

Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation

Beatmungsverfahren bei Erwachsenen mit akutem Lungenversagen

Klares Ziel der lungenprotektiven Beatmungstherapie ist einerseits die Verbesserung des Gasaustausches und andererseits die Anwendung von Beatmungsformen und -einstellungen, die eine möglichst geringe iatrogene Schädigung (Vermeidung von zyklischer Rekrutierung, Derekrutierung und Überdehnung) der Lunge verursachen. Wird dieses Konzept konsequent umgesetzt, entstehen Beatmungsformen, die niedrigste tidale und druckabhängige Exkursionen in den Atemwegen und im Lungparenchym ermöglichen.

Hintergrund

Wesentliche Ursachen der Hypoxämie bei akutem Lungenversagen sind die Abnahme des Lungenvolumens und Zunahme der pulmonalen Shuntdurchblutung sowie ein Anstieg der alveolaren Hypoventilation [1]. Die mechanische Beatmung ist nach wie vor „die Behandlungsoption“ der Hypoxämie bei Patienten mit dieser komplexen Erkrankung. Die initiale Beatmungsstrategie basierte auf Erkenntnissen der frühen 1960er-Jahre und beinhaltete die Applikation hoher Tidalvolumina (12–15 ml/kgKG), niedriger positiv endexpiratorischer Druckeinstellungen (5–10 mbar) und hoher Plateaudrücke [2]. Pontoppidan et al. publizierten im *New England Journal of Medicine* im Jahr 1972: „we ventilated thousands of patients in this way and the only side effect was hypocapnia“ [3].

Derzeitige evidenzgewichtete Empfehlungen zur Beatmungstherapie begründen sich auf die Ergebnisse experimenteller und auch klinischer Untersuchungen, in denen eine „lungenprotektive Beatmungsstrategie“ zur Anwendung kam [4]. Das Umsetzen dieser Strategie ermöglichte erstmals eine signifikante Reduktion der Mortalität des akuten Lungenversagens. Die Grundlagen sind ebenso einfach wie effektiv:

- Reduktion des Tidalvolumens und
- Limitierung des inspiratorischen Plateaudruckes bzw. Spitzendruckles.

Eine Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen führt jedoch zur Abnahme der funktionellen Residualkapazität und fördert die Ausbildung von Atelektasen ebenso wie die Konsolidierung von geschädigten Lungengebieten mit einer konsekutiven Zunahme des pulmonalen Shuntanteils. Aus diesem Grund ist die Anwendung niedriger Tidalvolumina und limitierter Spitzendrücke an Strategien gekoppelt, die das endexpiratorische Lungenvolumen optimieren („Positive-endexpiratory-pressure- (PEEP-)Anwendung“, Durchführung von Rekrutierungsmanövern). Obwohl Rekrutierungsmanöver routinemäßig erfolgen, um die Oxygenierung zu verbessern, ist deren günstige Wirkung auf die Morbidität und Mortalität („outcome“) bisher nicht belegt. Im Gegenteil: Es besteht Evidenz, dass Rekrutierungsmanöver (Vitalkapazitätsmanöver) einen schädigenden Einfluss auf das Ausmaß des beatmungsassoziierten Schadens besitzen [5,

6]. Demgegenüber existieren kontroverse Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses der PEEP-Strategie während lungenprotektiver Beatmung auf die Mortalität [7, 8]. Eine generelle Empfehlung zur Titration des PEEP in diesem Kontext existiert nicht. Sowohl empirische (PEEP=15 mbar), generalisierte (PEEP-Algorithmen) als auch individualisierte (Druck-Volumen-Kurve mit Identifikation des unteren Inflektionspunktes) Verfahren werden propagiert.

Alternative Strategien

Sind die Limitationen der konventionellen lungenprotektiven Beatmungstherapie erreicht (Oxygenierung und Ventilation), existieren alternative Verfahren, um die Strategie der Druck- und Tidalvolumenlimitation zu erhalten. Erfordert die Sicherstellung der Oxygenierung hohe mittlere Atemwegsdrücke, ermöglicht die funktionelle Trennung von Oxygenierung und Ventilation [Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HFOV), pumpenlose extrakorporale CO₂-Elimination] die Anwendung nahezu konstanter Atemwegsmitteldrücke ohne große zyklische Druck- und Volumenexkursionen. Ist die Oxygenierung auch mit diesen Verfahren nicht zu verbessern, bleibt als letzte Option ein temporärer Lungenersatz mithilfe der extrakorporalen Membranoxygenierung (■ **Abb. 1**).

Zu Ehren von Prof. Dr. Rolf Zander, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz.

