

Ventilator induzierter Zwerchfellschaden: ein Update

Understanding Ventilator-Induced Diaphragmatic Dysfunction (VIDD): Progress and Advances

Autoren

H.-J. Kabitz¹, W. Windisch², B. Schönhofer³

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344241>
 Online-Publikation: 1.7.2013
 Pneumologie 2013; 67: 435–441
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

PD Dr. Hans-Joachim Kabitz
 Abteilung Pneumologie
 Universitätsklinik Freiburg
 Killianstraße 5
 79106 Freiburg
hans-joachim.kabitz@uniklinik-freiburg.de

Zusammenfassung

Der Ventilator induzierte Zwerchfellschaden (engl. ventilator-induced diaphragmatic dysfunction (VIDD)) scheint kein tierexperimentelles Artefakt zu sein, sondern manifestiert sich ebenfalls bei beatmeten Patienten. Die verfügbare Evidenz legt nahe, dass die VIDD auf dem Boden einer hochregulierten Proteolyse in den Atemmuskeln entsteht. Es mehren sich die Hinweise, dass VIDD nicht einfach Teil eines generellen muskulären Prozesses ist: So unterliegen z. B. weder der *Musculus latissimus dorsi* noch der *Musculus pectoralis major* diesen rapiden Abbauvorgängen. Erste humane Studienergebnisse zeigten, dass es bei kontrollierter invasiver Beatmung über einen Zeitraum von lediglich 18–69 Stunden zu einer deutlichen Abnahme des Faserquerschnitts der diaphragmalen Myofibrillen kommt. Kürzlich konnte gar gezeigt werden, dass extrem kurze Phasen von nur zwei Stunden kontrollierter invasiver Beatmung ausreichen, um einen beginnenden Schaden hervorzurufen. Erstmals konnte ferner *in vivo* an humanen Individuen gezeigt werden, dass die VIDD auch klinisch bereits nach einem Tag invasiver Beatmung zu einer erheblichen Einschränkung der Kraftgenerierung des Zwerchfells führt. Diese Einschränkung verlief über einen Beobachtungszeitraum von einer Woche progressiv und kam nicht etwa nach einem initialen Abfall der Zwerchfellkraft zum Stillstand. Für den Kliniker besonders wertvoll scheint die Möglichkeit, mittels einer einfachen sonografischen Methode die Zwerchfellbeweglichkeit abzuschätzen und somit einen möglichen Surrogatparameter der VIDD mit hohem prädiktivem Wert am Patientenbett verfügbar zu haben. Bezüglich der möglichen Therapieoptionen der VIDD muss an erster Stelle deren Prävention

Abstract

There is rising evidence that ventilator-induced diaphragmatic dysfunction (VIDD) is not just an artifactual finding from animal studies, but actually occurs in humans undergoing invasive mechanical ventilation. Initial research findings in humans have demonstrated that periods of controlled invasive mechanical ventilation lasting just 18–69 hours can lead to a marked reduction in diaphragmatic myofibers. More recently, it has been shown that even short periods (e.g. two-hours) of controlled invasive mechanical ventilation are sufficient to initiate VIDD. The evidence available at present suggests that VIDD is most likely based on increased proteolysis of the respiratory muscles. Moreover, VIDD seems not to be part of a general muscle wasting process, as suggested by the fact that e.g. the human *latissimus dorsi* and the *pectoralis major* muscles seem not to be subjected to early muscle fiber atrophy when directly compared to the human diaphragm. Novel *in vivo* data have also revealed that VIDD in humans is associated with a reduction in diaphragmatic force generation after only one day of controlled invasive mechanical ventilation. This impairment was observed to progress further over the one-week investigation period. The introduction of a simple bedside ultrasound measurement of diaphragmatic function is of great importance to the clinician, as it may serve as a surrogate measure for VIDD, with high predictive value. Regarding potential therapeutic interventions against VIDD, the primary aim should be to encourage sufficient diaphragmatic use in susceptible patients so as to avoid VIDD; this approach remains in fundamental contrast to that of reducing respiratory muscle load by (invasive) mechanical ventilation.

durch eine ausreichend hohe diaphragmale Leistung genannt werden – ein unverändert bestehend bleibender Widerspruch zu der Intention, durch die (invasive) Beatmung eine möglichst große Entlastung der Atempumpe zu erzielen.

Einleitung

Unverändert stellt die maschinelle Beatmung die Therapiemaßnahme der ersten Wahl bei der (hyperkapnischen) respiratorischen Insuffizienz dar und ist zugleich eine der am meisten genutzten Therapiemaßnahmen der Intensivmedizin: Etwa 40% der Patienten einer internistischen Intensivstation benötigen zu irgend einem Zeitpunkt eine Beatmungstherapie [1]. Bei etwa 20–25% dieser Patienten gestaltet sich die Beendigung der Beatmungstherapie schwierig, und auf das Weaning vom Respirator entfällt annähernd die Hälfte der gesamten Verweildauer auf der Intensivstation [2].

