


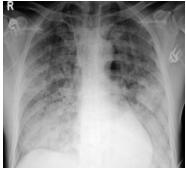
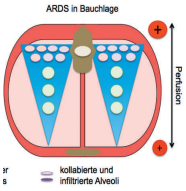


## Information 2

- Neue Erkenntnisse COVID-19
- Pathophysiologische Grundlagen der COVID-19 Erkrankung zur lungenprotektiven Atmung und Beatmung und zur Bauchlagerung.  
25.04.2020

### Das Wichtigste in Kürze

	<p><b>Es gibt Evidenz für die Beteiligung des gesamten Endothels der Organe im Sinne einer direkten systemischen Endotheliitis</b>, einer Entzündung des gesamten Endothels im Körper, die alle Gefässbetten erfassen kann. Es können schwere Mikrozirkulationsstörungen entstehen, die das Herz schädigen, Lungenembolien und Gefässverschlüsse in Hirn und Darmtrakt auslösen und zum Multiorganversagen führen können.</p> <p>Je nach Organbeteiligung müsste dies bei der physiotherapeutischen Behandlung Beachtung finden (z.B. bei der Belastungssteuerung). <i>Siehe Seite 2</i></p>
	<p><b>Es gibt Hinweise auf zwei Phänotypen in Bezug auf die Respiration</b>, welche sich unterscheiden in Symptomen und ihrer Ansprechbarkeit auf therapeutische Massnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>«Typ L»:</b> ist charakterisiert durch eine nahezu normale Compliance, eine eher geringe Shuntdurchblutung, eine Normo- bis Hypokapnie, ein eher geringes Lungengewicht und auf Grund dessen einem geringen Risiko für Atelektasen und kaum Rekrutierbarkeit.</li> <li>• <b>«Typ H»:</b> ist charakterisiert durch eine niedrige Compliance, eine hohe Shuntdurchblutung aufgrund der Atelektasenbildung, ein hohes Lungengewicht und damit eine hohe Rekrutierbarkeit aufgrund des gesteigerten atelektatischen Lungengewebes.</li> </ul> <p>Dementsprechend müsste den Patiententypen je eine spezifische Behandlung zukommen im Sinne: Wahl von Supportsystemen, Lagerungsmassnahmen, Verhindern von zu grossen Atemefforts oder zu hohen Atemzugvolumina. <i>Siehe Seiten 2-3</i></p>
	<p><b>Pathophysiologische Grundlagen der SARS-CoV2 Virus:</b> Das Virus benutzt den Angiotensin converting enzyme 2 receptor (ACE2-Rezeptor) der Wirtszelle, um den Körper zu infizieren. Die Rezeptoren finden sich in Lunge, Herz, Nieren, Magen-Darm-Trakt und den Zellen der Endothelien. <i>Siehe Seite 4</i></p>
	<p><b>Ventilator induced lung injury (VILI) und patient self induced lung injury (P-SILI):</b> Es gibt Hinweise darauf, dass Beatmung -aber auch Spontanatmung- das Lungengewebe weiter schädigen können. Die krankheitsbedingten Schädigungen des Lungengewebes sind sehr inhomogen über die Lunge verteilt. Dies führt zu einem Nebeneinander von belüfteten und nicht-belüfteten Alveolen, von flüssigkeitsgefüllten Alveolen und okkludierten Atemwegen. Da benachbarte Alveolen nicht unabhängig voneinander funktionieren können, kommt es durch zu hohe Atemvolumina/Atemdrücke/Druckschwankungen zu zusätzlichen, schädigenden Verformungen von Septen, Membranen und Gefässschichten mit u.U. Flüssigkeitsaustritt und/oder Luftaustritt in die Gewebe.</p> <p><b>Negative pressure pulmonary edema:</b> Ein angestregtes Atemmuster (mit hohem Atemzugvolumen, hohem Atemminutenvolumen, hohem respiratorischer Drive) kann unter solchen Umständen ein Lungenödem mit extrem viel flüssigem Bronchialsekret provozieren! Ein frühzeitiges Erkennen der dieses fördernden Faktoren und ein entsprechendes «Herunterfahren» der den Patienten belastenden Massnahmen durch die Physiotherapie ist wichtig.</p> <p><b>Lungenprotektive Beatmung:</b> Ein Konzept zur Minderung des Risikos von VILI und P-SILI. <i>Siehe Seiten 5-8</i></p>
	<p><b>Es gibt zwei Erklärungsmodelle für die Wirksamkeit der Bauchlagerung:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Das Spongemodell:</b> Hier wird die Lunge mit einem aufgestellten, nassen Schwamm verglichen, dessen übereinandergelagerte Schichten die jeweils unteren komprimieren und luftleer machen.</li> <li>2. <b>Das Shapematchingmodell:</b> Hier kommt es zum Matching der flexiblen Lunge an die Gestalt des rigiden, in seinen ventralen Anteilen aber besser beweglichen Thorax, mit dem Ergebnis einer Homogenisierung der Belüftungsverhältnisse.</li> </ol> <p>Durch die homogenere Verteilung von Ventilation und Perfusion kann die Bauchlagerung die Shuntfraktion vermindern, zur Verbesserung der Oxygenation beitragen und lungenprotektiv wirken. Die Bauchlagerung kann so auch physiotherapeutische Massnahme sein. <i>Siehe Seite 8-10</i></p>

## Zum Inhalt

Dieses Dokument beinhaltet für die Physiotherapie als relevant erachtete neue Erkenntnisse in Bezug auf die COVID-19 Erkrankung: Die Mitbeteiligung der ACE2-Rezeptoren aller Endothelien als Eintrittspforte und Wirtszelle des Virus und die mögliche Einteilung der mit der Erkrankung verbundenen akuten respiratorischen Insuffizienz in zwei Phänotypen.

Des Weiteren wird ein detaillierterer Blick auf die Entstehung und die Folgen der COVID-19 Pneumonie geworfen, um anhand dieses Einblicks für die Strategien «lungenprotektive Atmung und Beatmung» und «Bauchlagerung» zu argumentieren.

## 1. Neue Erkenntnisse

### 1.1. Beteiligung des Endothels aller Organe im Sinne einer Endotheliitis <sup>1</sup>

Neue Erkenntnis rund um COVID-19 ist die Beteiligung des gesamten Endothels der Organe im Sinne einer direkten systemischen Endotheliitis, einer Entzündung des gesamten Endothels im Körper, die die Gefässbetten aller Organe erfassen kann. Durch die daraus resultierende endotheliale Dysfunktion wird das vaskuläre Gleichgewicht gestört: Es entstehen eine Vasokonstriktion, Ischämien, Inflammationen, Ödeme und ein prokoagulatorischer (gerinnungsfördernder) Zustand. Schwere Mikrozirkulationsstörungen schädigen das Herz, führen zu Lungenembolien und zu Gefässverschlüssen in Hirn und Darmtrakt und zu Multiorganversagen bis hin zum Tod.