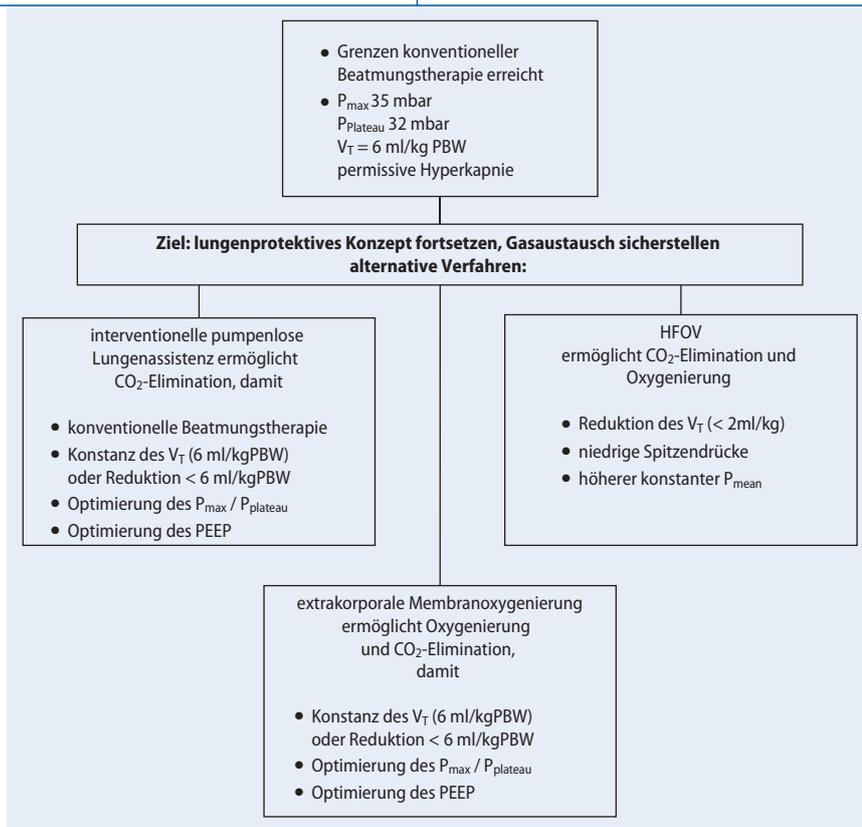


Abb. 1 ▲ Alternative Verfahren bei akutem Lungenversagen und Versagen konventioneller Behandlungsstrategien

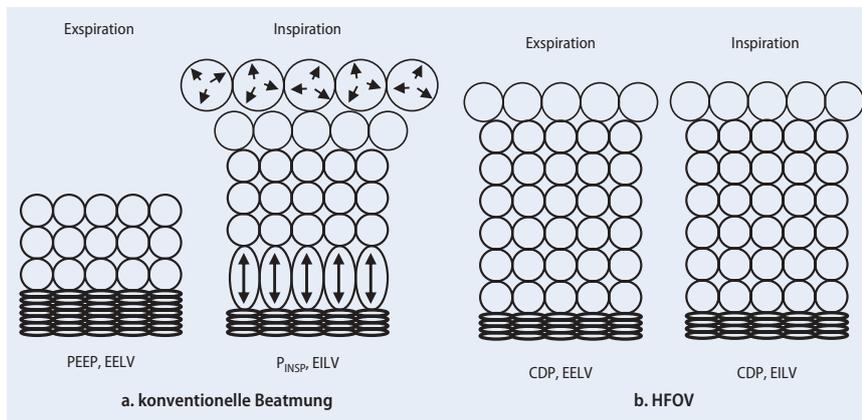


Abb. 2 ▲ Rationale zum Einsatz der Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation sind die Vermeidung atemzyklischer Schädigungsmechanismen (Atelektrauma und Volutrauma) bei geschädigten Lungen, die Zeitabhängigkeit von Rekrutierungsprozessen und die Möglichkeit hohe konstante mittlere Atemwegsdrücke einzusetzen. **a** Im Atemzyklus der konventionellen Atmung können abhängig von der Druckdifferenz ($P_{insp} - PEEP$) und der Differenz des Lungenvolumens ($EILV - EELV$) zyklisches Rekrutieren und Derekrutieren von Atelektasen sowie zyklische Hyperinflation gesunder Lungenbereiche auftreten. **b** Bei HFOV wird mit dem konstanten Atemwegsdruck und den gedämpften hochfrequenten Druckoszillationen eine annähernd konstante Distension der Lunge erreicht, in der idealerweise das EELV dem EILV entspricht. Hohe Druck- und Volumenexkursionen werden vermieden. *CDP*, continuous distending pressure, *EELV* endexpiratorisches Lungenvolumen, *EILV* endinspiratorisches Lungenvolumen

Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation

Die HFOV ist eine Beatmungsform, die primär in der neonatologischen Intensiv-

medizin Bedeutung erlangte und gegenwärtig eine Renaissance in der Behandlung erwachsener Patienten erlebt. Das Verfahren kam erstmals bei Neonaten und pädiatrischen Patienten zur Anwen-

dung [9, 10, 11] und ist vom Prinzip her ein offenes Beatmungssystem, in dem mithilfe eines hohen Gasflusses ein kontinuierlicher Atemwegsdruck erzeugt wird, der die Lunge in Expansion hält. An dieses System ist ein Oszillator gekoppelt, der den Gasstrom in hochfrequente Schwingungen versetzt und damit den Gasaustausch sicherstellt. Durch die Applikation eines kontinuierlichen Atemwegsdruckes, wird die Lunge expandiert und nahezu ohne relevante Volumenexkursionen auf einem Lungenvolumen stabil gehalten (■ Abb. 2).

Die HFOV-Therapie bei akutem Lungenversagen wird derzeit als „Rescue-Therapie“ durchgeführt, wenn:

- die Optimierung der Hypoxämie als primäre Störung des akuten Lungenversagens und/oder
- die Anwendung protektiver Beatmungsstrategien zur Vermeidung drohender Schädigungsmechanismen

mithilfe konventioneller Beatmungsverfahren nicht mehr möglich sind.

Die HFOV ist eine spezifische Beatmungsform, die die Voraussetzungen einer lungenprotektiven Beatmung erfüllt. Bei konventioneller Beatmung werden atemzyklische Exkursionen von Druck (Differenz zwischen PEEP und Inspirationsdruck) sowie von Volumen (Differenz zwischen endexpiratorischem und endinspiratorischem Lungenvolumen) ausgeführt, die zu zyklischem Rekrutieren und Derekrutieren von verschlossenen Lungenkompartimenten sowie zur Überdehnung von offenen Lungenbereichen führen können (■ Abb. 2).

Theoretisch resultiert aus der konstanten Expansion der Lunge auf einem Druck- und Volumenniveau ein zusätzlicher Aspekt im Zusammenhang mit der Zeitabhängigkeit von Rekrutierungsprozessen in inhomogen geschädigten Lungen. Die Zeitkonstante (τ) bestimmt die Geschwindigkeit der alveolären Füllung sowie Entleerung und ist von der „compliance“ und „resistance“ der Alveole ($\tau = Compliance \times Resistance$) abhängig. Unter Normalbedingungen bei gesunden Lungen können Alveolen innerhalb von 3 Zeitkonstanten den Fluss auf weniger als 5% des initialen Flusses reduzieren. In geschädigten Lungenkompartimenten wur-

M. David · C. Werner

Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation. Beatmungsverfahren bei Erwachsenen mit akutem Lungenversagen

Zusammenfassung

Das Konzept lungenprotektiver Beatmungsstrategien basiert auf der Limitation des inspiratorischen Druckes und der Reduktion des Tidalvolumens, um das Ausmaß atemzyklusabhängiger Schädigungsmechanismen einer mechanischen Beatmung zu minimieren. Dieses Konzept ist mit unterschiedlichen Verfahren zur Optimierung des endexpiratorischen Lungenvolumens bei akutem Lungenversagen gekoppelt, um die kompromittierte Oxygenierung zu verbessern. Die Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HFOV) erlebt in diesem Zusammenhang eine Renaissance. Theoretisch bietet dieses Verfahren, dass sich grundsätzlich von konventionellen Beatmungsverfahren unterscheidet, Vorteile. Das System ermöglicht die Anwendung eines konstanten höheren Atemwegsmitteldruckes, eine Reduktion des Spitzendrucks und

die Anwendung eines Tidalvolumens im Totraumbereich. Hinsichtlich der Anwendung dieses Verfahrens bei erwachsenen Patienten mit akutem Lungenversagen existierten nur wenige Daten. Für den klinischen Einsatz der HFOV als sekundäres Verfahren bei erwachsenen Patienten mit akutem Lungenversagen konnte gezeigt werden, dass es ein sicheres und effektives Behandlungsverfahren darstellt. Der Einfluss der HFOV auf die ultimative Morbidität und Mortalität („outcome“) hingegen muss noch charakterisiert werden.

Schlüsselwörter

Lungenprotektive Beatmungsstrategie · Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation · Erwachsene Patienten · Akutes Lungenversagen · Oxygenierung

High-frequency oscillatory ventilation. Ventilation procedure for adults with acute lung failure

Abstract

The concept of lung protective ventilation strategies is based on the limitation of the inspiratory pressure and the reduction of the tidal volume, in order to minimize the extent of breathing cycle-dependent damaging mechanisms from mechanical ventilation. This concept is coupled with various procedures for optimization of the end-expiratory lung volume in acute lung failure in order to improve the compromised oxygenation. In this situation high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) has achieved a renaissance. Theoretically this procedure offers advantages which differentiates it from conventional ventilation procedures. The system allows the use of a constant higher mean airway pres-

sure, a reduction of the peak pressure and the use of a tidal volume in the dead-space area. Very little data exist with respect to the application of this procedure in adult patients. For the clinical use of HFOV as a secondary procedure in adult patients suffering from acute lung failure it could be demonstrated that it is a safe and effective method of treatment. The effect of HFVO on the morbidity and mortality outcome, however, still needs to be characterized.