Ungeachtet der heilbringenden, ja lebensrettenden Wirkung der Beatmungstherapie ist ebenfalls seit Langem bekannt, dass diesen positiven Aspekten eine Reihe von schädlichen Effekten gegenübergestellt werden muss, deren Schädigungspotenzial oft erheblich ist. In diesem Artikel wird im Folgenden ausschließlich auf den sogenannten Ventilator induzierten Zwerchfellschaden (engl. ventilator-induced diaphragmatic dysfunction [VIDD]) eingegangen.

Seit der Publikation der ersten Übersichtsarbeit zur VIDD in dieser Fachzeitschrift im Jahre 2008 [3] ist der Erkenntnisgewinn zur VIDD deutlich angestiegen. Besondere Aufmerksamkeit muss der Tatsache gewidmet werden, dass im Gegensatz zu den seinerzeit ausschließlich tierexperimentell erforschten (patho-)physiologischen Veränderungen heute humane Forschungsergebnisse vorliegen, welche mehr und mehr aufzeigen, dass die VIDD nicht nur ein Artefakt aus tierexperimentellen Studien darstellt.

Bezüglich der Hintergründe zur Beatmungstherapie sowie der Anatomie und Physiologie des humanen Zwerchfells sei an dieser Stelle auf die Übersichtsarbeit von Schild et al. verwiesen [3].

VIDD-Nachweis beim Menschen

Die bahnbrechende Arbeit mit dem ersten Nachweis einer VIDD bei humanen Individuen wurde im Jahre 2008 von Levine et al. aus Philadelphia (USA) publiziert [4]. Die Autoren untersuchten Gewebeproben von kontrolliert, invasiv beatmeten Patienten: 14 hirntote Organspender in Erwartung der Organentnahme mit Beatmungszeiten zwischen 18–69 Stunden wurden 8 Patienten (Kontrollen) mit kurzzeitiger Beatmungstherapie (2–3 Stunden) während einer Operation gegenübergestellt [4]. Es zeigte sich, dass es im Gegensatz zu den Kontrollen bei den länger beatmeten Individuen durch die Inaktivität des Zwerchfells bei gleicher Anzahl an Muskelfasern zur Reduktion sowohl der Faserquerschnitte der Typ I („slow-twitch“; –57%) als auch der Typ II („fast-twitch“; –53%) Muskelfasern im Zwerchfell kommt (beide p-Werte ≤ 0.01). Für Gewebeproben des Musculus pectoralis major zeigte sich *kein* Unterschied in den beiden Gruppen in Bezug auf den Muskelfaserquerschnitt [4]. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass sich das Zwerchfell und die übrige Skelettmuskulatur grundsätzlich in Zusammensetzung und Beanspruchung (z. B. dauerhafte Aktivität des Zwerchfells) unterscheiden. Entzündliche infiltrative Veränderungen der Atemmuskulatur wurden in oben genannter Studie nicht beobachtet [4].

Im Jahre 2011 veröffentlichte die niederländische Arbeitsgruppe um Ottenheim eine Arbeit, welche deutlich machte, dass (auch bei nicht hirntoten Patienten) bereits erheblich kürzere Beatmungszeiten ausreichend sind, um die von Levine et al. beschriebenen Veränderungen i. S. einer VIDD beim Menschen zu induzieren [5]. So wurden bei sechs kontrolliert invasiv beatmeten Patienten im Rahmen eines thoraxchirurgischen Eingriffes zum Zeitpunkt 0 sowie nach zwei Stunden Gewebeproben des Zwerchfells sowie des Musculus latissimus dorsi entnommen und untersucht. Es zeigte sich, dass, obgleich (noch) keine histologischen Veränderungen erkennbar waren, die diaphragmale Kraftgenerierung (gemessen anhand der Kontraktilität der einzelnen Muskelfasern) innerhalb dieser kurzen Beatmungszeit um ca. 35% gegenüber dem Ausgangswert abgenommen hatte (für die schnellen Typ-II-Fasern ausgeprägter als für die langsamen Typ-I-Fasern), während die Kontraktilität der Muskelfasern des Musculus latissimus dorsi unverändert blieb [5].

Bis zur Publikation von Jaber et al. im Jahre 2011 [6] blieb indes unklar, inwieweit sich die histologischen Ergebnisse auf die *in vivo* Leistungsfähigkeit des humanen Zwerchfells übertragen lassen. Unter Anwendung der Goldstandard-Methode zur Bestimmung der diaphragmalen Kontraktilität, der Twitch-Druckmessung (siehe auch Schild et al. [3]), konnte in dieser Arbeit an sechs Patienten auf der Intensivstation nachgewiesen werden, dass es bereits nach einem Tag kontrollierter invasiver Beatmung zu einer signifikanten Abnahme der Zwerchfellkontraktilität kommt und dieser Prozess progredient verläuft; die Kontraktilität hatte nach sechs Tagen um ca. 32% im Mittel gegenüber dem Ausgangswert abgenommen [6]. Ob diese Veränderungen ausschließlich/größtenteils der VIDD zugeordnet werden müssen, lässt sich jedoch aktuell nicht abschließend beurteilen.

