmung in unabhängiger zeitlicher Abfolge. Die einzelnen Einatembemühungen des Patienten werden nicht augmentiert. Daher spricht man auch von „nicht-augmentierter Spontanatmung“. Die Spontanatmung ist jederzeit, unabhängig des mandatorischen Atemzyklus, möglich (Abb. 2).

### Beispiel: Biphase Positive Airway Pressure (BIPAP), Airway Pressure Release Ventilation (APRV)

BIPAP/APRV ermöglicht, die Vorteile der Inverse Ratio Ventilation (IRV) und der Spontanatmung zu vereinen, indem Spontanatmung trotz hoher Beatmungsinvasivität mit einem hohen Beatmungsmitteldruck möglich ist. Zusätzlich bewirkt die Spontanatmung eine physiologische Verteilung des Atemgases in die dorsobasalen Lungenareale. Vorrangiges pathophysiologisches Ziel ist die Verbesserung der Oxygenierung. Als Indikation für diese Form der Atemhilfe ist das hypoxämische Lungenversagen (ARDS) anzuführen.

Die Entwöhnung über BIPAP/APRV erfolgt durch schrittweise Rücknahme des oberen und unteren Druckniveaus (PEEP) und durch Reduzierung der mandatorischen Beatmungsfrequenz.

Da die Spontanatmung im BIPAP-/APRV-Modus gleichsam „superponiert“ mit niedrigen Tidalvolumina erfolgt, sind auch die Pleuradruckschwankungen niedrig, sodass in der Folge auch die resultierenden transpulmonalen Drücke niedrig bleiben [33]. Die nicht augmentierte Spontanatmung im BIPAP-/APRV-Modus führt zu alveolärer Rekrutierung

mit Vergrößerung der funktionellen Residualkapazität (FRC) und infolgedessen zu einer Verminderung von mechanischem „Stress“ und „Strain“ [34].

In einer aktuellen Studie aus der Arbeitsgruppe von Papazian et al wurden bei Patienten mit moderatem ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$  mmHg) die Effekte einer 48-stündigen Muskelrelaxierung auf die Atemmechanik untersucht [35]. Auch in dieser Untersuchung wurden die Patienten mit dem Beatmungsmodus „Assist/Control-Ventilation“ volumenkonstant mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg KG beatmet. Unter Muskelrelaxierung fanden sich höhere mittlere inspiratorische ( $8,7 \pm 3,3$  vs.  $5,7 \pm 3,6$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ ) und expiratorische ( $1,4 \pm 2,7$  vs.  $-1,8 \pm 3,5$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ ) transpulmonale Drücke. Die bessere Oxygenierung unter Muskelrelaxierung ist in dieser Studie auf den positiven expiratorischen transpulmonalen Druck zurückzuführen, wodurch ein zyklischer Alveolarkollaps (Atelektrauma) vermieden wird [36,37]. Kein Unterschied konnte in der Höhe des transpulmonalen Driving Pressure, definiert als inspiratorischer minus expiratorischer transpulmonaler Druck, nachgewiesen werden. Der Driving Pressure ist ein valider Prognoseparameter für das Überleben von ARDS-Patienten [38,39]. Erwähnenswert ist, dass bei der Diskussion der Studienergebnisse von den Autoren mit keinem Satz auf die potentiell negativen Auswirkungen einer Muskelrelaxierung, wie z.B. das Auftreten einer ventilatorassoziierten Myopathie (ICU-acquired weakness) mit konsekutiver prolongierter Respiratorentwöhnung, eingegangen wird [24,40]. Ob die Ergebnisse aus dieser Studie von klinischer Relevanz für die Beatmung von ARDS-Patienten sind, darf zumindest kritisch hinterfragt werden, da die Höhe der gemessenen inspiratorischen Drücke eindeutig unterhalb der „Cut-Off-Werte“ für beatmungsassoziierte Lungenschädigung liegen [38,39].

### Zusammenfassung

**Der Überlebensvorteil einer Muskelrelaxierung in der Frühphase des schweren ARDS konnte für die Anwendung**

**der Beatmungsform „Volume-Assist/Control“ gezeigt werden. Vor dem Hintergrund der derzeit verfügbaren Literatur kann bei anderen augmentierenden Beatmungsstrategien basierend auf anerkannten pathophysiologischen Konzepten die Anwendung von Muskelrelaxantien nicht evidenzbasiert empfohlen werden.**