Keywords

Lung protective ventilation strategy · High-frequency oscillatory ventilation · Adult patients · Acute lung failure · Oxygenation

den experimentell inspiratorische Zeitkonstanten von 9 s und expiratorische Zeitkonstanten <1 s gefunden [12]. Daher kann vermutet werden, dass Anteile von kollabiertem Lungengewebe mit hohen erforderlichen Öffnungsdrücken und langen inspiratorischen Zeitkonstanten mithilfe der HFOV durch die konstante Applikation eines Atemwegdruckes über die Zeit rekrutiert werden.

Das Prinzip der HFOV reiht sich in eine sehr heterogene Gruppe von Beatmungsverfahren ein, deren gemeinsames Kennzeichen die Applikation höherer Beatmungsfrequenzen als bei konventionellen Beatmungsverfahren ist. Unterschiedliche Gerätetypen zur Anwendung der HFOV mit technischen Differenzen hinsichtlich des Oszillators (Kolben oder Membran) und der Expiration (aktiv und passiv) existieren. Für Erwachsene ist derzeit nur ein Gerätetyp der HFOV zugelassen (HFOV 3100 B, Viasy's Healthcare, Höchberg, Deutschland). Dieses System der HFOV ist ein offenes Beatmungssystem (■ Abb. 3), in dem durch einen hohen Frischgasfluss („bias flow“, bis 60 l/min) und ein regelbares patientenfernes Druckventil ein kontinuierlicher Atemwegsdruck erzeugt wird [„continuous distending pressure“ (CDP), 5–55 mbar].

An dieses System ist eine Lautsprechermembran gekoppelt, die über die Membranauslenkung den Luftstrom in Oszillationen versetzt. Die Frequenz [Oszillationsfrequenz (f), 3–15 Hz], Auslenkung (Oszillationsamplitude; ΔP 8–130 mbar) und Auslenkungszeit [Inspirationszeit (T_{Insp}), 33–50%] der Lautsprechermembran sowie das Druckventil sind stufenlos einstellbar. Durch die Auslenkung der Lautsprechermembran wird eine aktive In- und Expiration generiert. Diese aktive Expiration ist essenziell und stellt eine Prävention des Air Trapping dar. Das Lungenvolumen und damit die zur Verfügung stehende Gasaustauschfläche wird über die Einstellung des kontinuierlichen Atemwegsdruckes beeinflusst. Dieses Konzept ermöglicht eine weitgehend unabhängige Einstellung der Oxygenierung (via CDP und $F_{\text{I}O_2}$) und Ventilation (via ΔP , f, T_{Insp}). Der Gasfluss, die Gasdurchmischung und die Drucktransmission bei HFOV unterscheiden sich fundamental von konventionellen niedrigfrequenten

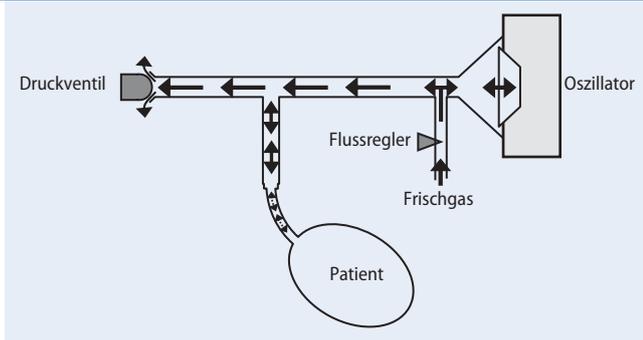


Abb. 3 ◀ Schematische Abbildung der Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation

Beatmungsverfahren. Die genannten Faktoren sind im Wesentlichen von den mechanischen Eigenschaften des intubierten respiratorischen Systems und der verwendeten Frequenz, Symmetrie und Amplitude der Druckkurve abhängig [13, 14].