Besonders betroffen sind Patientinnen und Patienten, die an Bluthochdruck, Diabetes, Herzinsuffizienz oder koronaren Herzkrankheiten leiden. Bei diesen Erkrankungen ist die endotheliale Funktion bereits eingeschränkt. Eine Infektion mit SARS-COV-2 gefährdet diese Patienten besonders, weil bei ihnen vor allem in der Phase, in der sich das Virus am stärksten vermehrt, die bereits geschwächte Endothelfunktion noch weiter abnimmt.

Man vermutet, dass auch in der Lunge, zumindest im initialen Stadium der Erkrankung, weniger die «Gasseite» der Lunge als vielmehr pathophysiologische Veränderungen der Gefässe der Lunge zur Entwicklung der respiratorischen Insuffizienz beitragen.

Je nach Organbeteiligung müsste dies bei der physiotherapeutischen Behandlung Beachtung finden, z.B. bei der Belastungssteuerung.

### 1.2. Zwei «pulmonale Phänotypen» bei der COVID-19 Erkrankung <sup>2 3</sup>

Obwohl bisher die COVID-19 Pneumonien den Berlin Definitionen des ARDS zu entsprechen scheinen, bleiben sie eine spezifische Erkrankung («CARDS»), deren ausgeprägtestes Merkmal die Schwere der Hypoxämie bei gleichzeitigem Erhalt einer zumindest initial nahezu normalen Compliance des respiratorischen Systems ist. Diese Kombination wird beim ARDS anderer Ätiologien nahezu nie beobachtet. Es scheint zwei Phänotypen zu geben, welche sich unterscheiden in ihrer Ansprechbarkeit auf therapeutische Massnahmen und in ihren Symptomen.

Ein Konzept unterteilt diese beiden Phänotypen in den «Typ L» und den «Typ H»

«**Typ L**» (low elastance, low lung weight, low response to PEEP, low recruitability) ist charakterisiert durch:

- Eine nahezu normale Compliance (aufgrund des nahezu normalen intrapulmonalen Gasvolumens). Dies führt oft auch zur «silent hypoxemia» (= Hypoxämie ohne Dyspnoe. Oft wird diese als «Kurzatmigkeit» ähnl. wie bei Belastung, beschrieben).
- Eine eher geringe Shuntdurchblutung. Die Hypoxämie scheint hier daher eher ein Verlust des Matchings der Perfusion an die Ventilation zu sein (fehlende reaktive hypoxische Vasokonstriktion).
- Eine Steigerung des Atemminutenvolumens durch Steigerung des Atemzugvolumens als normale Antwort auf die teils sehr schwere Hypoxämie → dies führt zu Hypokapnie.
- Ein eher normales Lungengewicht (im CT sind v.a. ground glass Opazitäten sichtbar, Zeichen eher interstitiellen Flüssigkeitseinlagerung).

<sup>1</sup> Varga, Zsuzsanna, et al. "Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19." *The Lancet*.

<sup>2</sup> Gattinoni, Luciano, et al. "COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?." *Intensive Care Medicine* (2020)

<sup>3</sup> Marini, John J et al « Management of COVID-19 Respiratory Distress" *JAMA Insights/Clinical Update* 24.04.2020

- Eine verminderte Rekrutierbarkeit (da der Anteil an nichtbelüftetem Lungengewebe eher gering ist) → deswegen spricht dieser Typ eher nicht an auf eine Bauchlagerung. Dieses Charakteristikum wird derzeit jedoch etwas in Frage gestellt.

Der Zustand von Patienten des «Typ L» kann über einen Zeitraum unverändert bleiben, sich ohne Progression stabilisieren oder sich im Verlauf akut verschlechtern. Faktoren, welche zu einer möglichen Verschlechterung beitragen sind die Schwere der Erkrankung, der host-response, ein suboptimales Management und/oder patient self induced lung injuries (P-SILI). Ein möglicher Hinweis auf eine Verschlechterung könnte die Steigerung des Atemzugvolumens sein, welches konsekutiv mit einer verstärkten Negativierung des intrathorakalen Drucks assoziiert ist. Die Kombination von stark negativem intrathorakalem Druck (und damit verstärktem venösen Rückstrom und erhöhter pulmonaler Gefässfüllung und erhöhtem hydrostatischen Druck) und der durch die Entzündungsvorgänge bereits schon erhöhten Permeabilität der Gefässmembranen resultiert in einem interstitiellem Lungenödem. Darin begründet liegt das steigende Lungengewicht, die Atelektasenbildung in den abhängigen Lungenarealen, das verminderte Verhältnis von Gasvolumen zu Gewebevolumen und die Dyspnoe. In diesem Kontext kann sich u.U. der Patientenzustand akut in Richtung «Typ H» entwickeln.

«**Typ H**» (high elastance, high lung weight, high response to PEEP, recruitability) ist charakterisiert durch:

- Eine niedrige Compliance aufgrund des Lungenödems → teils schwere Dyspnoe
- Entwicklung eher hin zur Hyperkapnie
- Eine hohe Shuntdurchblutung aufgrund der Atelektasenbildung.
- Ein hohes Lungengewicht aufgrund des Lungenödems und extensive Konsolidationen im CT.
- Eine hohe Rekrutierbarkeit aufgrund des gesteigerten atelektatischen Lungengewebes → spricht an auf Bauchlagerung. Dieses Charakteristikum wird derzeit jedoch etwas in Frage gestellt.

Berichtet wird auch von Mikro- und Makrothrombosierungen auch in der Lunge, als Ausdruck einer hoch aktivierten Gerinnungskaskade.