Kausalkette der VIDD beim Menschen

Die Inaktivierung eines Skelettmuskels ruft oxidativen Stress hervor und erhöht zudem die Calciumkonzentration im Zytosol – beide Faktoren resultieren in einer erhöhten Aktivität von Protein-degradierenden Enzymen, den Proteasen (z. B. den Caspasen oder den Calpainen); diese Enzyme degradieren nun die Gitterstruktur der Myofibrillen im Muskel, wobei die kontraktilen Proteine Aktin und Myosin aus den Strukturproteinen (Titin, Nebulin) herausgebrochen werden und damit den entscheidenden Schritt zur Proteolyse einleiten [7,8]. Mit reduzierten Werten des diaphragmalen antioxidativ wirksamen Glutathion, dem direkten Nachweis oxidativer Proteinmodifikationen im Zwerchfell sowie den erhöhten Werten der aktivierten Caspase-3 und diverser Calpaine bei kontrolliert invasiv beatmeten Patienten konnten mehrere Arbeiten beide dieser Prinzipien in der Kausalkette der humanen VIDD belegen [4,6,9]. Nach der erfolgten Herauslösung der kontraktilen Proteine aus der Matrix erfolgt der weitere Weg der Proteolyse über den Ubiquitin-Proteasom Signalweg, welcher über diverse Zwischenschritte letztlich über das katalytische Zentrum des Proteasoms die Proteine zu kurzkettigen Peptiden degradiert [10]. Ist nun der Ubiquitin-Proteasom Signalweg aktiviert, so findet sich hochregulierte Boten-RNA (mRNA), welche u. a. für eine Ubiquitin Ligase (MuRF-1) kodiert. Dies konnte bei kontrolliert invasiv beatmeten Patienten nachgewiesen werden; zugleich waren sogenannte „Housekeeping“-Enzyme bei diesen Patienten nicht in diesem Maße hochreguliert [5]. Auch konnte gezeigt werden, dass kontrollierte invasive Beatmung beim Menschen zur Autophagozytose im Zwerchfell führt

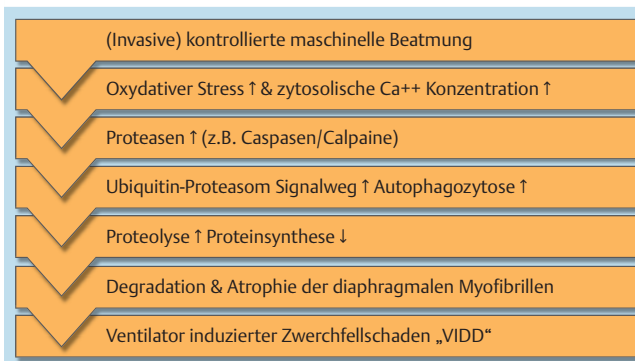


Abb. 1 Die Kausalkette des Ventilator induzierten Zwerchfellschadens (VIDD) beim Menschen.

(Anmerkung: für die ebenfalls untersuchte periphere Skelettmuskulatur in Form des Musculus quadriceps femoris scheint dies nicht der Fall zu sein) [9]. Zusätzlich wird die Proteinsynthese durch herabregulierte Proteinkinase B Signalwege gedrosselt [11]. Dieser komplexe Sachverhalt ist vereinfacht nochmals in **Abb. 1** wiedergegeben. Darüber hinaus zeigen tierexperimentelle Studien an Ratten, dass kontrollierte invasive Beatmung den diaphragmalen Blutfluss reduziert und somit die Sauerstoffzufuhr und -aufnahme negativ beeinflusst [12].

Diagnostische Verfahren der VIDD beim Menschen

Insbesondere dem Intensivmediziner stellt sich die Frage, wie eine mögliche VIDD diagnostisch erfasst werden kann. Atemmuskelbiopsien (insbesondere Zwerchfellbiopsien), wie sie in den meisten der tierexperimentellen VIDD-Studien zum Einsatz kommen, sind im klinischen Alltag nicht zu realisieren. Eine Möglichkeit zur Abschätzung einer VIDD besteht darin, mittels in Ösophagus und Magen eingebrachter Ballonkatheter die transdiaphragmalen Druckveränderungen sowie die Atemarbeit (in Form des Integrals aus Druck über Zeit als sogenanntes „Druck-Zeit-Produkt“) während Spontanatmung kontinuierlich aufzuzeichnen [3]. Hier konnte zwischenzeitlich für die nicht-invasive Beatmung nachgewiesen werden, dass steigende inspiratorische positive Beatmungsdruckwerte bei Patienten mit schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) in einer unmittelbaren deutlichen Abnahme der transdiaphragmalen Druckwerte im Sinne einer verminderten Zwerchfellarbeit resultieren [13]. Dies reflektiert einerseits die effektive Ventilation, macht auf der anderen Seite jedoch deutlich, dass nicht nur die invasive Beatmung in der Lage ist, eine (quasi) funktionelle Inaktivierung des Zwerchfells hervorzurufen.