Die resultierenden Tidalvolumina der HFOV sind gegenüber konventionellen Beatmungsverfahren sehr niedrig und bewegen sich unterhalb oder im Bereich des anatomischen Totraums (2 ml/kg-KG) [15]. Auch wenn arithmetisch gleiche Atemwegsmitteldrücke bei konventioneller Beatmung und HFOV angewendet werden, sind bei HFOV die atemzyklischen Exkursionen des Druckes und des Volumens geringer. Grundsätzlich ermöglicht die HFOV damit die Anwendung höherer mittlerer Beatmungsdrücke als die konventionellen niedrigfrequenten Beatmungsverfahren bei gleichzeitig niedrigeren Spitzendrücken und niedrigen Tidalvolumina. Differierende Mechanismen des Gastransports und des Gasaustausches werden bei HFOV diskutiert (Infobox 1) [13, 16]. Der Transport und der Austausch des Gasgemisches in der Lunge setzen sich vermutlich regional abhängig (proximale oder distale Atemwege) aus Kombinationen der oben angegebenen Mechanismen zusammen (■ **Abb. 4**).

In proximalen Atemwegen sind in diesem Konzept überwiegend konvektive und turbulente Mechanismen vorherrschend. Theoretische, experimentelle und klinische Untersuchungen demonstrierten, dass das Tidalvolumen (V_T) einen größeren Effekt auf den Gasaustausch hat, als die Oszillationsfrequenz (f) [17, 18, 19]. Die Effektivität der Ventilation während der HFOV (Q) wird mit der folgenden Beziehung dargestellt: $Q = a \times V_T^b$. In dieser Gleichung ist $b > a$. Der absolute Wert wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst, z. B. Steilheit und Komplexität

der Druckkurve der Oszillationsamplitude. Experimentelle *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen propagieren eine signifikante Dämpfung der vom Beatmungsgerät applizierten Oszillationsamplitude durch resistive Widerstände des endotrachealen Tubus und des Bronchialsystems bis in den Alveolarbereich [20, 21, 22]. Diese Erkenntnisse wurden jedoch an Lungenmodellen mit hoher Compliance ermittelt. Demgegenüber zeigten *In-vitro*- und *In-vivo*-Modelle, dass die Dämpfung der Oszillationsamplitude einer erkrankten Lunge nicht homogen, sondern abhängig von der regionalen Verteilung und Homogenität der Schädigung ist [14, 23, 24]. Gleichfalls ist das Ausmaß der Dämpfung der Oszillationsamplitude patientenseitig von den mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems abhängig. Die Transmission der Oszillationsamplitude ist nach diesen Erkenntnissen in nichtbelüfteten Alveolen höher als in normal belüfteten Alveolen. Bei erhöhten peripheren Atemwegswiderständen findet in proximalen Atemwegen und Alveolen eine hohe Transmission der Oszillationsamplitude statt.

In diesem Zusammenhang stellt die Impedanz des kombinierten Systems (Beatmungsgerät, Beatmungsschläuche, Tubus, respiratorisches System) mit ihren Hauptfaktoren „elastance“, Resistance und „inertance“ eine wichtige Determinante der Effektivität der Ventilation dar. Vereinfacht ausgedrückt, ist die Impedanz hier eine mechanische Barriere gegenüber dem Atemgasfluss. Wenn die Impedanz ansteigt, müssen höhere Oszillationsamplituden (ΔP) angewendet werden, um den Atemgasfluss und damit das applizierte Volumen konstant zu halten. Obwohl die Inertance bei konventioneller niedrigfrequenter Beatmung einen unbedeutenden Einfluss hat und vernachlässi-

gt werden kann, ist diese bei den Hochfrequenzverfahren vermutlich relevant. Der Anteil des Trachealtubus an der Gesamtimpedanz des respiratorischen Systems beträgt ca. 50% und der Anteil an der Gesamtinertance ca. 90% [25]. Der Tubuswiderstand ist flussabhängig und invers proportional zur 4. Potenz des Radius. Auch kleine Veränderungen im Tubuslumen können daher Kurvenform, Oszillationsamplitude, Atemwegsdruck und appliziertes Volumen beeinflussen. Das Atemzeitverhältnis beeinflusst ebenfalls die Transmission von Druck und Volumen in der Lunge.

Typischerweise werden derzeit bei HFOV asymmetrische Inspirationsprofile ($T_I < T_E$) angewendet, um eine expiratorische Überblähung zu vermeiden [26]. Diese Strategie hat zur Folge, dass aufgrund des flussabhängigen Widerstands des Tubus der mittlere Atemwegsdruck distal des Tubus abfällt und kleinere Volumina verschoben werden. Diese Effekte nehmen mit steigender Oszillationsfrequenz und abnehmender Inspirationszeit zu. Der Einfluss der applizierten Druckkurvenform (sinusoidal oder rechteckig) auf die Effektivität der Ventilation ist derzeit nicht geklärt. Die optimale Frequenz der HFOV ist ebenfalls unbekannt und wahrscheinlich individuell sehr variabel sowie abhängig vom Zustand des respiratorischen Systems. Die Oszillationsfrequenz hat Einfluss auf die Transmission der Druckamplitude in der Lunge und die Effektivität der Ventilation. In Bezug auf die mechanische Belastung der Lunge durch die Transmission der Druckamplitude und die resultierende Ventilation erscheinen Frequenzen oberhalb der Eckfrequenz