Diesem konzeptualen Modell folgend, müsste die Behandlung dieser beiden Phänotypen unterschiedlich sein:

Table. Time Course and Treatment Approach to Ventilation Support for Patients With CARDS

Time period	Objective	Respiratory support options	Rationale
Before intubation	Adequate gas exchange Avoid P-SILI	Supplemental oxygen, CPAP, NIV, HFNC Awake prone positioning, Target nonvigorous breathing	Powerful respiratory effort can cause reinforcing lung and vascular stress, resulting in injury
During mechanical ventilation	Avoid pulmonary deterioration and VILI vortex	Minimize PEEP, frequency and tidal volume Adjust to acceptable gas exchange Maintain fluid balance Reduce O <sub>2</sub> demand Consider ECMO	Minimize transpulmonary and vascular stresses
After intubation	Minimize pulmonary stress Optimize O <sub>2</sub> Avoid VILI vortex	Type L <sup>a</sup> : use lower PEEP (<10 cm H <sub>2</sub> O) Use more liberal tidal volume (7-9 mL/kg) as needed Reduce O <sub>2</sub> demand Consider prone positioning	Lower tidal volumes are unnecessary Higher PEEP is ineffective, creates dead space, and adversely redirects blood flow
	Reduce and evenly distribute lung and vascular stresses Optimize O <sub>2</sub> Avoid VILI vortex	Type H <sup>a</sup> : use higher PEEP (<15 cm H <sub>2</sub> O) Lower tidal volume (5-7 mL/kg) Reduce O <sub>2</sub> demand Implement prone positioning	More closely behaves and responds like typical ARDS
Weaning phase	Avoid reversion to previously worsened pulmonary state by causing VILI and worsening edema	Make transitions cautiously Avoid abrupt changes Spontaneous trials only at the very end of the weaning process	Strong spontaneous efforts raise O <sub>2</sub> demand, increase edema, and promote P-SILI

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; CARDS, COVID-19 with ARDS; CPAP, continuous positive airway pressure; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; HFNC, high-flow nasal cannula; NIV, noninvasive ventilation; P-SILI, patient self-inflicted lung injury; PEEP, positive end-expiratory pressure; VILI, ventilator-induced lung injury.

<sup>a</sup> Type L: Scattered ground-glass infiltrates, higher compliance (>50 mL/cm H<sub>2</sub>O), not PEEP responsive; less dyspnea. Type H: Extensive infiltrates of atelectasis and edema, lower compliance, PEEP responsive, overtly dyspneic.

4

**Zu beobachten gilt es:** Atemfrequenz, pH-Ziel > 7,25, Pplat < 28, ΔP < 12, FiO<sub>2</sub>Hb 88-90%.

<sup>4</sup> Marini, John J et al « Management of COVID-19 Respiratory Distress » JAMA Insights/Clinical Update 24.04.2020

## 2. Pathophysiologische Grundlagen der COVID-19 Erkrankung

SARS CoV2 Viren werden hauptsächlich über Tröpfcheninfektion übertragen. In diesem Fall gelangen sie über den Respirationstrakt in die Lunge, wo sie direkt die Zellen des Alveolarepithels attackieren, sich mit ihrem S-Spikeprotein auf die ACE2 Rezeptoren der Pneumozyten II setzen und sich mit diesem binden. Diese Bindung erlaubt es dem Virus, in die Wirtszelle - hier Pneumozyt II - einzudringen. Im Zytoplasma entlässt das Virus sein RNA und schleust so sein Erbgut in die Zelle. Das Viruserbgut manipuliert die Wirtszelle, repliziert sein RNA und produziert letztendlich neue Viren, welche via Exozytose in die Blutbahn entlassen werden und dort ihrerseits die ACE2 Rezeptoren des Endothels angreifen können.

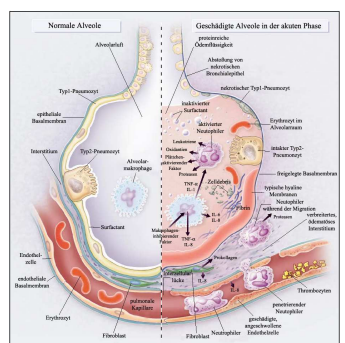
Alle diese Vorgänge können die Wirtszelle zerstören, wodurch inflammatorische Mediatoren entlassen werden. Diese Mediatoren locken Makrophagen an, welche Zytokine entlassen, zu welchen u.a. Interleukin 1(IL) und IL6 und Tumornekrosefaktor (TNF) gehören. Diese wandern über die Gefässmembran ins Blut und bewirken eine Kontraktion der Zellen der Gefässmembran, womit die Lücken zwischen den einzelnen Zellen grösser werden und so die kapilläre Permeabilität gesteigert wird. Die Zytokine veranlassen zudem eine Vasodilatation. Es kommt durch Übertritt von Plasma ins Interstitium zu einem interstitiellen Ödem. Tritt die Flüssigkeit auch in die Alveolen über, entsteht ein alveoläres Ödem mit u.U. Auswaschung und Inaktivierung des Surfactant. Hierdurch geht dessen oberflächenspannungssenkende Wirkung verloren. Durch das Ansteigen der Oberflächenspannung wird das Risiko eines Kollapses der Alveolen, einer Atelektasenbildung gesteigert.

Die inflammatorischen Mediatoren stimulieren auch die neutrophilen Granulozyten. Diese gelangen über den Blutweg in die Alveolen mit der Absicht, das Virus zu zerstören. Dazu entlassen sie Sauerstoffradikale und Proteasen. Diese zerstören zwar tatsächlich Viren, bewirken aber auch eine Zerstörung der Pneumozyten I und II. Im Zentrum der Alveolen befinden sich jetzt Flüssigkeit, Proteine, Neutrophile, Makrophagen und Zelltrümmer von Pneumocyten I und II. All diese Zellen und Zelltrümmer konsolidieren und bilden als hyaline, amorphe Schicht eine verdickte alveolo-kapilläre Membran. Dies entspricht dem Bild eines traditionellen ARDS.

Die verdickte alveolo-kapilläre Membran, flüssigkeitsgefüllte Alveolen und kollabierte/atelektatische Alveolen vergrössern den Ventilations/Perfusionsmismatch und die Fraktion der Shuntdurchblutung, da Lungenbezirke zwar noch perfundiert, aber vermindert oder gar nicht mehr ventilert werden. Dies führt zu Beimischung von vermindert mit Sauerstoff aufgesättigtem Blut und einer Herabsetzung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks. Die Funktionelle Residualkapazität ist durch den Verlust luftgefüllter Alveolen, die Compliance des respiratorischen Systems durch die eingelagerte Flüssigkeit reduziert, gravitationsbedingt besonders in den dorsobasalen Lungenarealen. Dies alles führt zu einem stark beeinträchtigten Gasaustausch und letztlich zur schweren Hypoxämie.

Die Kollapsneigung der Alveolen erhöht zudem die Atemarbeit u.U. massiv: ein Wiedereröffnen bereits kollabierter Alveolen und das Offenhalten noch offener Alveolen gegen die komprimierende Wirkung des Gewichts der eingelagerten Flüssigkeit bedarf inspiratorisch hoher negativer intrapleurale Drücke und damit einer hohen Druckentwicklung durch die inspiratorische Atemmuskulatur.