Aufgrund der Tatsache, dass kontrolliert invasiv beatmete Patienten oft nicht (ausreichend) kooperieren können, ist zur Messung der Zwerchfellkraft der Einsatz von mitarbeitersunabhängigen Verfahren notwendig. Am sichersten gelingt dies mit der elektromagnetischen Nervenstimulation des Nervus phrenicus mit Messung der sogenannten Twitch-Drücke (siehe oben) [14–16]. In Abwesenheit schwerer obstruktiver Ventilationsstörungen (i.e. ungestörter Druckübertragung Pleura-Trachea) lassen sich die Druckwerte der Magnetstimulation auch ohne Ballonkatheter direkt an der Trachealkanüle bzw. dem Endotrachealtubus registrieren [6]. Insbesondere im kurzfristigen Krankheitsverlauf abfallende Werte geben hier mögliche Hinweise auf die zunehmende Ausbildung einer VIDD [6]. Um neuronale Schädigungen von

einer VIDD abzugrenzen, besteht zudem die Möglichkeit, anhand der Magnetstimulation via Oberflächen-Elektromyografie die Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus phrenicus (auch seitengetrennt) zu untersuchen [17].

Aufgrund der hohen technischen Komplexität und des personellen wie monetären Aufwandes der bisher genannten Verfahren bleiben diese hochspezialisierten Beatmungszentren vorbehalten. Eine simple, kosteneffiziente und nicht-invasive Möglichkeit der Beurteilung der Zwerchfellfunktion besteht für den Intensivmediziner jedoch in einer bettseitigen Ultraschalluntersuchung des Zwerchfells: Hier kann beim liegenden Patienten im Zeit-Bewegungs-Modus („(T)M-Mode“) das Hemidiaphragma rechts und links über die unteren Interkostalräume bzw. unterhalb des Xiphoids unter Nutzung der Leber bzw. Milz als Schallfenster unter Beachtung eines Schallwinkels von $\geq 70^\circ$ dargestellt und die Atemexkursion während Ruheatmung (i.e. keine Maximalmanöver) ausgemessen werden [18, 19]. Diaphragmale Auslenkungen < 10 mm werden als Zwerchfelldysfunktion gewertet [18]. Dieser einfache zu bestimmende Messwert zeigte in einer Studie, dass ca. 30% der über mindestens 48 Stunden invasiv beatmeten Patienten einer internistischen Intensivstation eine diaphragmale Dysfunktion aufweisen und dies mit einer längeren Weaningdauer und Beatmungszeit assoziiert war [18]. Interessanterweise besitzt diese Methode der Beurteilung der Zwerchfellfunktion einen vergleichbaren prädiktiven Wert im Hinblick auf ein mögliches Weaning-Versagen wie der etablierte „Rapid-Shallow-Breathing-Index“ [18]. **Abb. 2** zeigt exemplarisch die Erfassung der Zwerchfellfunktion eines gesunden Probanden im sonografischen M-Mode. Zusätzlich kann mittels des Helligkeits-modulierenden Modus („B-Mode“) bzw. des zweidimensionalen Echtzeitmodus die Dicke des Zwerchfells ausgemessen werden: hierzu wird beim 90° aufrecht sitzenden oder flach liegenden Patienten die Appositions-Zone des Zwerchfells in der mittleren Axillarlinie aufgesucht und das Zwerchfell end-expiratorisch an seiner dicksten Stelle zwischen der diaphragmalen und der peritonealen Pleuralinie ausgemessen [20]. Mit dieser Methode konnte gezeigt werden, dass sich die humane VIDD mit einer Abnahme der Zwerchfelldicke von rund 6% pro Tag bei kontrollierter invasiver Beatmung niederschlägt und hohe Tidalvolumina die Ausbildung der VIDD aggravierern [20]. **Abb. 3** gibt die Ausmessung der Zwerchfelldicke bei einem gesunden Probanden exemplarisch wieder.

Co-Faktoren/Differenzialdiagnosen der VIDD

Es gilt zu beachten, dass die Zwerchfelldysfunktion bei (invasiv) beatmeten Patienten nicht einzig durch die VIDD bedingt ist und im Falle einer atemmuskulären Schwäche/Dysfunktion weitere wesentliche Co-Faktoren bzw. Differenzialdiagnosen berücksichtigt werden müssen (**Abb. 4**) [3]. So kann die Grunderkrankung des Patienten bereits eine atemmuskuläre Dysfunktion bedingen – wie für pneumologische (z.B. COPD oder interstitielle Lungenerkrankungen [21, 22]), kardio-zirkulatorische (z.B. pulmonale Hypertonie [23, 24]), aber auch metabolische Krankheitsbilder (z.B. Diabetes Mellitus [25]) gezeigt werden konnte. Auch ist bekannt, dass der kritisch kranke Patient auf der Intensivstation einem hohen Risiko einer Polyneuropathie (engl. critical illness polyneuropathy, CIP) sowie Myopathie (CIM) ausgesetzt ist, was zum Begriff der „Intensivstation erworbenen (Muskel)Schwäche“ (engl. intensive care unit acquired weakness) geführt hat [26, 27]. Diese Muskelschwäche betrifft neben der übrigen peripheren