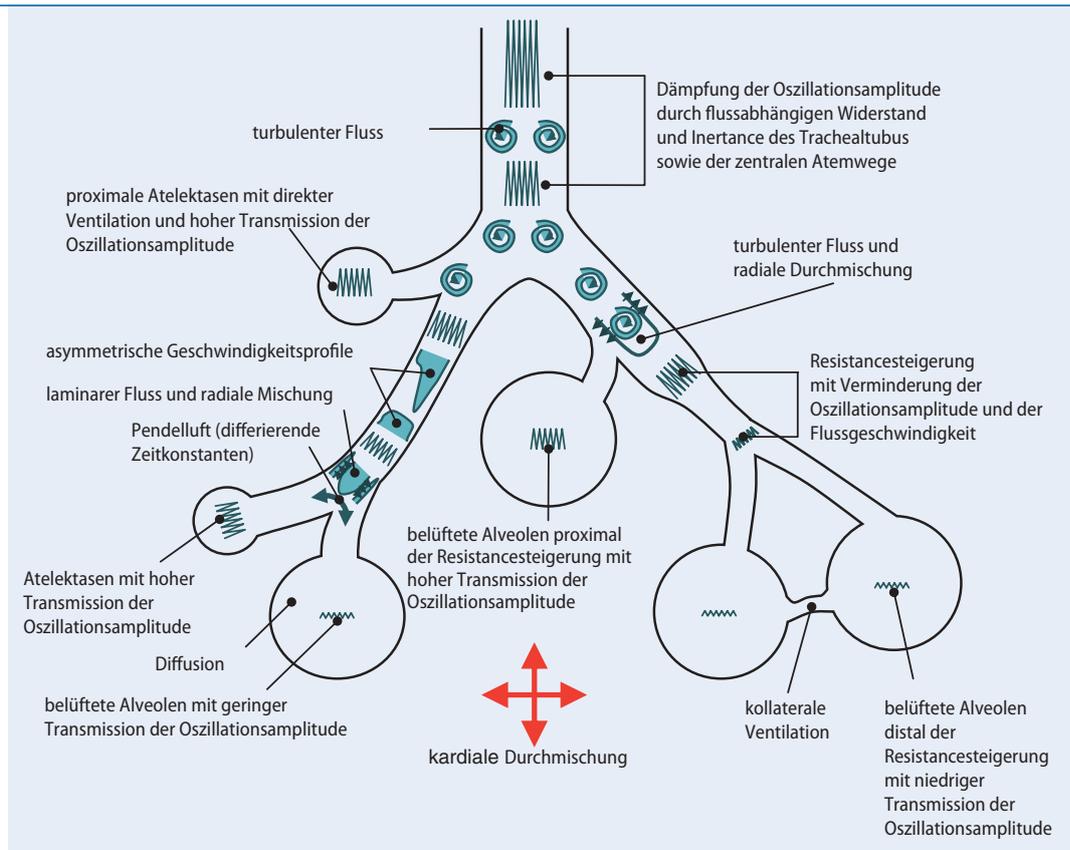
$$[f_c = (2 \times \text{Resistance} \times \text{Lungencompliance})^{-1}]$$

und unterhalb der Resonanzfrequenz

$$f_o = (2 * \sqrt{\text{Inertance} * \text{Lungencompliance}})^{-1}$$

der Lunge günstig zu sein [27]. Im Vergleich zu Lungen von Neonaten ist die Erwachsenenlunge ein relativ überdämpftes System. Basierend auf publizierten Daten von Resistance, Inertance und Compliance einer gesunden Lunge von Erwachsenen, beträgt die Resonanzfrequenz 2,7 Hz und die Eckfrequenz 0,32 Hz [28]. Ist bei akuter Lungenschädigung die Lungen-

Abb. 4 ▶ Derzeitige Arbeitshypothesen der Gastransportmechanismen und der Dämpfung der Oszillationsamplitude während Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation. (Mod. nach Slutsky u. Drazen [16]). In diesem Konzept wird in den zentralen Atemwegen und den zentralen Lungenbereichen ein hoher Anteil konvektiver Mechanismen vermutet. In peripheren Lungenbereichen sollen demgegenüber vorwiegend molekulare Diffusion, kollaterale Ventilation und Pendelluftphänomene dominieren. Die Dämpfung der Oszillationsamplitude ist von der Lokalisation des Lungenbereiches, dessen Belüftungszustand und den vorherrschenden Strömungswiderständen abhängig



compliance reduziert (z. B. um den Faktor 10 auf $20 \text{ ml} \times \text{mbar}^{-1}$), resultieren eine geschätzte Resonanzfrequenz von 8,6 Hz und eine Eckfrequenz von 3,2 Hz. In der klinischen Praxis der Beatmung einer schwer geschädigten Lunge mit HFOV werden bei neonatologischen Patienten Frequenzen zwischen 8 und 15 Hz und bei Erwachsenen Frequenzen zwischen 3 und 7 Hz angewendet.