Diese ganzen Prozesse begünstigen die Entstehung und sind auch Teil der Entwicklung eines ARDS.<sup>5</sup>

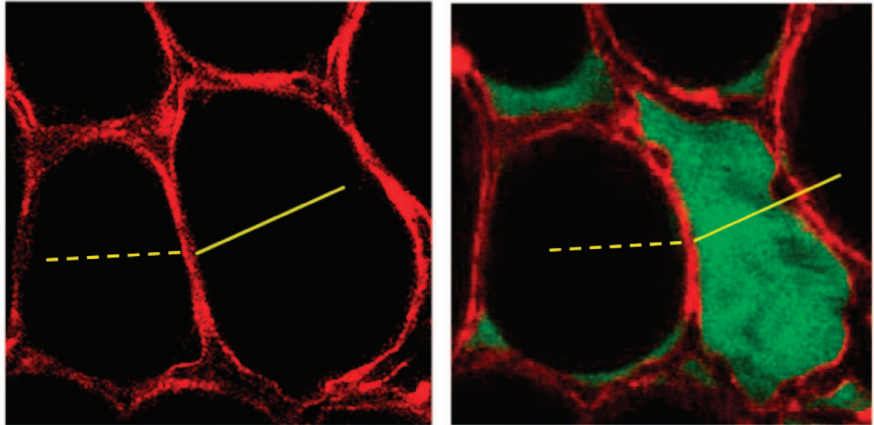


<sup>5</sup> [https://www.youtube.com/watch?v=rdoN\\_XsHWBI](https://www.youtube.com/watch?v=rdoN_XsHWBI)

<sup>6</sup> Ware, Lorraine B., and Michael A. Matthay. "The acute respiratory distress syndrome." *New England Journal of Medicine* 342.18 (2000): 1334-1349

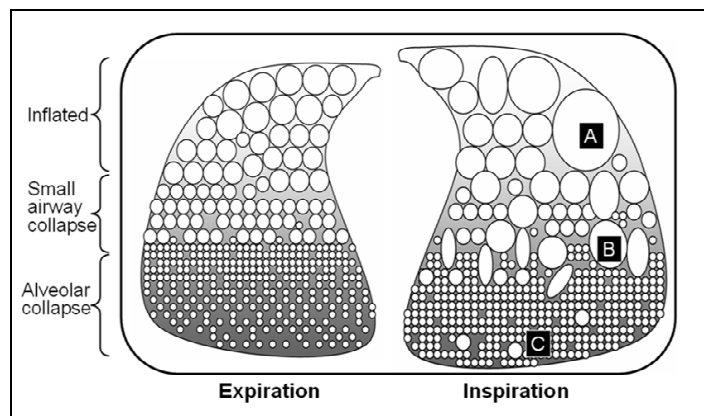
### 3. Ventilator induced lung injury (VILI) und patient self-induced lung injury (P-SILI)

Die beschriebenen Veränderungen des Lungengewebes sind nicht gleichmässig über die ganze Lunge verteilt. Diese Inhomogenität der Lungenschädigung führt zu einem Nebeneinander von belüfteten und nicht-belüfteten Alveolen, von flüssigkeitsgefüllten Alveolen und von Atemwegen welche teils durch Muskelbrücken okkludiert sind. Durch die gemeinsamen interalveolären Septen benachbarter Alveolen können diese nicht unabhängig voneinander funktionieren und es kommt u.U. zu Deformitäten zwischen Gewebestrukturen, welche mit mechanischem Stress (= die Spannung auf das fibröse Skelett des Lungengewebes, wenn eine externe, das Gewebe dehnende Kraft auf ein definiertes Areal einwirkt) und Strain (= die Amplitude/das Volumen der Deformation relativ zur Ausgangsform/zum Ausgangsvolumen (FRC) der Lunge) verbunden sind.



In einem bereits geschädigten Lungengewebe (z.B. eben durch einen viralen Infekt), können wie schon beschrieben die Belüftungsverhältnisse sehr inhomogen sein. Der regionale transpulmonale Druck (die Druckdifferenz zwischen dem intrapulmonalen - dem Druck in Bronchiolen und Alveolen - und dem extrapulmonalen - dem Druck im Intrapleuralspalt - kann demnach unterschiedlich hoch sein und für ein lokales Lungenareal massgeblich das verfügbare Luftvolumen bestimmen.

Abb. unten: Abhängige Lungenbezirke werden aufgrund des hydrostatischen Drucks komprimiert und daher schlechter belüftet (C). Am Ende der Inspiration kommt es u.U. zu Überdehnung von Alveolen. (A). Scherkräfte treten an der Grenze zwischen belüfteten und nicht ventilerten Lungenabschnitten auf. (B). Zyklisches Öffnen und Schliessen von Alveolen führt zu Atelektrauma (Expiration-C).<sup>8</sup>



Es gibt Hinweise dafür, dass es unter Spontanatmung (wie auch unter Beatmung) zu für das Lungengewebe schädlichen Atemmustern kommen kann, (dies kann Spontanatmung ohne jede mechanische Unterstützung, Spontanatmung unter nicht-invasiver Beatmung oder Spontanatmung bei einer assis-

<sup>7</sup> Beutler, Jeremy R. "Lung protection in acute respiratory distress syndrome: what should we target?." *Current Opinion in Critical Care* 26.1 (2020): 26-34.  
<sup>8</sup> Lapinsky, Stephen E., and Sangeeta Mehta. "Bench-to bedside review: recruitment and recruiting maneuvers." *Critical Care* 9.1 (2004): 60.

tierten Beatmungsform sein). Dies besonders bei Patienten mit einem hohen respiratorischen Drive, hohen Atemzug-/Atemhubvolumina, hohem Atemminutenvolumen → und hiermit stark negativen intrapleuralen Drücken.

Je höher die negativen intrapleuralen Druckschwankungen, desto geringer der alveoläre Druck. Während einer kontrollierten Beatmung ist der alveoläre Druck über den grössten Teil des Atemzyklus höher als der endexpiratorische Druck. Während Spontanatmung aber, oder bei assistierten Atemzügen durch Beatmung kann er bei Inspiration aber deutlich negativer werden und unter den endexpiratorischen Druck abfallen. Ein stark negativer alveolärer Druck kann so die Entwicklung eines Lungenödems fördern. Dies entspricht auch dem in anderem Kontext oft beschriebenen Phänomen des «negative pressure pulmonary edema».

