

Erhalt der Spontanatmung beim ARDS – Zwischen Muskelrelaxierung und Zwerchfellprotektion

Spontaneous breathing in ARDS – Between muscle relaxation and diaphragmatic protection

W. Oczenski¹ · C. Hörmann²

► **Zitierweise:** Oczenski W, Hörmann C: Erhalt der Spontanatmung beim ARDS – Zwischen Muskelrelaxierung und Zwerchfellprotektion. Anästh Intensivmed 2020;61:434–442. DOI: 10.19224/ai2020.434

Zusammenfassung

Das Konzept der lungenprotektiven Beatmung basiert auf der Applikation niedriger Tidalvolumina von 5–6 ml/kg bezogen auf das ideale Körpergewicht und einer inspiratorischen Drucklimiterung von $\leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ sowie dem frühzeitigen Einsatz der druckunterstützten Spontanatmung. Durch diese Beatmungsstrategie soll nicht nur ein beatmungsinduzierter Lungenschaden, sondern auch ein beatmungsinduziertes diaphragmales Myotrauma vermieden werden, welches mit gesteigerter Morbidität und Mortalität assoziiert ist.

Die beatmungsinduzierte diaphragmale Dysfunktion entsteht durch eine frühzeitige Inaktivitätsatrophie der Muskulatur mit Verminderung des Muskelfaserquerschnitts bereits innerhalb von 2–3 Tagen nach Beginn einer kontrollierten Beatmung. Als wesentliche pathogenetische Mechanismen sind gesteigerte Proteolyse, verminderte Proteinsynthese, durch Mikrotraumata bedingte strukturelle Schäden der Muskelfasern sowie oxidativer Stress mit inflammatorischer Reaktion anzuführen. Das diaphragmale Myotrauma nimmt in seiner Ausprägung mit der Dauer der kontrollierten Beatmung zu. Die Folge ist eine Ermüdung der Zwerchfellmuskulatur mit konsekutiver prolongierter Entwöhnung vom Respirator.

Durch den möglichst frühzeitigen Einsatz eines druckunterstützten Spontanatmungsverfahrens kann der beatmungsinduzierten diaphragmalen Dysfunktion entgegengewirkt werden, wobei der

zwerchfellprotektive Effekt abhängig vom Grad der ventilatorischen Entlastung der Zwerchfellmuskulatur ist. Unter zwerchfellprotektiver Beatmung versteht man eine adäquate Entlastung der Zwerchfellmuskulatur durch druckunterstützte Spontanatmung unter Vermeidung einer beatmungsinduzierten ventilatorischen Überkompensation bzw. Unterkompensation. Zur Erfassung der inspiratorischen Atemmuskelanstrengung sind die Messung der Ösophagusdruckamplitude und die sonographische Erfassung der inspiratorischen Dickenzunahme der Zwerchfellmuskulatur geeignete respiratorische Monitoringverfahren.

Summary

The concept of lung protective ventilation is based on the application of low tidal volumes of 5–6 ml/kg predicted body weight and low inspiratory plateau pressures of $\leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$. The aim of this strategy is not only to avoid lung injury induced by mechanical ventilation but also to minimise ventilation-induced diaphragmatic myotrauma which is associated with increased morbidity and mortality. Ventilation-induced diaphragmatic dysfunction is caused by a variety of pathogenetic mechanism such as atrophy of diaphragmatic myofibrils due to proteolytic pathways, load-induced muscle injury and oxidative stress with inflammatory reactions resulting in diaphragmatic weakness and consecutive prolonged weaning. These deleterious changes in the diaphragm are established within 2–3 days after initiating

¹ Leitung der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, KH-Nord-Klinik-Floridsdorf, Wien, Österreich

² Leitung der Klinischen Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum St. Pölten, Österreich

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Akutes Lungenversagen – Spontanatmung – Muskelrelaxierung – Zwerchfellprotektive Beatmung – Diaphragmales Myotrauma – Transpulmonaler Druck

Keywords

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) – Spontaneous Breathing – Neuromuscular Blocking Agents – Diaphragma-protective Ventilation – Diaphragmatic Myotrauma – Transpulmonary Pressure

mechanical ventilation and the degree of diaphragm injury is correlated with the duration of mechanical ventilation.

Low levels of muscle activity seem to be sufficient to prevent mitochondrial myofibrillar dysfunction. A diaphragm-protective mechanical ventilation strategy is a new concept based on targeting appropriate levels of respiratory effort, avoiding the harmful effects of both excessive and insufficient inspiratory effort. Oesophageal manometry by measuring the oesophageal pressure swing and diaphragm ultrasound by measuring the diaphragm thickening fraction are applicable tools to monitor the respiratory effort in mechanically ventilated patients.

Zwerchfellprotektive Beatmung („Diaphragmatic Protective Ventilation“)

Seit Jahren stehen beatmungsassoziierte Schäden der Lunge im klinischen und wissenschaftlichen Fokus. Das Konzept der protektiven Beatmung umfasst jedoch nicht nur eine Reduktion des beatmungsassoziierten Lungenschadens durch niedrige Tidalvolumina und inspiratorische Drucklimitierung, sondern auch die Minimierung eines beatmungsinduzierten Zwerchfellschadens („Diaphragmatic Myotrauma“).

Beatmungsinduzierte diaphragmale Dysfunktion

Die beatmungsinduzierte diaphragmale Dysfunktion („Ventilator induced diaphragmatic Dysfunction“, VIDD) ist gekennzeichnet durch Muskelatrophie und muskulären Strukturschaden mit konsekutiver Atemmuskelschwäche. Die kontrollierte Beatmung mit Unterdrückung der spontanen Zwerchfellkontraktion trägt maßgebend zur Atrophie der muskulären Atempumpe bei. Die beatmungsinduzierte Zwerchfellschädigung nimmt in ihrer Ausprägung mit der Dauer der maschinellen Beatmung zu und ist unter kontrollierter Beatmung stärker ausgeprägt als unter augmentierter Beatmung [1].