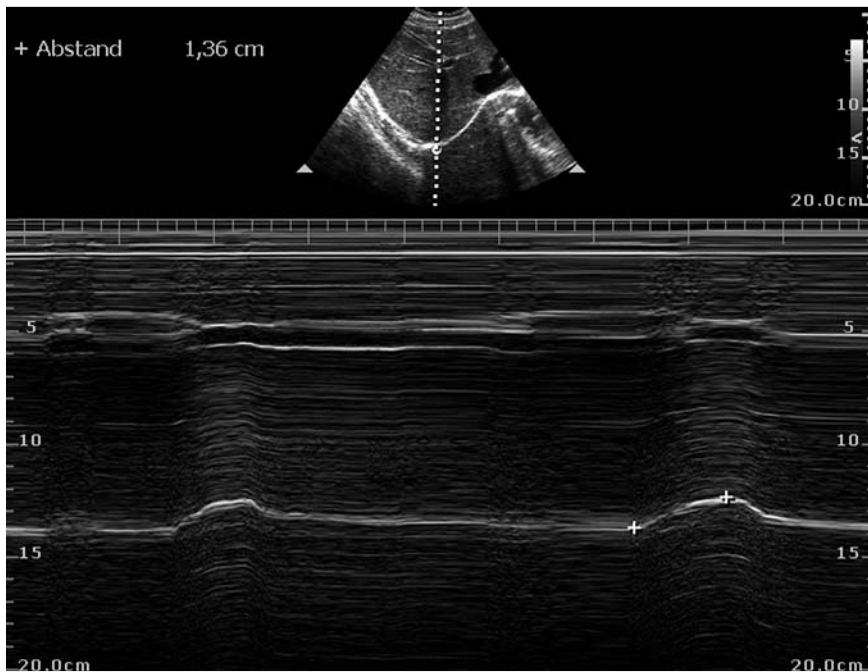


Abb. 2 Sonografisch gemessene Zwerchfellbeweglichkeit des rechten Hemidiaphragmas. Im sonografischen M-Mode ist die Zwerchfellbeweglichkeit eines gesunden Probanden während Ruheatmung im Liegen dargestellt. Die Zwerchfellexkursion (die weiße Linie repräsentiert die diaphragmale Pleura als Randbegrenzung) beträgt zwischen In- und Expiration ≥ 10 mm und gibt daher keine Hinweise auf das Vorliegen einer diaphragmalen Dysfunktion. Anschallwinkel $\geq 70^\circ$ unmittelbar unterhalb des Xiphoids unter Nutzung der Leber als Schallfenster.

Skelettmuskulatur auch das Zwerchfell [28]. Darüber hinaus haben diverse Medikamente einen negativen Einfluss auf die (Atem)Muskelfunktion – hier seien beispielsweise Kortikosteroide, Sedativa und Muskelrelaxantien genannt [29, 30]. Auch eine Sepsis, ein Multiorganversagen sowie eine Malnutrition haben einen ungünstigen Einfluss auf die Atemmuskelfunktion [20]. Einige der oben genannten Ursachen können dazu führen, dass bereits vor Beginn der (invasiven) Beatmungstherapie bei Aufnahme auf die Intensivstation eine Zwerchfelldysfunktion vorliegt: In einer Arbeit wiesen 64% der Patienten bereits am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation eine reduzierte Zwerchfellkraft auf [31].

Im Umkehrschluss ergibt sich aus diesen Zusammenhängen, dass die VIDD als monokausale Krankheitsentität demnach als Ausschlussdiagnose zu betrachten ist und in der klinischen Realität oft ein Mischbild unterschiedlicher pathologischer Einflussfaktoren auf die Zwerchfellfunktion vorliegt [3].

Mögliche therapeutische Ansätze bei VIDD

Obgleich das Verständnis für die VIDD durch etliche Studienergebnisse erheblich verbessert werden konnte, existieren bis heute keine allgemeingültigen in der Praxis umsetzbaren Therapiestrategien zur Behandlung bzw. dem sicheren Vermeiden einer VIDD. Im Folgenden werden daher potenzielle, teils vielversprechende therapeutische Ansätze aufgeführt, welche jedoch bis heute zumeist nicht als etablierter Standard anzusehen und demnach auch nicht in dieser Weise anzuwenden sind. Teils handelt es sich bei den aufgeführten Ergebnissen auch nur um erste Erfahrungsberichte wiederum aus tierexperimentellen Studien, welche nicht ohne weiterführende Studien auf den Menschen übertragbar sein dürften.