Ein erhöhter transmuraler vaskulärer Druck (der transmurale Druck ist die Druckdifferenz zwischen den Gefässen - hier denjenigen der Lunge - und dem sie umgebenden Gewebe) im Kontext einer bereits schon erhöhten Permeabilität der Gefässe (hier im Rahmen des Infekts), steigert das Risiko eines Lungenödems zusätzlich. Während des inspiratorischen Efforts sinkt der intrathorakale Druck stark ab, während das intrathorakale Blutvolumen steigt durch den gesteigerten venösen Rückstrom. Der intravasculäre Druck sinkt jedoch weniger als der Intrapleuraldruck, was zu einer Steigerung des transmuralen vaskulären Drucks führt und zum Ausstrom von Flüssigkeit ins Interstitium.

Für das linke Herz bedeutet ein stark negativer intrathorakaler Druck zudem eine Nachlasterhöhung, welche bei Herzinsuffizienz überfordern kann.

Unklar ist bisher, wie und wann die das inspiratorische Volumen limitierenden Reflexe (Hering-Breuer Reflex) und die den inspiratorischen Drive stimulierenden Rezeptoren (juxtakapilläre Rezeptoren) eine Rolle spielen. Wenn die die Atmung stimulierenden Faktoren (metabolische Azidose, Delir, Angst etc.) die lungenprotektiven Faktoren dieser Reflexe dominieren, müssen Massnahmen getroffen werden, um die gesteigerte Ventilation zu senken.

Man vermutet, dass die Dehnungsrezeptoren in der Lunge durch die Erkrankung geschädigt werden könnten und somit deren entsprechende Reaktionen wegfallen.

Beobachtet wurde, dass Patienten mit Status nach NIV-Versagen, durch die NIV-Therapie nicht kontrollierbare erhöhte Atemzugvolumina aufwiesen, bevor sie intubiert werden mussten. Hohe Atemzugvolumina ( $\geq 9$  ml/kg KG) könnten hiermit u.U. früher Hinweis sein auf die Notwendigkeit einer Intubation. Für spontanatmende Patienten mit hohem respiratorischem Drive, mit damit hoher Atemminutenventilation und hohen Atemzugvolumina, müsste Ziel das Minimieren des P-SILI sein durch Intubation und lungenprotektive Beatmung.

Es wird vermutet, dass u.U. eine hoher PEEP die negativen Druckschwankungen auffangen und damit den erhöhten Atemdrive reduzieren könnte. Auch der Highflowsauerstofftherapie wird in diesem Zusammenhang ein hohes Potential zugeschrieben. Der Haupteffekt dieser Therapie wird im Washout des Totraums mit konsekutiver Reduktion der Atemarbeit gesehen.

Ein Monitoring der Spontanatmung scheint sinnvoll zu sein, und könnte die Messung des respiratorischen Drive z.B. über die Messung des  $P_{0,1}$  oder die Messung des Atemzugvolumens beinhalten.<sup>9</sup>

#### 4. Grundlagen der lungenprotektiven Beatmung

Auf Grund der ausgeprägten Hypoxämie, der oft hohen Atemarbeit und dem damit verbundenen Risiko der P-SILI müssen Patienten mit ARDS in der Regel beatmet werden. Beatmung mit positivem Druck über den gesamten Atemzyklus kann das durch die Erkrankung bereits geschädigte Lungengewebe aber weiter schädigen im Sinne eines VILI.

Mit dem Konzept der lungenprotektiven Beatmung wird versucht, die auf das Lungengewebe einwirkenden Kräfte zu minimieren: durch

- Limitierung der Atemhubvolumina ( $V_t$ ) auf  $< 6$  ml/kg Idealgewicht
- Limitierung des inspiratorischen Plateaudrucks auf  $< 30$  mbar
- Anwendung eines adäquat hohen PEEP-Niveaus

<sup>9</sup> Brochard, Laurent. "Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: Yes." (2017): 250-252.

- permissive Hyperkapnie
- permissive Hypoxie

So werden Volu-/Barotrauma (Überdehnung der Alveolen), Atelektrauma (zyklisches Öffnen und Kollabieren von Alveolarbezirken), Scherkräftetrauma (Scherkräfte auftretend an den Übergangszonen zwischen ventilierten und atelektatischen Lungenkompartimenten), Biotrauma (Auslösung einer lokalen und systemischen Entzündungsreaktion durch die einwirkenden physikalischen Kräfte) und Schädigungen durch Sauerstofftoxizität bei Anwendung  $\text{FiO}_2 > 60\%$ ) minimiert.

Beobachtet wurde auch, dass der schädigende Effekt spontaner Atemzüge während mechanischer Beatmung abhängig war vom Ausmass der vorbestehenden Lungenschädigung: bei einer milden Gewebeschädigung kann Spontanatmung positive Auswirkungen haben. Im Gegenteil kann bei schwerer vorbestehender Lungenschädigung das Ausmass der VILI/P-SILI gross sein. Hier führt eine kontrollierte Beatmung mit Relaxation zu einer Reduktion der Entzündungen und einer Steigerung der Überlebenschance des Patienten.

Spontane Atemzüge während kontrollierter Beatmung, wiederholte Triggerungen oder eine asynchrone assistierte Beatmung können zu «breath-stacking» führen, zu Umverteilung des inspirierten Volumens, und damit schädigenden Einfluss nehmen im Sinne Stress und Strain auf die inhomogen belüftete Lunge.<sup>10 11</sup>

Im Weaning müssen pulmonale Verschlechterungen, die Entwicklungen von VILI, P-SILI oder repetitivem Lungenödem vermieden werden. Es wird dazu geraten, erst am Ende des Weanings Spontanatmung zuzulassen und generell vorsichtig und langsam vorzugehen.

Kriterien für den Beginn eines Weaning, für den Spontanatmungsversuch, könnten sein:

- Compliance  $> 35 \text{ ml/mbar}$
- Bei ASV Beatmung:  $\%MV < 150\%$ . Bei DuoPAP-Beatmung umrechnen (AMV in ml/IBW)
- Horowitzindex  $> 150 \text{ mmHg}$

Kriterien für kontinuierliche Spontanatmung könnten sein:

- Atemfrequenz  $< 30/\text{Min}$
- Atemhub-/Atemzugvolumen  $6 - 8 \text{ ml/kg IBW}$  (soll stabil bleiben!)
- $\text{P}_{0,1} < -6 \text{ mbar}$ . Dieser Wert kann am Respirator von Hamilton nur unter Drucktrigger angezeigt werden. Der Wert zeigt den inspiratorischen Effort des Patienten an.
- Driving pressure  $< 12 \text{ cmH}_2\text{O}$
- Evtl. Plateaudruckmessung. Sie wird am Beatmungsgerät ausgemessen: Inspiratorischer Hold → Druckkurve steigt an und erreicht Plateaudruck)

## 5. Assessment für Stress und Strain bei ARDS an der Beatmung

Bei der Durchführung der lungenprotektiven Beatmung ist neben dem niedrigen Atemzugvolumen auf einen ausreichend hohen PEEP und auf einen eher niedrigen Plateaudruck (dieser ist ein Mass für den endinspiratorischen Druck in den Alveolen in der flowfreien Phase der Inspiration) zu achten. Die Differenz zwischen endinspiratorischem und endexpiratorischem Druck, welche dem sogenannten «driving pressure» (oder  $\Delta P$ ), ist entscheidend für das Überwinden der Elastance und ist daher der entscheidende Druck für die Entstehung von Baro-/und Volutrauma der Lunge.