Die ersten Publikationen, die auf eine beatmungsinduzierte diaphragmale Dys-

funktion hinwiesen, stammen aus tierexperimentellen Studien. So führte eine kontrollierte Beatmung bei Ratten bereits nach 12 Stunden, bei Kaninchen nach einem Tag und bei Schweinen nach drei Tagen zu einer Abnahme der Muskelkraft zwischen 40 und 50% [2,3].

Die ersten humanen Studienergebnisse einer beatmungsinduzierten Zwerchfellatrophie wurden im Jahr 2008 publiziert. 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 Reduktion des Faserquerschnittes der diaphragmalen Myofibrillen um 57% führte [4]. Einige Jahre später konnten Welvaart et al. an thoraxchirurgischen Patienten zeigen, dass die diaphragmale Kraftgenerierung, gemessen anhand der Kontraktilität der einzelnen Muskelfasern, nach 2 Stunden kontrollierter Beatmung um ca. 35% des Ausgangswertes abgenommen hatte, auch wenn noch keine histologischen Veränderungen nachweisbar waren [5]. In einer weiteren klinischen Publikation bestätigten Jaber et al., dass eine kontrollierte Beatmung zu einer signifikanten Abnahme der Zwerchfellkontraktilität führte und dass dieser Prozess progradient mit der Beatmungsdauer zunahm [6].

Zwar gibt es in der Literatur Hinweise auf eine direkte antiinflammatorische Wirkung von Cis-Atracurium [7], trotzdem muss in diesem Zusammenhang betont werden, dass einer der Hauptfaktoren für die Entstehung einer ventilatorassoziierten Myopathie die Anwendung von Muskelrelaxantien ist [8–10]. Als Folge der ventilatorassoziierten Myopathie kommt es zu einer prologierten Entwöhnung vom Respirator, die mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [11–13].

Pathogenetische Mechanismen für eine beatmungsinduzierte Zwerchfelldysfunktion

Als Ursachen für eine beatmungsinduzierte Zwerchfelldysfunktion können angeführt werden:

- Atrophie der Atemmuskulatur
- Oxidativer Stress

- Änderung des Muskelfaseraufbaus
- Strukturelle Schädigung.

Ad Atrophie der Atemmuskulatur

Die Muskelaktivität infolge kontrollierter Beatmung führt zu einer **gesteigerten Proteolyse** und zu einer **verminderten Proteinsynthese**. Die Muskelatrophie ist gekennzeichnet durch eine Verkleinerung des Muskelfaserquerschnittes bei gleichbleibender Zellzahl. Der Proteingehalt der Muskelfasern einschließlich der kontraktilen Elemente Aktin und Myosin ist als Folge der Proteolyse verringert, was in einer klinisch bedeutsamen, verminderten Muskelleistung resultiert.

Bei der Proteolyse spielt vor allem die Aktivierung der nicht lysosomalen **Proteasen** aus der Calpain-/Caspase-Familie sowie das Ubiquitin-Proteasom-System eine maßgebende Rolle. Das Proteasom ist ein Proteinkomplex, welcher im Zytoplasma und im Zellkern fehlerhafte Proteine nach Markierung mit Ubiquitin, einem Regulatorprotein, zu Proteinfragmenten abbaut (Autophagozytose) [8,14].

Ad Oxidativer Stress

Kontrollierte Beatmung führt über die Freisetzung freier Sauerstoffradikale zu einer Zunahme der Protein- und Lipidperoxidation. Durch die Proteinoxidation werden die kontraktilen Aktin- und Myosinfilamente in ihrer Funktion beeinträchtigt [8,14]. Darüber hinaus induzieren freie Sauerstoffradikale die Aktivierung der Proteasen Caspase/Calpain und führen zur Proteolyse sowie in weiterer Folge zum Abbau der Proteinfragmente im Proteasom.

Ad Änderung des Muskelfaseraufbaus

Kontrollierte Beatmung führt zu einer Änderung des Myosinkettenprofils durch Atrophie. Die Zwerchfellmuskelkraft basiert vor allem auf den schnellen Muskelfasern Typ-II. So konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass es bereits nach 18 Stunden zu einer stärkeren Abnahme an Muskelfasern des Typ-II als an Muskelfasern des Typ-I kommt. Die Typ-II-Faseratrophie führt somit zu einer Abnahme der Zwerchfellkontraktilität [8,15].

Ad Strukturelle Schädigung

Maschinelle Beatmung kann zu Mikrotraumen in Form von gerissenen Myofibrillen, Vakuolenbildung und mitochondrialer Schädigung führen [3].

Ursachen eines beatmungsinduzierten diaphragmalen Myotraumas

Folgende Ursachen können zu einem diaphragmalen Myotrauma führen [16–19]:

- **Vollständige Unterdrückung der inspiratorischen Atemmuskelanstrengung infolge kontrollierter Beatmung („Overassistance Myotrauma“)**
- **Zu hohe inspiratorische Atemmuskelanstrengung („Underassistance Myotrauma“) infolge zu geringer maschineller Druckunterstützung und inadäquater Analgosedierung**
- **Exzentrisches diaphragmales Myotrauma („Eccentric load induced Myotrauma“)**

Während der durch die mandatorische Expiration bedingten Muskeldehnung (= exzentrische Bewegung der Zwerchfellmuskulatur) kommt es zu einer spontanen Muskelkontraktion, hervorgerufen durch Patient-Respirator-Asynchronie (z.B. „Double Triggering“, „Reverse Triggering“, „Ineffective Triggering“, „Premature Cycling“)

Exspiratorisches Myotrauma („Longitudinal Atrophy“)

Diese Form des diaphragmalen Myotraumas ist auf eine Überdehnung von Muskelfasern zurückzuführen, z.B. durch einen zu hohen intrinsischen PEEP bei COPD oder die Applikation eines hohen externen PEEP, sodass bei PEEP-Reduktion ein inadäquates Spannungs-Längenverhältnis der Muskelfasern resultiert [20].