Beatmungsstrategien: Jüngst zeigte eine große Metaanalyse, dass auch bei invasiv beatmeten Patienten ohne akutes Atemnot-Syndrom (ARDS) die Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina (i. e. $6,5 \pm 1,1$ ml/kg Körpergewicht) im Vergleich zu herkömmlichen Tidalvolumina (i. e. $10,6 \pm 1,1$ ml/kg Körpergewicht) mit einem



Abb. 3 Sonografisch gemessene Zwerchfelldicke des rechten Hemidiaphragmas. Im sonografischen zweidimensionalen Echtzeitmodus ist die end-expiratorische Dicke des Zwerchfells eines 90° aufrecht sitzenden gesunden Probanden dargestellt. Das Schallfenster liegt in der mittleren Axillarlinie auf Höhe der Appositions-Zone des Zwerchfells. Registriert wurde der Wert an der dicksten Stelle zwischen der diaphragmalen und der peritonealen Pleuralinie. Die Stern-Markierung (*) zeigt den Recessus costodiaphragmaticus.

verbesserten Outcome u. a. i. S. einer kürzeren Klinikverweildauer sowie einer reduzierten Mortalität assoziiert ist [32]. In der Gruppe mit den niedrigen Tidalvolumina lagen aufgrund der Beatmungsstrategie höhere Werte des arteriellen Kohlenstoffdioxid-Partialdruckes (PaCO_2) in Kombination mit niedrigeren pH-Werten vor [32]. Auf den oben genannten Erkenntnissen sowie der Tatsache, dass unter moderater, prolongierter Hyperkapnie die VIDD induzierenden Signaltransduktionswege reduziert sind, basierten Jung et al. ihre Hypothese, dass eine Beatmungsstrategie mit niedrigen Tidalvolumina und permissiver Hyperkapnie möglicherweise auch die Ausbildung einer VIDD abmildern könnte [33]. Tatsächlich zeigte sich, dass während einer Zeitspanne von 72 Stunden einer invasiven kontrollierten Beatmung bei Ferkeln die Gruppe unter permissiver Hyperkapnie (PaCO_2 55 – 70 mmHg) keine Abnahme der Zwerchfellkontraktilität aufwies, während die normokapnische Gruppe hier einen

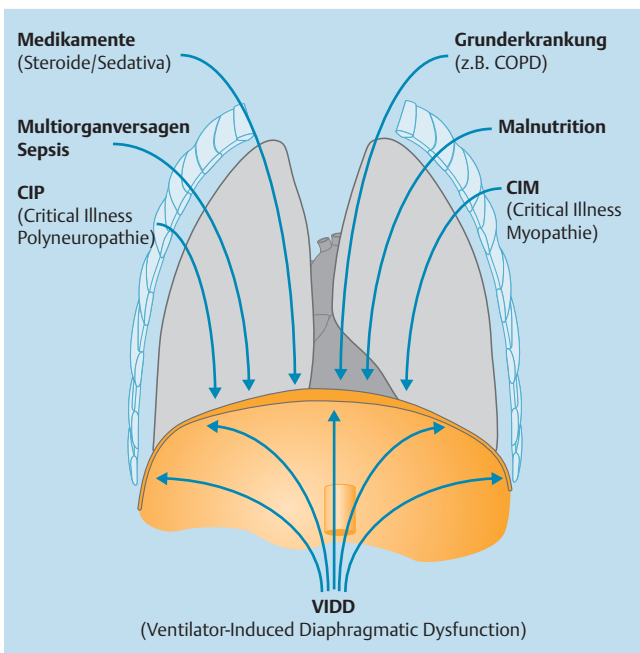


Abb. 4 Mögliche Ursachen einer Zwerchfelldysfunktion beim Menschen.

nennenswerten mittleren Abfall von –25% zeigte [33]. Ob die Beatmungsstrategie mit niedrigen Tidalvolumina zukünftig neben der herkömmlichen Bezeichnung als sogenannte „lungenprotektive Beatmung“ [32] ebenfalls das Prädikat „VIDD-protektive Beatmung“ verdient, bleibt abzuwarten.

Im Vergleich von assistierten versus kontrollierten invasiven Beatmungsverfahren weisen tierexperimentelle Daten darauf hin, dass eine VIDD durch Anwendung der assistierten Verfahren möglicherweise abgemildert werden kann [34,35]. Hingegen zeigen andere Arbeiten, dass beide Beatmungsstrategien zu einer VIDD führen können [36]. Vermutlich basieren die unterschiedlichen Ergebnisse zu einem großen Teil auf den sehr heterogenen Beatmungseinstellungen, welche bei der unterstützenden Beatmung eine weite Spanne von annähernd dem „kontrollierten“ Modus entsprechend bis minimal (i.e. nahe an der Spontanatmung) einnehmen. Hier bleiben weitere Forschungsergebnisse (insbesondere von Patienten-Studien) abzuwarten, bevor eine abschließende Stellungnahme und Empfehlung ausgesprochen werden kann [3,37,38].