Die derzeitigen Geräte der HFOV besitzen nicht die Reservemöglichkeit einer konventionellen Beatmung („back up“). Dies ist ein wesentlicher Sicherheitsaspekt bei der Anwendung dieser Therapieoption. Ein Nachteil der HFOV ist, dass in klinisch einsetzbaren Geräten derzeit keine Spontanatmung des Patienten während der Anwendung akzeptiert werden kann. Treten spontane Atemzüge während der HFOV-Therapie auf, führt dies zum kritischen Absinken des CDP und durch die aktive Expiration möglicherweise zu negativen intrapulmonalen Drücken.

Fazit für die Praxis

Die HFOV ist ein sicheres und effektives Verfahren bei Erwachsenen mit „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) [29, 30, 31]. Der Einsatz als sekundäres Verfahren bei Patienten mit einem extrapulmonalen ARDS, schwerer Oxygenierungsstörung und hohem Rekrutierungspotenzial erscheint hinsichtlich des Oxygenierungseffektes günstig [29, 30, 31]. Für den klinischen Einsatz bleiben dennoch offene Fragen bezüglich der Patientenauswahl und des Einflusses der HFOV-Therapie auf die Mortalität. Die bisherigen Kriterien der Patientenauswahl sind zu global und erfordern eine weitere Differenzierung (z. B. Zeitpunkt, ARDS-Genese, Schweregrad, Rekrutierungspotenzial). Die Einstellparameter der HFOV für eine optimale Effektivität sind nicht bekannt und müssen im Zusammenhang des beatmungsassoziierten Schadens weiter untersucht werden. Wie bei konventionellen Beatmungsverfahren, ist für die Therapiesteuerung der HFOV (Einstellung des CDP, ΔP und f) eine Optimierung der Monitoringverfahren erforderlich.

Korrespondierender Autor

PD Dr. M. David

Klinik für Anästhesiologie, Johannes Gutenberg-Universität
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
david@mail.uni-mainz.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Infobox 1: Vermutete Gasaustauschmechanismen bei HFOV

- Massentransport durch Konvektion
- Asymmetrische Geschwindigkeitsprofile
- Pendelluft
- Kardiale Durchmischung
- Laminarer Fluss mit radialer Durchmischung („Taylor dispersion“)
- Turbulenz
- Molekulare Diffusion
- Kollaterale Ventilation