Der Erhalt der Spontanatmung hat zwerchfellprotektive Effekte, die jedoch abhängig vom Grad der Entlastung der Zwerchfellmuskulatur sind. So kann sowohl eine zu hohe Entlastung („Ventilatorische Überkompensation“) als auch eine zu geringe Entlastung der

Zwerchfellmuskulatur („Ventilatorische Unterkompensation“) ein ventilator-induziertes diaphragmales Myotrauma hervorrufen. Voraussetzung hierfür ist ein Analgosedierungskonzept, welches einerseits Spontanatmung zulässt, andererseits inadäquate hohe inspiratorische Atemmuskelanstrengung vermeidet (Abb. 1) [17,18,21].

Somit drängt sich die Frage auf: *What is the "optimal level" of inspiratory effort?*

Basierend auf den derzeitigen Literaturdaten kann diese Frage zum momentanen Zeitpunkt nicht exakt beantwortet werden. Durch den möglichst frühzeitigen Einsatz eines augmentierenden Spontanatmungsverfahrens kann einer beatmungsinduzierten Inaktivitätsatrophie des Zwerchfells entgegengewirkt werden. In diesem Zusammenhang ist vor allem das respiratorische Monitoring der inspiratorischen Atemmuskelanstrengung („Inspiratory Effort“) von wesentlicher klinischer Bedeutung [22,23].

Monitoring der Atemmuskelanstrengung zur Vermeidung eines diaphragmalen Myotraumas

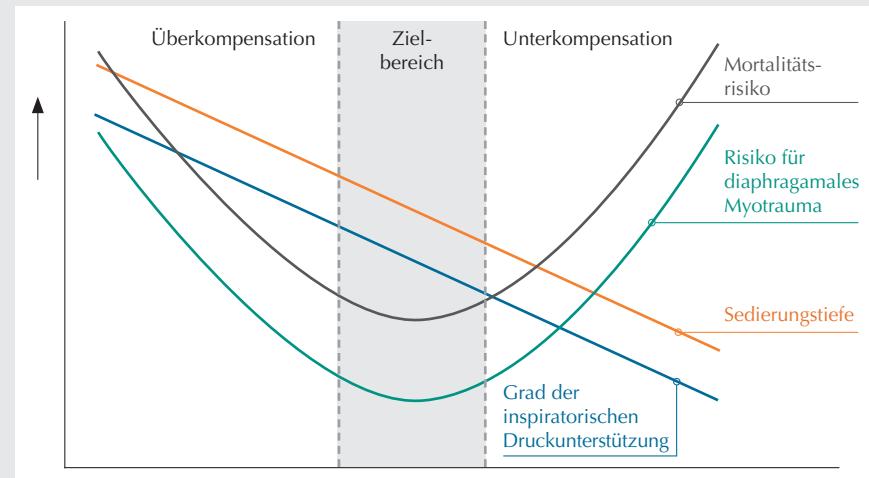
Eine erhöhte Atemmuskelanstrengung hat einen erhöhten zentralen Atemantrieb zur Folge. Der **Atemwegsokklusion**

sionsdruck (P_{0,1}) ist ein Maß für den zentralen Atemantrieb unter Spontanatmung. Während der Normalbereich beim Gesunden zwischen 1–4 cmH₂O liegt, ist der P_{0,1} bei einer drohenden respiratorischen Erschöpfung deutlich erhöht. P_{0,1}-Werte über 6 cmH₂O bzw. Zunahme des P_{0,1} > 4 cmH₂O während eines Spontanatmungsversuchs bei gleichzeitiger Zunahme des **Rapid Shallow Breathing Index** (RSBI = Atemfrequenz/Tidalvolumen) > 80–100 sowie das Auftreten einer **Schaukelatmung** (= inspiratorische Einziehungen des Abdomens als Ausdruck einer Zwerchfell schwäche) sind Indikatoren für eine erhöhte Atemanstrengung bzw. für ein bevorstehendes Weaningversagen.

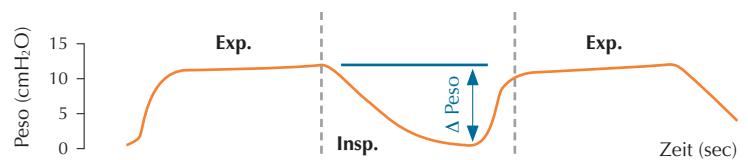
Mit der **Ösophagusdruckmessung** steht ein Messverfahren zur Verfügung, welches in den letzten Jahren auch im klinischen Alltag zunehmend eingesetzt wird. Eine **Ösophagusdruckamplitude („Pressure Swing“) > 12 cmH₂O** (Normalbereich: 4–8 cmH₂O) unter erhaltener Spontanatmung ist ein Indikator für eine erhöhte Atemmuskelanstrengung mit der Gefahr der respiratorischen Erschöpfung und in der Folge für ein Weaningversagen (Abb. 2) [24].

Eine einfache und nicht-invasive Methode zur Beurteilung der Zwerchfellfunktion bietet die **Ultraschalluntersu-**

Abbildung 1



Konzept der zwerchfellprotektiven Beatmung (modifiziert nach [17]).