Normalerweise bezieht man die Grösse des Atemhubvolumens auf das KG Idealgewicht. Beim Konzept des «driving pressures» wird das Atemhubvolumen auf die funktionelle Lungengrösse bezogen, also auf das belüftete Lungenvolumen, im Falle des ARDS auf das noch belüftet verbliebene Lungenvolumen, die „funktionelle Lungengrösse“.

Der driving pressure kann aus pathophysiologischer Sicht als Surrogatparameter der pulmonalen Compliance gesehen werden. Werte über  $15 \text{ cm H}_2\text{O}$  sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, sodass streng genommen eine protektive Beatmung nicht mehr durchgeführt wird, wenn ein höherer Druck angewendet wird.<sup>12</sup>

<sup>10</sup> Breittling, Christian. "Veränderungen von Lungenmorphologie, regionaler Ventilation und Perfusion nach Ein-Lungen-Ventilation-eine tierexperimentelle Studie." (2015).

<sup>11</sup> Malhotra, Atul. "Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome." *New England Journal of Medicine* 357.11 (2007): 1113-1120.

<sup>12</sup> Pfeifer, Michael. "ARDS-eine Herausforderung der Intensivmedizin." *Karger Kompass Pneumologie* 4.4 (2016): 186-188.

Der Wert ist ein Prädiktor für Outcome und Überleben bei ARDS, welche verbessert werden durch den verminderten zyklischen Stress, dargestellt durch den driving pressure.<sup>13</sup>

## 6. Grundlagen der Bauchlagerung

Durch die Bauchlagerung dieser Patienten kann nicht nur das Ventilations/Perfusionsverhältnis verbessert, sondern diese wesentlich homogener über die gesamte Lunge verteilt werden – und damit auch die auf das Lungenparenchym einwirkenden Volumina und Drücke.

Ein kurzer Exkurs in die Geschichte der Bauchlagerung stellt die Entwicklung der Erklärungsmodelle dar, mit welchen man heute für diese Massnahme argumentiert. Das Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen, klinischen Beobachtungen und Ergebnisse experimenteller Untersuchungen wurden progressiv in die Entwicklung der initialen Idee dieser Massnahme integriert und konnten schlussendlich über grosse RCT's und Metaanalysen auch bestätigt werden.

Initial ging man davon aus, dass die radiologisch dargestellten Verdichtungen des Lungenparenchyms mehr oder weniger homogen über die ganze Lunge verteilt seien. Mit den ersten CT-Scans einer ARDS-Lunge konnte gezeigt werden, dass sich die Verdichtungen vor allem in den abhängigen Lungenarealen darstellten.<sup>14</sup>



**Fig. 1** Computed tomography (CT) scans showing the shift of densities from the dorsal to the ventral regions of the lung during the prone position, and the complete reversal when the patient is turned to the supine position. This led to the idea of the "sponge model."

15

Mit der Absicht, die atelektatischen Areale zu rekrutieren, wurde damit begonnen, diese Patienten in Bauchlage zu bringen, um damit Ventilation und Perfusionsverhältnisse zu optimieren. Erste CT -Scans in Bauchlage brachten dann zum Vorschein, dass die Verdichtungen in den abhängigen Lungenarealen keine fixierten Pathologien waren, sondern sich mit der Schwerkraft in die jeweils abhängig gelagerten Lungenareale verlagerten. In der gleichen Zeit entdeckte man Zeichen dafür, dass die Perfusion sich in Bauchlage gleichmässiger über die ganze Lunge zu verteilen schien als in Rückenlage. Diese Annahme wurde 15 Jahre später bestätigt.

Das erste Modell zur Erklärung des Effekts der Bauchlagerung war «Sponge-Modell». Das Gewicht der ARDS-Lunge steigt aufgrund des ausgedehnten Ödems und aufgrund des progressiv steigenden hydrostatischen Drucks über den abhängigen Lungenarealen. Dieser komprimierende Druck begründete den Kollaps und die Entwicklung atelektatischer Gebiete in den jeweils abhängig gelagerten Lungenarealen.

Im Verlaufe der Zeit erkannte man, dass die Belüftungsverhältnisse in Bauchlage wesentlich homogener zu sein schienen als in Rückenlage. Der begründende Mechanismus dieses Faktums wurde erklärt durch die Adaptation der elastischen, eher konisch geformten Lunge an die Gestalt des rigiden, eher zylindrisch geformten Thorax. Die elastische Lunge ist durch die adhäsiven Kräfte des Flüssigkeitsfilms im Intrapleuralspalt unmittelbar an den Thorax angeheftet, und muss seinen Bewegungen folgen. Dort

<sup>13</sup> Sahetya, Sarina K., et al. "Association between hospital mortality and inspiratory airway pressures in mechanically ventilated patients without acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort study." *Critical Care* 23.1 (2019): 367.

<sup>14</sup> Gattinoni, Luciano, et al. "Prone Positioning in Acute Respiratory Distress Syndrome." *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Vol. 40. No. 01. Thieme Medical Publishers, 2019.