Medikamentöse Therapieansätze

In Anbetracht der Tatsache, dass oxidativer Stress einen wesentlichen Bestandteil der VIDD-Entstehung darstellt, liegt es nahe, Antioxidantien mit dem Ziel der VIDD-Abmilderung therapeutisch einzusetzen. Neben den frühen Arbeiten, die Schild et al. diskutieren [3], zeigte die Anwendung des mitochondrialen Antioxidans SS-31, dass es in der Lage ist, bei über 12 Stunden invasiv kontrolliert beatmeten Ratten die Ausbildung einer VIDD deutlich abzumildern bzw. zu unterbinden [39]. Ebenfalls an Ratten wurde nachgewiesen, dass hochdosiertes N-Acetylcystein (N-ACC; 150 mg/kg Körpergewicht; Anmerkung: dies würde bei einem Patienten mit 70 kg Körpergewicht 10,5 g entsprechen) nach 24 Stunden kontrollierter invasiver Beatmung die Ausbildung einer VIDD verhindern kann [40]. Anhand dieser Daten warf Laghi die Frage auf, ob nun alle (invasiv) beatmeten Patienten

hochdosierte Gaben von N-ACC erhalten sollten [41]. Zum jetzigen Zeitpunkt lautet die Antwort auf diese Frage nach Laghi: nein – und zwar aus den folgenden Gründen: 1. ohne Zwerchfellbiopsien lässt sich die VIDD nicht beweisen und möglicherweise sind andere (Co-)Faktoren für die diaphragmale Dysfunktion (mit)verantwortlich, 2. reduzieren unterstützende Beatmungsformen vermutlich die Ausbildung einer VIDD und die meisten Patienten werden – im Gegensatz zu den tierexperimentellen Studien – nicht ausschließlich mit kontrollierten Beatmungsstrategien behandelt, 3. können die Grunderkrankungen und Begleitumstände eines Patienten ebenfalls eine diaphragmale Dysfunktion bedingen/verstärken, und 4. sind die Studienergebnisse zum Einsatz von Antioxidantien in Bezug auf Beatmungsdauer und Outcome widersprüchlich [41]. Bislang konnte bei Patienten nicht gezeigt werden, dass der Einsatz von Antioxidantien hier kausal Abmilderungspotenzial bzgl. der VIDD aufweist. Daher sollte aktuell darauf geachtet werden, die Dauer einer maschinellen Beatmung möglichst kurz zu halten und Phasen von unterstützender Beatmung in das Behandlungskonzept zu integrieren, um hierdurch eine ausreichende Zwerchfellaktivität (ohne Überforderung des Patienten) zu gewährleisten und so die Ausbildung einer VIDD möglichst abzumildern [41].

Aufsehen erregte eine Arbeit von Doorduyn et al. im Jahre 2012, welche erstmals *in vivo* nachweisen konnte, dass der Calcium-Sensitizer Levosimendan in der Lage ist, die neuro-mechanische Kopplung sowie die kontraktilen Eigenschaften des humanen Zwerchfells zu verstärken und eine Zwerchfellermüdung zu verhindern: Bei 30 gesunden Probanden zeigte sich in der Gruppe, welche Levosimendan intravenös erhalten hatte (40 µg/kg Körpergewicht als Bolus und hiernach 0,1–0,2 µg/kg Körpergewicht/min als Dauerinfusion), dass nach einer ermüdenden Lastauflegung auf die Inspirationsmuskulatur keine Abnahme der Zwerchfellkraft nachweisbar war, wohingegen in der Placebogruppe ein 9%-iger Abfall zu registrieren war [42]. Hieraus könnten sich interessante Möglichkeiten in der medikamentösen Therapie der atemmuskulären Dysfunktion eröffnen [43]. Zuvor konnte bereits *ex vivo* gezeigt werden, dass die myofibrilläre Kraftgenerierung im Zwerchfell bei Patienten mit und ohne COPD durch Levosimendan gesteigert werden kann [44]. Inwieweit sich diese Ergebnisse auf die VIDD übertragen lassen, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt jedoch unklar.

Nicht-medikamentöse Therapieansätze

Wenn eine unzureichende Aktivität des Zwerchfells ursächlich für die VIDD (mit)verantwortlich ist, wären (intermittierende) Stimulationsverfahren des Nervus phrenicus ein vielversprechender Therapieansatz [3]. Tatsächlich konnte bereits im Jahre 1999 in einem Fallbericht gezeigt werden, dass eine kumulative tägliche elektrische Stimulationszeit von 30 Minuten in der Lage ist, die Zwerchfellatrophie bei einem querschnittsgelähmten Patienten unter Beatmungstherapie teilweise rückgängig zu machen [45]. Im Jahre 2003 folgte dann eine Hypothesen-Arbeit, basierend auf den positiven Ergebnissen der Nervus-phrenicus-Stimulation bei Querschnittsgelähmten sowie der Stimulation peripherer Skelettmuskulatur der Beine und atemmuskulärer Trainingsprotokolle: (elektrische) Stimulationsprotokolle bei (invasiv) beatmeten Patienten sollten zum Ziel haben, die Zwerchfellfunktion zu verbessern bzw. deren Einschränkung abzumildern [46]. Im Jahre 2011 wurde erstmals die (im Gegensatz zur elektrischen Nervenstimulation) nicht-schmerzhafte, gleichwohl