### Literatur

- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107–1116
- Horner D, Cairns C: Early neuromuscular blockade in severe ARDS. *Journal of the Intensive Care Society* 2011;12:153–154
- Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al: Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1515–1522
- Slutsky AS: Neuromuscular blocking agents in ARDS. *N Engl J Med* 2010;363:1176–1180
- Yoshida T, Fujino Y, Amato MB, et al: 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
- Branson R, Blakman T, Robinson T: Asynchrony and Dyspnea. *Respir Care* 2013;58:973–986
- DAS Taskforce 2015: Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version. *Ger Med Sci* 2015 Nov 12;13:Doc19
- Thille AW, Cabello B, Galia F, et al: Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. *Intensive Care Med* 2008;34:1477–1486
- Brochard L: Measurement of esophageal pressure at bedside: pros and cons. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:39–46
- Putensen C, Räsänen J, López FA, Downs JB: Effect of interfacing between spontaneous breathing and mechanical cycles on the ventilation-perfusion distribution in canine lung injury. *Anesthesiology* 1994;81:921–930
- Sydow M, Burchardi H, Ephraim E, et al: Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume controlled inverse ratio ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1550–1556
- Hörmann C, Baum M, Putensen C, et al: Effects of spontaneous breathing with BIPAP on pulmonary gas exchange in patients with ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997;111:152–155
- Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, et al: Spontaneous Breathing during Ventilatory Support Improves Ventilation-Perfusion Distributions in Patients with Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1241–1248
- Froese AB, Bryan AC: Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology* 1974;41:242–255
- Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, et al: Spontaneous breathing improves lung aeration in oleic acid induced lung injury. *Anesthesiology* 2003;99:376–384
- Yoshida T, Hiroshi R, Arito K, et al: The impact of Spontaneous Ventilation on Distribution of Lung Aeration in Patient with Acute Respiratory Distress Syndrome.: Airway Pressure Release Ventilation Versus Pressure Support Ventilation. *Anesth Analg* 2009;109:1892–1900
- Hering R, Peters D, Zinserling J, et al: Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on renal perfusion and function in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002;28:1426–1433
- Hering R, Bolten JC, Kreyer S, et al: Spontaneous breathing during airway pressure release ventilation in experimental lung injury: effects on hepatic blood flow. *Intensive Care Med* 2008;34:523–527
- Putensen C, Zech S, Wrigge H, et al: Effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:43–49
- Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al: Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008;358:1327–1335
- Yang L, Luo J, Bourdon J, et al: Controlled mechanical ventilation leads to remodeling of rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1135–1140
- Fanelli V, Morita Y, Cappello P, et al: Neuromuscular Blocking Agent



- Cisatracurium Attenuates Lung Injury by Inhibition of Nicotinic Acetylcholine Receptor- $\alpha$ 1. *Anesthesiology* 2016; 124:132–140
23. Schild K, Neusch C, Schönhofer B: Ventilator induced diaphragmatic dysfunction (VIDD). *Pneumologie* 2008;62:33–39
24. Hermans G, Van den Berghe G: Clinical review: intensive care acquired weakness. *Crit Care* 2015;19:274
25. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, et al: Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178: 261–268
26. Funk GC, Anders S, Breyer MK, et al: Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Resp J* 2010;35:88–94
27. Sellares J, Ferrer M, Cano E, et al: Predictors of prolonged weaning and survival during ventilator weaning in a respiratory ICU. *Intensive Care Med* 2011;37:775–784
28. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, et al: Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med* 2012;40:1578–1585
29. Talmor D, Fessler H: Are Esophageal Pressure Measurements Important in Clinical Decision-Making in Mechanically Ventilated Patients? *Respir Care* 2010;55:162–172
30. Yoshida T, Roldan R, Beraldo MA, et al: Spontaneous Effort During Mechanical Ventilation: Maximal Injury With Less Positive End-Expiratory Pressure. *Crit Care Med* 2016;44:e678–e688
31. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, et al: Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1420–1427
32. Carvalho N, Güldner A, Beda A, et al: Higher Levels of Spontaneous Breathing Reduce Lung Injury in Experimental Moderate Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* 2014;42: e702–715
33. Güldner A, Pelosi P, Gama de Abreu M: Spontaneous breathing in mild and moderate versus severe acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:69–76
34. Güldner A, Braune A, Carvalho N, et al: Higher Levels of Spontaneous Breathing Induce Lung Recruitment and Reduce Global Stress/Strain in Experimental Lung Injury. *Anesthesiology* 2014;120:673–682
35. Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, et al: Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017; 43:403–418
36. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al: Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008;13:2095–2104
37. Yang Y, Li Y, Liu SQ, et al: Positive end expiratory pressure titrated by transpulmonary pressure improved oxygenation and respiratory mechanics in acute respiratory distress syndrome patients with intra-abdominal hypertension. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:3234–3239
38. Amato M, Meade MO, Slutsky AS, et al: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372:747–755
39. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, et al: Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med* 2016;42:1360–1373
40. Bourenne J, Hraiech S, Roch A, et al: Sedation and neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* 2017;5:291.

### Korrespondenz- adresse



**Univ.-Doz. Dr. med.  
Wolfgang Oczenski**

Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, SMZ-Floridsdorf  
Hinaysgasse 1  
1210 Wien, Österreich

E-Mail:  
wolfgang.oczenski@wienkav.at

**Prof. Dr. med. Christoph Hörmann**

Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum  
St. Pölten  
Propst-Führer-Str. 4  
3100 St. Pölten, Österreich  
E-Mail: christoph.hoermann@  
stpoelten.lknoe.at