Literatur

1. Villar J, Kacmarek RM, Hedenstierna G (2004) From ventilator-induced lung injury to physician-induced lung injury: why the reluctance to use small tidal volumes? *Acta Anaesthesiol Scand* 48: 267–271
2. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD (1975) Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 292: 284–289
3. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E (1972) Acute respiratory failure in the adult. 3. *N Engl J Med* 287: 799–806
4. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301–1308
5. Richard JC, Maggiore S, Mercat A (2003) Where are we with recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care* 9: 22–27
6. Piacentini E, Villagra A, Lopez-Aguilar J, Blanch L (2004) Clinical review: the implications of experimental and clinical studies of recruitment maneuvers in acute lung injury. *Crit Care* 8: 115–121
7. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 34: 1311–1318
8. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al. (2004) National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351: 327–336
9. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO et al. (1994) Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 22: 1530–1539
10. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA et al. (1996) The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 98: 1044–1057
11. Plavka R, Kopecky P, Sebron V et al. (1999) A prospective randomized comparison of conventional mechanical ventilation and very early high frequency oscillatory ventilation in extremely premature newborns with respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 25: 68–75
12. Markstaller K, Eberle B, Kauczor HU et al. (2001) Temporal dynamics of lung aeration determined by dynamic CT in a porcine model of ARDS. *Br J Anaesth* 87: 459–456
13. Pillow JJ (2005) High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med [Suppl 3]* 33: S135–S141
14. Pillow JJ, Wilkinson MH, Neil HL et al. (2001) In vitro performance characteristics of high-frequency oscillatory ventilators. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1019–1024
15. Pacht J, Roubik K, Waldauf P et al. (2006) Normocapnic high-frequency oscillatory ventilation affects differently extrapulmonary and pulmonary forms of acute respiratory distress syndrome in adults. *Physiol Res* 55: 15–24
16. Slutsky AS, Drazen JM (2002) Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med* 347: 630–631
17. Jaeger MJ, Kurzweg UH, Banner MJ (1984) Transport of gases in high-frequency ventilation. *Crit Care Med* 12: 708–710
18. Rossing TH, Slutsky AS, Lehr JL et al. (1981) Tidal volume and frequency dependence of carbon dioxide elimination by high-frequency ventilation. *N Engl J Med* 305: 1375–1379
19. Fredberg JJ (1980) Augmented diffusion in the airways can support pulmonary gas exchange. *J Appl Physiol* 49: 232–238
20. Allen JL, Frantz ID III, Fredberg JJ (1985a) Regional alveolar pressure during periodic flow. Dual manifestations of gas inertia. *J Clin Invest* 76: 620–629
21. Allen JL, Fredberg JJ, Keefe DH et al. (1985b) Alveolar pressure magnitude and asynchrony during high-frequency oscillations of excised rabbit lungs. *Am Rev Respir Dis* 132: 343–349
22. Frantz ID III, Close RH (1985) Alveolar pressure swings during high frequency ventilation in rabbits. *Pediatr Res* 19: 162–166
23. Genderingen HR van, Vught AJ van, Duval EL et al. (2002) Attenuation of pressure swings along the endotracheal tube is indicative of optimal distending pressure during high-frequency oscillatory ventilation in a model of acute lung injury. *Pediatr Pulmonol* 33: 429–436
24. Genderingen HR van, Versprille A, Leenhoven T et al. (2001) Reduction of oscillatory pressure along the endotracheal tube is indicative for maximal respiratory compliance during high-frequency oscillatory ventilation: a mathematical model study. *Pediatr Pulmonol* 31: 458–463
25. Venegas JG, Custer J, Kamm RD et al. (1985) Relationship for gas transport during high-frequency ventilation in dogs. *J Appl Physiol* 59: 1539–1547
26. Gerstmann DR, Fouke JM, Winter DC et al. (1990) Proximal, tracheal, and alveolar pressures during high-frequency oscillatory ventilation in a normal rabbit model. *Pediatr Res* 28: 367–373
27. Venegas JG, Fredberg JJ (1994) Understanding the pressure cost of ventilation: why does high-frequency ventilation work? *Crit Care Med* 22: S49–S57
28. Farre R, Peslin R, Rotger M et al. (1994) Human lung impedance from spontaneous breathing frequencies to 32 Hz. *J Appl Physiol* 76: 1176–1183
29. David M, Weiler N, Heinrichs W et al. (2003) High-frequency oscillatory ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 29: 1656–1665
30. Derdak S, Mehta S, Stewart TE et al. (2002) Multi-center Oscillatory Ventilation For Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (MOAT) Study Investigators. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 801–808
31. Bollen CW, Well GT van, Sherry T et al. (2005) High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. *Crit Care* 9: R430–R439

Forschung „in silico“

Simulation komplexer Krankheitsbilder am Computer

Im Zentrum für Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften ergründen Nachwuchsforscher mit neuen Methoden komplexe biologische Vorgänge.

Anfang 2004 entstand in Heidelberg das erste deutsche Zentrum für Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften (BIOMS) in Heidelberg. Mit je 2,5 Millionen Euro finanzieren die Klaus Tschira Stiftung und das Land Baden-Württemberg jeweils ein Drittel des Zentrums. Die restlichen Mittel erbringen die Universität Heidelberg und die Forschungsinstitute Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), EML Research, Europäisches Molekularbiologisches Laboratorium (EMBL) und Max-Planck-Institut für medizinische Forschung. Der Förderungszeitraum erstreckt sich auf fünf Jahre. Mit den Mitteln wird ausschließlich die Arbeit von Nachwuchswissenschaftlern gefördert.

In den drei neuen Forschungsgruppen an den Standorten EMBL, DKFZ und Interdisziplinäres Institut für Wissenschaftliches Rechnen (IWR) der Universität Heidelberg werden Modellierung und Computersimulationen zur Erforschung biologischer Systeme eingesetzt. Dank dieser Methoden können komplexe biologische Prozesse nicht mehr nur „in vivo“ oder „in vitro“, sondern auch verstärkt „in silico“ (mit Hilfe von Computerprogrammen) erforscht werden: Auf Grund von Laborexperimenten erstellen die Wissenschaftler zunächst Modelle. Deren Stimmigkeit prüfen sie mit Computersimulationen und entwickeln aus den Ergebnissen neue Experimente und Erklärungsmuster.

Mit ihren Untersuchungen wollen die Wissenschaftler dazu beitragen, komplexe Krankheitsbilder wie z.B. Krebs besser verstehen und heilen zu können. Dabei gilt der Einsatz von Simulationen, mit deren Hilfe „in vitro“-Experimente und daraus entwickelte Modelle überprüft werden können, als besonders zukunftssträftig.

Quelle: Zentrum für Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften www.bioms.de