Abbildung 2

Atemanstrengung unter erhalten Spontanatmung.

chung des Zwerchfells. Unter Nutzung der Leber als Schallfenster kann am liegenden Patienten im M-Mode das Hemidiaphragma rechts über die unteren Interkostalräume bzw. unterhalb des Xiphoids bei einem Schallwinkel von >70° dargestellt werden und die Atemexkursion unter Ruheatmung ausgemessen werden. **Diaphragmale Auslenkungen <10 mm** werden als Zwerchfelldysfunktion gewertet (Abb. 3) [10]. Diese Methode der Beurteilung der

Zwerchfellfunktion hat einen vergleichbar hohen prädiktiven Wert in Hinblick auf ein mögliches Weaningversagen wie der etablierte RSBI, ist allerdings nur für die nicht druckunterstützte Spontanatmung, z.B. während CPAP-Atmung, aussagekräftig, da hier lediglich die Kaudalexkursion des Diaphragmas dargestellt wird, die aber bei druckunterstützter Spontanatmung auch passiv erfolgen kann [25].

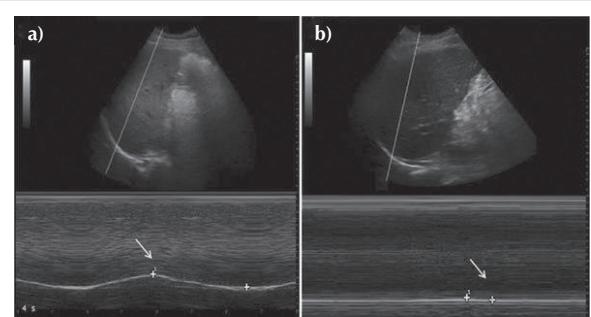
Als „Cut-off-Wert“ für erfolgreiches Weaning gilt eine diaphragmale Auslenkung von >10 mm.

Als eine für die druckunterstützte Spontanatmung geeignete Methode gilt die sonographische Erfassung der Dickenzunahme des diaphragmalen Muskelanteils in % („Diaphragmatic thickness Fraction“, DTF) (Abb. 4) [26–28]. Dieser Index errechnet sich gemäß folgender Formel

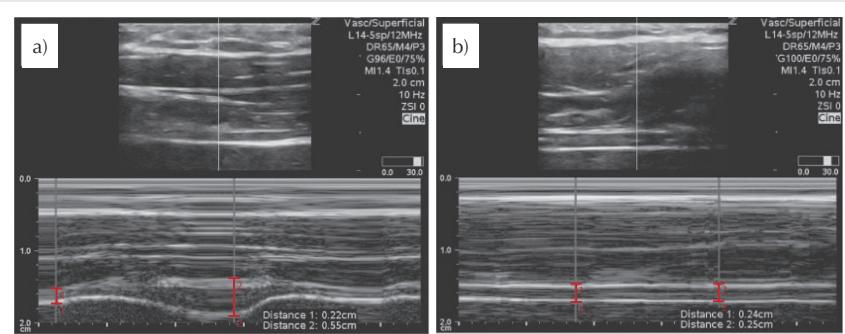
$$\text{DTF} = (\text{TEI} - \text{TEE}) / \text{TEE} \times 100$$

Gemessen wird die Dicke des Zwerchfells zwischen Pleura und Peritoneum in der vorderen Axillarlinie unterhalb des Rippenbogens sowohl endinspiratorisch (TEI) als auch endexspiratorisch (TEE). Die DTF ist ein Maß für die effektive Muskelaktivität.

Als „Cut-off-Wert“ für erfolgreiches Weaning gilt eine **DTF von >30%**.

Abbildung 3

Sonographisch gemessene Zwerchfellbeweglichkeit des rechten Hemidiaphragmas (aus: Kim WY et al; Crit Care Med 2011;39:2627–2630)
 a) Normale inspiratorische Zwerchfellexkursion
 b) Keine inspiratorische Zwerchfellexkursion als Ausdruck einer paradoxen Atmung.

Abbildung 4

Diaphragmatic thickness Fraction (DTF) (aus: Schepens et al; Curr Opin Crit Care 2019;25:77–85)
 a) Unzureichende maschinelle Druckunterstützung („Underassist“) mit einer DTF von 150%.
 b) Fast vollständige Unterdrückung der Spontanatmung durch die maschinelle Druckunterstützung („Overassist“) mit einer DTF von 4%.

Lungenprotektive Beatmung

Klinische Effekte der ungehinderten Spontanatmung auf die Lungenfunktion

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 [29].

Diese Daten wurden in klinischen Studien bestätigt, in denen gezeigt wurde, dass eine Spontanatmung mit nur 70–150 ml pro Atemzug im BIPAP/APRV-Modus sowohl zu einer signifikanten Verbesserung des Gasaustausches infolge Abnahme des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts als auch zu einer Verbesserung der Hämodynamik mit Anstieg des Herzzeitvolumens führte. Die erhaltene Zwerchfellaktivität reduzierte die Atelektasenbildung in den abhängigen Lungenarealen, und kollabierte Alveolarbezirke wurden wieder eröffnet (**alveolare Rekrutierung**). Die Verbesserung des Gasaustausches kann dadurch erklärt werden, dass sich unter Spontanatmung die posterioren muskulären Abschnitte des Zwerchfells stärker

als die anterior gelegene Sehnenplatte bewegen [30]. Daher erfolgt in Rückenlage die Verteilung der spontanen Ventilation bevorzugt in den dorsalen (abhängigen) Lungenabschnitten, die gleichzeitig auch besser durchblutet 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 (vergleichbar mit dem Kolben einer Kolbenpumpe) und das applizierte Atemgasvolumen gelangt bevorzugt in die ventralen Lungenkompartimente (Ventilationsshift nach ventral). Dies erklärt, warum eine kontrollierte Beatmung sowohl bei Lungengesunden als auch bei ARDS-Patienten zum Auftreten von Dystelektasen und Atelektasen vor allem in den dorsobasalen zwerchfellnahen Lungenabschnitten und in der Folge zu einer Zunahme des intrapulmonalen Shunts mit Verschlechterung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses führt (Abb. 5) [31–33].