<sup>15</sup> Gattinoni, Luciano, et al. "Prone Positioning in Acute Respiratory Distress Syndrome." *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Vol. 40. No. 01. Thieme Medical Publisher

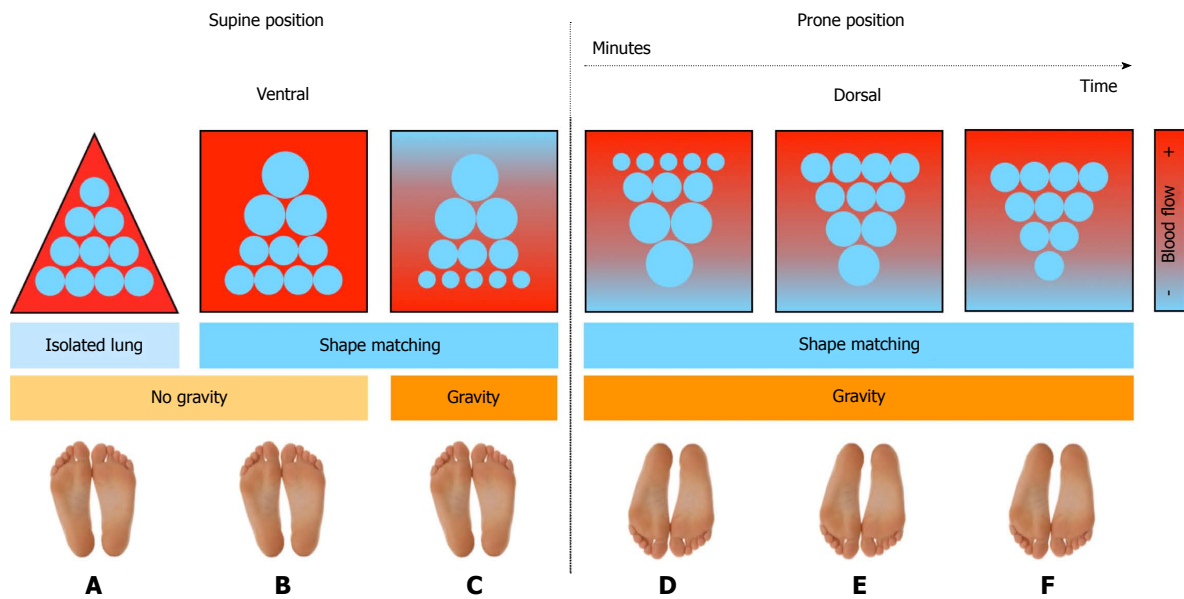


wo nun die Thoraxbeweglichkeit von Natur aus am grössten ist - nämlich ventral - ist zwangsläufig auch die Expansion der Lunge, der Alveolen am grössten - dort muss es demnach zu einem «shapematching» kommen.

In Rückenlage kommt es in den ventralen, unabhängig gelagerten Lungenarealen zum shapematching, in einem Areal, in welchem die Alveolen - weil unabhängig gelagert - gut entfaltet sind und dies auch während der Expiration bleiben.

In Bauchlage hingegen wiegt die durch das shapematching vermehrte Expansion der nun abhängig gelagerten, ventralen Lunge die kompressionsbedingte Kollapsneigung aus dem Spongemodell in eben diesem Areal auf. In der Folge kommt es zu einer homogenen Belüftung sowohl der abhängigen wie auch der unabhängigen Lungenareale. Wie im untenstehenden Bild dargestellt, bleibt die Perfusion - scheinbar unabhängig von der Gravitation - in Bauchlage unverändert, was einen direkten und positiven Einfluss auf die Shuntdurchblutung hat.

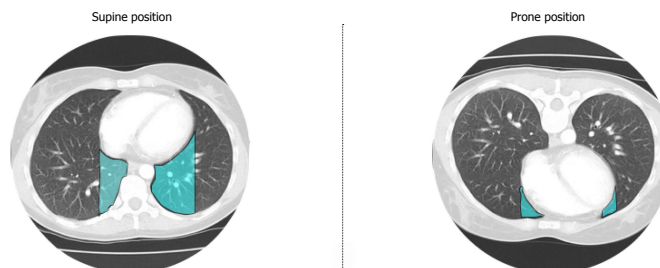
Die Rekrutierung der dorsalen, in Bauchlage unabhängigen Lungenareale, ist verbunden mit einem Verschluss der ventralen Lungenareale. Die Rekrutierung der weitaus grösseren dorsalen Fläche der Lunge übersteigt hierbei aber bei Weitem die Derekrutierung der kleineren ventralen Fläche.<sup>16</sup>



**Figure 2** A summary showing the sequential effects of prone position on acute respiratory distress syndrome diseased lung. A: Original shape of the isolated lung; the dorsal side is bigger than the ventral one (no gravity); B: The result of shape matching: alveolar units have bigger size ventrally and smaller size dorsally (no gravity); C: The additive effect of gravity on ventilation and perfusion: blood flow is being diverted toward dependent regions, while dependent pulmonary units close; D: Immediately after turning to the prone position, pulmonary blood flow in dorsal regions of the lung is maintained unmodified; E: Dorsal lung recruitment follows (greater than ventral de-recruitment), gravitational forces compress the ventral region, but this effect is damped by regional expansion due to shape matching; F: Transpulmonary pressure and regional inflation distribution become more homogeneous throughout the lung resulting finally to better oxygenation.

17

Zusätzlich wird in Bauchlage auch das v.a. auf den linken Unterlappen der Lungen wirkende Gewicht des Herzens reduziert – die komprimierte Fläche türkisfarben dargestellt (s. Abb. unten<sup>18</sup>)

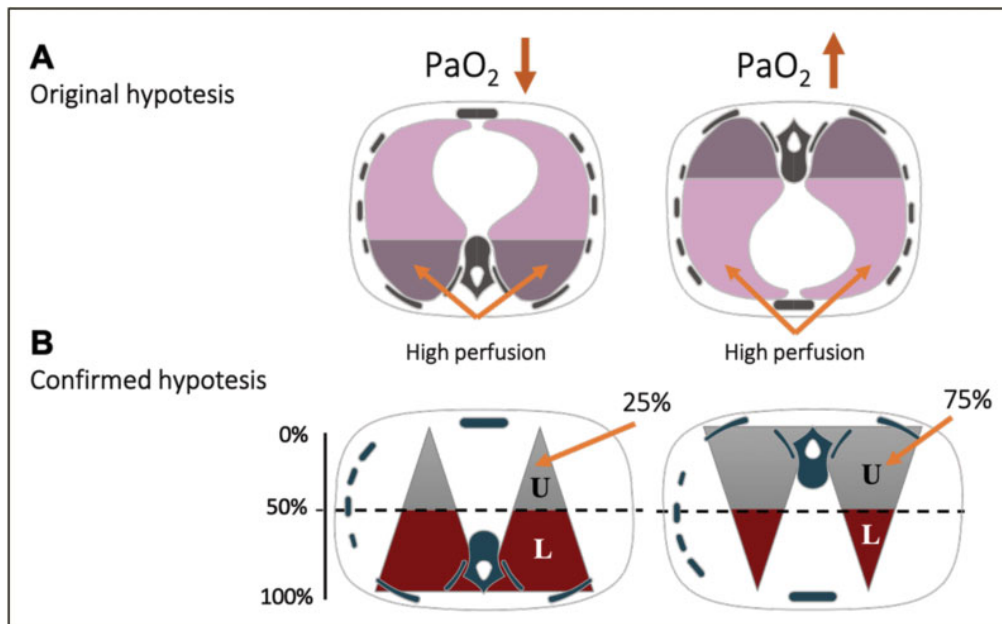


<sup>16</sup> Koulouras, Vasilios, et al. "Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: a pathophysiology-based review." *World journal of critical care medicine* 5.2 (2016): 121.