Zusätzlich führt die Abnahme der Totraumventilation zu einer Verbesserung der CO_2 -Elimination. Dies ist umso bemerkenswerter, da diese kleinen Atemzugvolumina deutlich unter dem anatomischen Totraumvolumen von 2 ml/kgKG liegen. 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. 6). Zum Zeitpunkt der spontanen Einatmung ist der gesamte anatomische Totraum mit Frischgas von der vorangegangenen Inspiration gefüllt und muss daher nicht mehr überwunden werden [31–33].

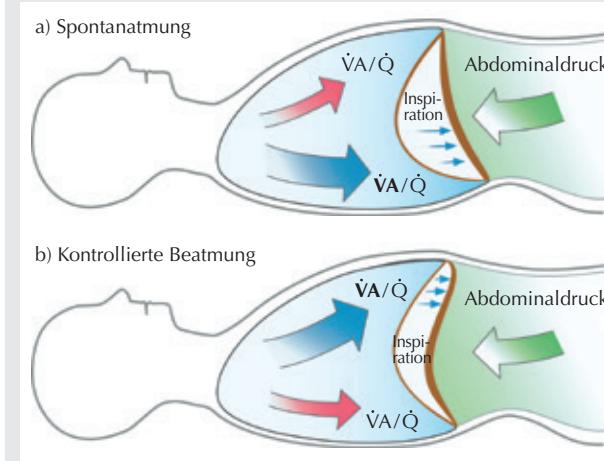
Die Spontanatmung führt aufgrund der aktiven Zwerchfellkontraktion zu einer Senkung des Pleuradrucks (Ppl) und in der Folge zu einem Anstieg des transpulmonalen Drucks (Ptp), definiert als Differenz zwischen Alveolardruck (Palv) und Pleuradruck (Ppl). Dieser regionale Anstieg des transpulmonalen Drucks ist für die alveolare Rekrutierung der nicht belüfteten zwerchfellnahen Lungenareale unter Spontanatmung verantwortlich.

Ptp = Palv – Ppl

Die alveolare 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 endexspiratorischen Lungenvolumens (EELV) führte [34]. Demgegenüber zeigte eine Beatmung mit Pressure Support Ventilation (PSV) zwar eine Verbesserung des Gasaustausches, aber keine Zunahme der dorsobasalen

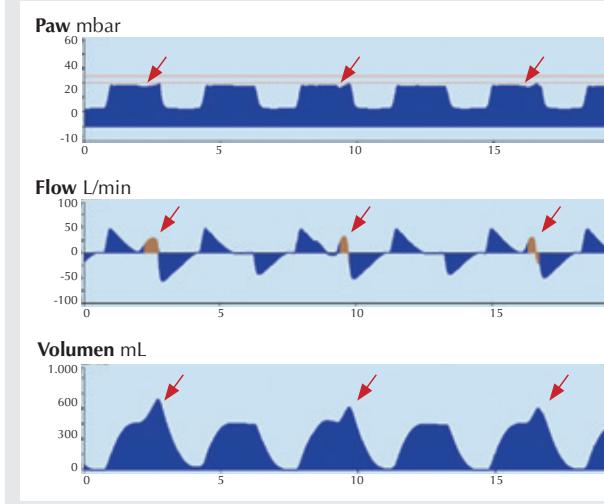
Ventilation im Vergleich zur nicht augmentierten Spontanatmung im BIPAP/APRV-Modus [35]. Als pathophysiologischer Erklärungsansatz kann angeführt werden, dass der Spontanatemanteil unter PSV den negativen Auswirkungen des maschinellen Beatmungshubes auf das Ventilations-/Perfusionsverhältnis nicht ausreichend 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 aug-

Abbildung 5



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 6



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

mentierte Beatmungshub unter PSV zu keiner Umverteilung von Atemgas in die zwerchfellnahen dorsobasalen Lungenareale.

Die Zunahme der dorsobasalen Ventilation unter Spontanatmung im BIPAP/APRV-Modus kann auch mittels der elektrischen Impedanztomographie (EIT)bettseitig nachgewiesen werden. Abbildung 7 zeigt die Umverteilung des Tidalvolumens von ventral nach dorso-basal mit Einsetzen der Spontanatmung (\Rightarrow Ventilationsshift nach dorso-basal).

Klinische Effekte der ungehinderten Spontanatmung auf die Herz-Kreislauftfunktion

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 [33,36,37]. Die positiven Effekte auf die Hämodynamik können dadurch erklärt werden, dass durch die erhaltene Spontanatmung der intrathorakale Druck reduziert wird. Dadurch werden der venöse Rückstrom zum Herzen gefördert und das Herzzeitvolumen und das Sauerstoffangebot gesteigert.

Klinische Effekte der ungehinderten Spontanatmung auf die Weaningdauer

Die frühe Spontanatmung hat auch klinisch relevante Auswirkungen auf die Weaningphase von ARDS-Patienten. Pu-

tensen et al. konnten nachweisen, dass durch eine frühe Spontanatmung im BIPAP/APRV-Modus im Vergleich zu einer konventionellen druckkontrollierten Beatmung (PCV) die Beatmungsdauer ($15+2$ vs. $21+2$ Tage, $p<0,032$) und in der Folge der Aufenthalt auf der Intensivstation ($23+2$ vs. $30+2$ Tage, $p<0,05$) signifikant verkürzt werden konnten [38].

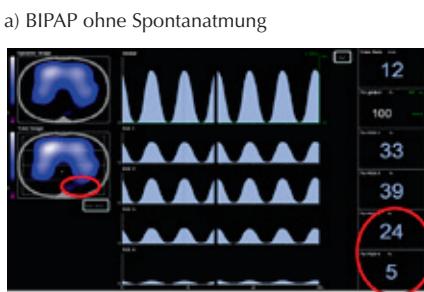
Auswirkungen einer kontinuierlichen Muskelrelaxierung beim ARDS auf die Letalität

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, ohne die Inzidenz einer Critical-Illness-Myopathie zu erhöhen [39]. Die Ergebnisse der ACURASYS-Studie (ARDS et Curarisation Systematique) sorgen auch heute noch für kontroverse Diskussionen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die nach Ausgangs-PaO₂/FIO₂, 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 [40]. 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 maschinelner Ventilation zulässt und in der Folge zu einem erhöhten Auftreten einer Patient-Respirator-Asynchronie führt [41]. Auch die Autoren führten 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 Exspiration“ unterdrückt und auf diese Weise zu einer Verbesserung der Synchronisation zwischen Patient und Respirator beiträgt [42]. So kann eine spontane Einatembelebung des Patienten einen weiteren mandatorischen Atemhub während der Inspirationsphase auslösen („Double Triggering“), bevor das applizierte Tidalvolumen ausgeatmet wurde (Abb. 8). Die Folge ist eine inadäquate Erhöhung des Tidalvolumens mit der Gefahr eines Baro-/Volutraumas infolge Überdehnung von Alveolarkompartimenten [43,44]. Diese Form der Desynchronisation ist auch eine mögliche Erklärung für die deutlich erhöhte Pneumothoraxinzidenz in der Kontrollgruppe (11,7% vs. 4,0%).

Abbildung 7

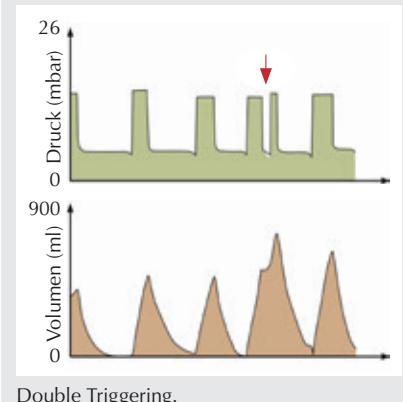


Fallbeispiel: Postoperativer Patient nach abdominalchirurgischem Eingriff: Graphische und numerische Darstellung der globalen und regionalen Lungenventilation. Mit dem Einsetzen der Spontanatmung ändert sich die prozentuale Verteilung des Tidalvolumens mit Zunahme des Volumenanteils in ROI 3 und ROI 4. a) BIPAP ohne Spontanatmung; b) BIPAP mit Spontanatmung.

ROI: Region of Interest; **TV:** Tidal Variation.

Anästhesiologische Intensivstation, Krankenhaus der Stadt Wien, KH-Nord-Klinik Floridsdorf.

Abbildung 8



Double Triggering.

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 [45].

Daher sei die kritische Frage erlaubt, ob es durch Anwendung einer anderen Beatmungsstrategie, welche infolge bedarfssadaptierter Analgosedierung ungehinderte Spontanatmung zulässt, 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 [41, 46,47].

Das Ziel 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.

Spontanatmung und transpulmonaler Druck

Eine komplett andere pathophysiologischen 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 [48]. Die erhöhten transpulmonalen Drücke sind

auf einen inadäquat hohen zentralen Atemantrieb („Respiratory Drive“) als Folge einer erhöhten inspiratorischen Atemanstrengung („Inspiratory Effort“) zurückzuführen, die einerseits Folge einer insuffizienten maschinellen Augmentation der Spontanatmung, andererseits einer inadäquaten Analgosedierung sein könnten.

Infolgedessen kommt es durch die hohe inspiratorische Atemanstrengung während der Inspiration zu ausgeprägten Pleuradruckniedrigungen bis hin zu einer Pleuradrucknegativierung, sodass exzessiv hohe transpulmonale Drücke generiert werden. Der transpulmonale Druck ist die entscheidende Druckgröße für den mechanischen Stress, der auf die Alveolen einwirkt und somit für die beatmungsinduzierte Lungenschädigung [49].

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 Ösophagusdruck (Pes) herangezogen (Abb. 9) [50].

Transpulmonale Druckmessung unter Beatmung

$$P_{\text{tpinsp}} = P_{\text{plat}} - P_{\text{esinsp}}$$

$$P_{\text{tpexp}} = \text{PEEP} - P_{\text{esexp}}$$

Es ist demnach von entscheidender klinischer Bedeutung, auf welche Art

die Augmentierung der Spontanatmung erfolgt. Technisch stehen zwei Verfahren zur Verfügung [51,52]:

- Augmentation des Atemzugvolumens
- Augmentation des Atemminutenvolumens.

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

Beispiel: Pressure Support Ventilation (PSV), Assist Control (AC) Ventilation

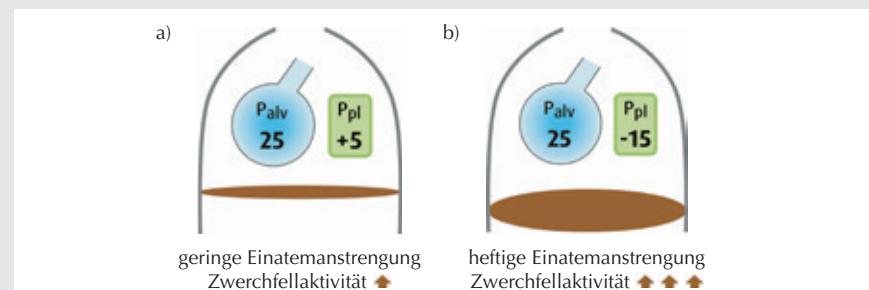
Bei der Augmentation des Minutenvolumens erfolgen maschinelle Beatmung und Spontanatmung in unabhängiger zeitlicher Abfolge. Die einzelnen Einatembemühungen des Patienten werden nicht augmentiert. Daher spricht man auch von „nicht augmentierter Spontanatmung“ („Non-assisted Spontaneous Breathing“). Die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

Beispiel: Biphasic Positive Airway Pressure (BIPAP), Airway Pressure Release Ventilation (APRV).