<sup>17</sup> Koulouras, Vasilios, et al. "Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: a pathophysiology-based review." *World journal of critical care medicine* 5.2 (2016): 121.

<sup>18</sup> Koulouras, Vasilios, et al. "Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: a pathophysiology-based review." *World journal of critical care medicine* 5.2 (2016): 121.

Unter etwa 50% der Lungenhöhe kommt der Effekt der Kompression der Lungenareale zum Tragen. Über etwa 50% der Lungenhöhe werden Lungenareale eröffnet. Der Effekt auf den Gasaustausch ist mit abhängig vom Verhältnis belüftetem zu unbelüftetem Lungenparenchym. In untenstehender Abbildung wird deutlich, dass die Menge über den 50% Lungenhöhe in Bauchlage deutlich grösser ist als in Rückenlage, und damit günstiger für den Gasaustausch.<sup>19</sup>



**Fig. 3** The original explanation (panel A) for the improvement of oxygenation was that the ventral regions that were thought to be not affected by ARDS when the patient was pronated may receive more blood flow maximizing the V/Q ratio. The confirmed hypothesis is instead the one showed in panel B. The amount of tissue in the dorsal regions of the lung is actually greater than the one in the ventral part. Hypothesizing a superimposed pressure capable of making the lung collapse below 50% of its height, it is clear that if the dorsal 50% becomes nondependent, the amount of tissue recruited is greater than the one derecruited in the ventral part (now dependent) (panel B: U, upper; L, lower).

20

Das Wissen um die Pathophysiologie der Erkrankung COVID-19 und der sie umgebenden medizinischen/therapeutischen Massnahmen soll Grundlage des physiotherapeutischen clinical reasonings sein.

Claudia Barfuss-Schneider, Fachbereichsexpertin Respiratorische Physiotherapie  
Therapie Intensivmedizin  
[Claudia.barfuss-schneider@usz.ch](mailto:Claudia.barfuss-schneider@usz.ch)

<sup>19</sup> Gattinoni, Luciano, et al. "Prone Positioning in Acute Respiratory Distress Syndrome." *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Vol. 40. No. 01. Thieme Medical Publishers, 2019.  
<sup>20</sup> Gattinoni, Luciano, et al. "Prone Positioning in Acute Respiratory Distress Syndrome." *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Vol. 40. No. 01. Thieme Medical Publishers, 2019.

## 7. Quellenangaben

1. Bates, Jason HT, and Bradford J. Smith. "Ventilator-induced lung injury and lung mechanics." *Annals of translational medicine* 6.19 (2018).
2. Beitler, Jeremy R. "Lung protection in acute respiratory distress syndrome: what should we target?." *Current Opinion in Critical Care* 26.1 (2020): 26-34.
3. Berger, David, Hans Ulrich Rothen, and Lukas Brander. "Acute Respiratory Distress Syndrome." *Swiss Medical Forum*. Vol. 11. No. 14. EMH Media, 2011.
4. Breitenstein, Daniel. "Tensiometrische und oberflächenmassenspektrometrische Untersuchungen zur Lipidspezifität des Surfactant Protein B."
5. Breitling, Christian. "Veränderungen von Lungenmorphologie, regionaler Ventilation und Perfusion nach Ein-Lungen-Ventilation-eine tierexperimentelle Studie." (2015).
6. Brochard, Laurent, Arthur Slutsky, and Antonio Pesenti. "Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure." *American journal of respiratory and critical care medicine* 195.4 (2017): 438-442.
7. Brochard, Laurent. "Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: Yes." (2017): 250-252.
8. Fichtner, Falk, Onnen Mörer, and S. Laudi. "S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“." *DIVI* 4 (2017): 154-163.
9. Gattinoni, Luciano, et al. "Prone Positioning in Acute Respiratory Distress Syndrome." *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Vol. 40. No. 01. Thieme Medical Publishers, 2019.
10. Gattinoni, Luciano, et al. "COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?." *Intensive Care Medicine* (2020)
11. Hubmayr, Rolf D., and Richard H. Kallet. "Understanding pulmonary stress-strain relationships in severe ARDS and its implications for designing a safer approach to setting the ventilator." *Respiratory care* 63.2 (2018): 219-226.
12. Klingelhöfer, Michael Sascha Wilhelm. "Effekte von" Open-Lung"-Beatmung und Volumenmanagement auf Oxygenierung und histopathologischen Lungenschaden im experimentellen Lungenversagen." (2011).
13. Knudsen, Lars, and Matthias Ochs. "The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components." *Histochemistry and cell biology* 150.6 (2018): 661-676.
14. Koulouras, Vasilios, et al. "Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: a pathophysiology-based review." *World journal of critical care medicine* 5.2 (2016): 121.
15. Lapinsky, Stephen E., and Sangeeta Mehta. "Bench-to bedside review: recruitment and recruiting maneuvers." *Critical Care* 9.1 (2004): 60.
16. Malhotra, Atul. "Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome." *New England Journal of Medicine* 357.11 (2007): 1113-1120.
17. Marini, John J et al « Management of COVID-19 Respiratory Distress" JAMA Insights/Clinical Update 24.04.2020
18. Pfeifer, Michael. "ARDS-eine Herausforderung der Intensivmedizin." *Karger Kompass Pneumologie* 4.4 (2016): 186-188.
19. Rocco, Patricia RM, Claudia Dos Santos, and Paolo Pelosi. "Pathophysiology of ventilator-associated lung injury." *Current Opinion in Anesthesiology* 25.2 (2012): 123-130.
20. Sahetya, Sarina K., et al. "Association between hospital mortality and inspiratory airway pressures in mechanically ventilated patients without acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort study." *Critical Care* 23.1 (2019): 367.
21. Varga, Zsuzsanna, et al. "Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19." *The Lancet*.
22. Ware, Lorraine B., and Michael A. Matthay. "The acute respiratory distress syndrome." *New England Journal of Medicine* 342.18 (2000): 1334-1349.
23. [https://www.youtube.com/watch?v=rdoN\\_XsHWBI](https://www.youtube.com/watch?v=rdoN_XsHWBI)