Lungenprotektive Effekte der ungehinderten Spontanatmung

Bei suffizienter Augmentation der Spontanatmung im BIPAP/APRV-Modus konnte in einem tierexperimentellen ARDS-Lavagemodell nachgewiesen werden, dass ein Spontanatemanteil von

Abbildung 9



Auswirkungen der spontanen Zwerchfellaktivität auf den transpulmonalen Druck. Die Zunahme des transpulmonalen Drucks hängt vom Ausmaß der inspiratorischen Pleuradruckniedrigung ab.

a) geringe Einatemanstrengung-Zahlenbeispiel: $P_{\text{tp}} = 25 - (+5) = 20 \text{ cmH}_2\text{O}$

b) hohe Einatemanstrengung-Zahlenbeispiel: $P_{\text{tp}} = 25 - (-15) = 40 \text{ cmH}_2\text{O}$.

größer 30% des Minutenvolumens im BIPAP/APRV-Modus mit einer geringeren Freisetzung proinflammatorischer Zytokine assoziiert war und zu einer geringeren ventilatorinduzierten alveolären Lungenschädigung führte als unter alleiniger lungenprotektiver druckkontrollierter Beatmung [53]. Diese Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Höhe der durch die Spontanatmung resultierenden transpulmonalen Drücke vom Ausmaß der Zwerchfellkontraktion, d.h. von der Einatemanstrengung, und somit vom zentralen Atemantrieb abhängt (Abb. 9). 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.

Da die Spontanatmung im BIPAP/APRV-Modus gleichsam „superponiert“ mit niedrigen Tidalvolumina erfolgt, sind auch die Pleuradruckschwankungen niedrig, sodass in der Folge auch die resultie-

renden transpulmonalen Drücke niedrig bleiben [54]. 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“ [55].

In der aktuellen S3-Leitlinie zur „invasiven Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ wird keine Empfehlung für oder gegen die Ermöglichung der Spontanatmung bei Patienten in der Frühphase (<48 h) eines schweren ARDS gegeben, sehr wohl aber wird der Erhalt der Spontanatmung unabhängig von Ursache und Art der zugrundeliegenden respiratorischen Insuffizienz bereits frühzeitig bei leichtem und mittelschweren ARDS empfohlen [56,57].

In der kürzlich publizierten multizentrischen randomisierten ROSE-Studie (Re-evaluation Of Systemic Early neuromuscular blockade) wurde erneut der Effekt einer kontinuierlichen Muskelrelaxierung mit Cis-Atracurium über 48

Stunden bei Patienten in der Frühphase eines mittelschweren und schweren ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$) an 1.006 Patienten untersucht. Beide Patientenkollektive wurden lungenprotektiv mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg/KG und einem PEEP > 8 cmH₂O beatmet. Es fand sich kein Unterschied in der Mortalität nach 90 Tagen (42,5% in der Cis-Atracurium-Gruppe vs. 42,8% in der Kontrollgruppe). Auch bei den sekundären Endpunkten wie 28-Tage-Mortalität, Organdysfunktion anhand des SOFA-Scores, beatmungsfreie Tage gab es keine signifikanten Unterschiede. Auffallend war allerdings, dass Patienten in der Interventionsgruppe eine signifikant höhere Inzidenz an schweren kardiovaskulären Ereignissen wie maligne Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand hatten (14% vs. 4%, $p=0,02$) [58].

Bei der Interpretation der Studienergebnisse muss als wesentliche Limitation angeführt werden, dass die Patienten in den beiden Studiengruppen unterschiedliche Sedierungstiefen aufwiesen, sodass neben dem Effekt der Muskelre-

Iaxierung auch zwei unterschiedliche Sedierungskonzepte miteinander verglichen wurden (RASS 0 bis -1 vs. RASS -5) [59]. Aus diesem Grund lässt sich nur schwer zwischen den möglichen Effekten der Hypnotika/Analgetika und der Muskelrelaxierung unterscheiden. Somit kann nur spekuliert werden, ob in der Interventionsgruppe die tiefere Sedierung oder die Muskelrelaxierung zu der höheren Inzidenz an Komplikationen wie kardiovaskuläre Ereignisse, nosokomiale Infektionen, zwerchfellinduzierter Muskelschwäche, längere Beatmungsdauer sowie Delir beitragen [60,61]. Aufgrund dieser Limitation ist eine direkte Vergleichbarkeit mit der ACURASYS-Studie nicht vollständig gegeben [39].

Zusammenfassung

- Der Überlebensvorteil einer kontinuierlichen 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 Anwendung einer routinemäßigen kontinuierlichen Muskelrelaxierung nicht evidenzbasiert empfohlen werden. Basierend auf den Daten der ROSE-Studie bleibt die Anwendung einer Muskelrelaxierung beim ARDS eine Einzelfallentscheidung.
- Durch den möglichst frühzeitigen Einsatz eines augmentierenden Spontanatmungsverfahrens kann einem beatmungsinduzierten Zwerchfallschaden entgegengewirkt und die Entwöhnung vom Respirator verkürzt werden.
- In diesem Zusammenhang kommt vor allem dem respiratorischen Monitoring der Atemmuskelanstrengung eine wesentliche klinische Bedeutung zu, um eine zwerchfell-protective Beatmung – d.h. adäquate inspiratorische Druckunterstützung unter Vermeidung einer beatmungs-

induzierten Überkompensation bzw. Unterkompensation – zu gewährleisten.

Literatur

Das Literaturverzeichnis findet sich online unter ai-online.info in der open access verfügbaren PDF-Version des Artikels.

Korrespondenzadresse



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

Abteilung für Anästhesie und
Intensivmedizin
KH-Nord-Klinik-Floridsdorf
Brünnerstraße 68
1210 Wien, Österreich
E-Mail: wolfgang.oczenski@gesundheitsverbund.at
ORCID-ID: 0000-0003-3225-2918

Literatur

1. Vassilakopoulos T, Petrof PJ: Ventilator induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:336–341
2. Le Bourdelles G, Viires N, Boczkowski J, et al: Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Crit Care Med* 1994;149: 1539–1544
3. 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
4. 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
5. Welvaart WN, Paul MA, Stienen GJ, et al: Selective diaphragm muscle weakness after contractile inactivity during thoracic surgery. *Ann Surg* 2011;254:1044–1049
6. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al: Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:364–371
7. Fanelli V, Morita Y, Cappello P, et al: Neuromuscular Blocking Agent Cisatracurium Attenuates Lung Injury by Inhibition of Nicotinic Acetylcholine Receptor- α 1. *Anesthesiology* 2016;124:132–140
8. Schild K, Neusch C, Schönhöfer B: Ventilator induced diaphragmatic dysfunction (VIDD). *Pneumologie* 2008;62:33–39
9. Hermans G, Van den Berghe G: Clinical review: intensive care acquired weakness. *Crit Care* 2015;19:274
10. Kabitz HJ, Windisch W, Schönhöfer B: Ventilator induzierter Zwerchfell-schaden. Ein Update. *Pneumologie* 2013;67:435–441
11. 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
12. 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
13. 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
14. Bruells CS, Marx G, Rossaint R: Ventilatorinduzierte diaphragmale

- Dysfunktion. *Anaesthetist* 2014;63: 47–53
15. Dres M, Goligher E, Heunks L: Critical Illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med* 2017;43:1441–1452
16. Schepens T, Goligher E: Lung and Diaphragm-protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology* 2019;130:620–633
17. Schepens T, Dres M, Heunks L, Goligher EC: Diaphragma-protective mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2019;25:77–85
18. Goligher E, Brochard LJ, Reid WD, et al: Diaphragmatic myotrauma: a mediator prolonged ventilation and poor patient outcomes in acute respiratory failure. *Lancet Respir Med* 2019;7:90–98
19. Ewan C, Goligher E: Myotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2019;45:881
20. Lindquist J, van den Bergh M, van der Pijl R, et al: Positive endexpiratory pressure ventilation induces longitudinal atrophy in diaphragm fibres. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:472–485
21. Heunks L: Diaphragm-Protective Ventilation to Improve Outcomes in ICU Patients? *Am J Respir Crit Care Med* 2018;150:151
22. Heunks L, Doorduin J, Hoeven JG: Monitoring and preventing diaphragm injury. *Curr Opin Crit Care* 2015;21: 34–41
23. Schreiber A, Bertoni M, Goligher EC: Avoiding respiratory and Peripheral Muscle Injury During Mechanical Ventilation. *Diaphragm protective Ventilatilation and early Mobilization.* *Crit Care Clin* 2018;34:357–381
24. Bellani G, Grasselli G, Teggia-Droghi M, et al: Do spontaneous and mechanical breathing have similar effects on average transpulmonary and alveolar pressure? A clinical crossover study. *Critical Care* 2016;20(1):142. doi:10.1186/s13054-016-1290-9
25. Kim Wy, Suh Hj, Hong SB, et al: Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: Influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2011;39:2627–2630
26. Samata S, Singh RK, Baronia AK, et al: Diaphragm Thickening fraction to predict weaning – a prospective exploratory study. *J of Intensive Care* 2017;5:62
27. Goligher E, Laghi F, Detsky ME: Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med* 2015; 41:642–649
28. Zambon M, Beccaria P, Matsuno J, et al: Mechanical Ventilation and Diaphragm Atrophy in Critically Ill Patients: A Ultrasound Study. *Crit Care Med* 2016;44:1347–1352
29. 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
30. Froese AB, Bryan AC: Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology* 1974;41: 242–255
31. 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
32. 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
33. 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
34. Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, et al: Spontaneous breathing improves lung aeration in oleic acid induced lung injury. *Anesthesiology* 2003;99:376–384
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107–1116
40. Horner D, Cairns C: Early neuromuscular blockade in severe ARDS. *Journal of the Intensive Care Society* 2011;12:153–154
41. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al: Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1515–1522
42. Slutsky AS: Neuromuscular blocking agents in ARDS. *N Engl J Med* 2010; 363:1176–1180
43. 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
44. Branson R, Blakman T, Robinson T: Asynchrony and Dyspnea. *Respir Care* 2013;58:973–986
45. 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
46. 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
47. Brochard L: Measurement of esophageal pressure at bedside: pros and cons. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:39–46
48. 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
49. Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P, et al: Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:346–355
50. Talmor D, Fessler H: Are Esophageal Pressure Measurements Important in Clinical Decision-Making in Mechanically Ventilated Patients? *Respir Care* 2010;55:162–172
51. Jahn N, Huschak G, Adams HA, et al: Beatmung des Intensivpatienten – Eine Praxisanleitung. *Anästh Intensivmed* 2016;57:730–744
52. Oczenski W, Hörmann C: Spontanatmung beim ARDS – Mythos oder pathophysiologische Rationale. Was gegen Muskelrelaxierung spricht. *Anästh Intensivmed* 2018;59:705–713
53. 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
54. 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
55. 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;120:673–86
56. AWMF (2018) S3-Leitlinie: Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/001-021.html>
57. The ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526–2533
58. Moss M, Huang DT, et al: National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network: Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:1997–2008
59. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al: Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983–2991
60. Shah FA, Girard TD, Yende S: Limiting Sedation for Patients with ARDS – Time to Wake Up. *Curr Opin Crit Care* 2017;23:4551
61. Torbic H, Krishnan S, Duggal A: Neuromuscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome: how did we get conflicting results? *Critical Care* 2019;23:305.