potenziell unangenehme Methode der *repetitiven* zervikalen elektro-magnetischen Stimulation des Nervus phrenicus in einer Machbarkeitsstudie an gesunden Probanden unter Spontanatmung wie nicht-invasiver Beatmung untersucht [47]. Eine Leistung von 65% des Maximums des Magnetstimulators kombiniert mit einer Stimulationsfrequenz von 15 Hertz erwies sich hierbei als bester Kompromiss zwischen erforderlicher diaphragmaler Kraftgenerierung und Tolerierbarkeit der Methode [47]. Die Ergebnisse bei Anwendung dieser Methode bei (invasiv) beatmeten Patienten im Hinblick auf eine mögliche Abmilderung der VIDD dürfen mit Spannung erwartet werden. Es muss jedoch einschränkend erwähnt werden, dass aufgrund der hochkomplexen neuro-muskulären Vorgänge und Kopplungsmechanismen bei der Spontanatmung die Ausbildung einer VIDD auch durch diese Verfahren möglicherweise nicht (oder nur eingeschränkt) abgemildert werden kann.

Es mehren sich die Hinweise darauf, dass ein gezieltes inspiratorisches Atemmuskeltraining bei invasiv beatmeten Patienten im Weaningprozess positive Auswirkungen auf die Atemmuskelfunktion sowie den Weaning-Erfolg haben könnte [38,48,49] und zugleich sicher zu sein scheint [50]. Gleichwohl könnten die beobachteten Unterschiede bzgl. des Weaningerfolges in diesem komplexen Patientenkollektiv jedoch auch auf anderen Faktoren als den Auswirkungen des Atemmuskeltrainings per se beruhen. Leider fehlen jedoch bis dato Untersuchungen, welche von Beginn an diese Therapieform bei dieser Patientengruppe mit dem Ziel einer Abmilderung einer möglichen VIDD einsetzen. Inwieweit die Erfolge reduzierter postoperativer pulmonaler Komplikationen und kürzerer Krankenhausaufenthaltsdauern bei Hochrisiko-Patienten vor einer arterio-venösen Bypass-Operation auf den Einfluss der präventiven Anwendung eines Atemmuskeltrainings auf eine Abmilderung einer VIDD zurückzuführen sind, bleibt ebenfalls offen [51].

Schließlich konnte eine Studie an Ratten zeigen, dass Ganzkörpertraining (hier in Form von Laufradbelastung über 60 min an 15 Tagen mit entsprechenden Ruhetagen) in der Lage ist, die antioxidative Kapazität des Zwerchfells zu verbessern und nachweislich oxidativen Schaden, Proteasen-Aktivierung, myofibrilläre Atrophie und Zwerchfelldysfunktion bei nachfolgender kontrollierter invasiver Beatmung über 12 Stunden zu verhindern [52]. Es ist allerdings nicht praktikabel, *ex ante* potenziell beatmungspflichtigen Intensivpatienten ein 15-tägiges Ganzkörpertraining vor Beginn der Beatmungstherapie zukommen zu lassen. Jedoch könnte mit diesem Ansatz möglicherweise im Rahmen von elektiven operativen Eingriffen mit langer Narkosedauer bei (Hoch)Risiko-Patienten die Wahrscheinlichkeit einer nachfolgenden Langzeitbeatmung und eines prolongierten Weanings aufgrund der Ausbildung einer VIDD reduziert werden.

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- ¹ Abteilung Pneumologie (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Müller-Quernheim), Universitätsklinik Freiburg, Freiburg
- ² Abteilung Pneumologie (Chefarzt: Prof. Dr. Wolfram Windisch), Lungenklinik Merheim – Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Köln
- ³ Medizinische Klinik II – Klinik für Pneumologie, Intensiv- und Schlafmedizin (Chefarzt: Prof. Dr. Bernd Schönhofer), KRH Klinikum Oststadt-Heidehaus, Hannover

Literatur

- 1 Esteban A, Anzueto A, Alía I et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1450–1458
- 2 Esteban A, Frutos F, Tobin MJ et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 345–350
- 3 Schild K, Neusch C, Schönhofer B. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction (VIDD). *Pneumologie* 2008; 62: 33–39
- 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 GJM 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 Du J, Wang X, Miereles C et al. Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest* 2004; 113: 115–123
- 8 Powers SK, Kavazis AN, DeRuisseau KC. Mechanisms of disuse muscle atrophy: role of oxidative stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R337–344
- 9 Hussain SNA, Mofarrah M, Sigala I et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1377–1386
- 10 Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996; 335: 1897–1905
- 11 Jaber S, Jung B, Matecki S et al. Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction – human studies confirm animal model findings! *Crit Care* 2011; 15: 206
- 12 Davis RT3rd, Bruells CS, Stables JN et al. Mechanical ventilation reduces rat diaphragm blood flow and impairs oxygen delivery and uptake. *Crit Care Med* 2012; 40: 2858–2866
- 13 Lukácsovits J, Carlucci A, Hill N et al. Physiological changes during low- and high-intensity noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2012; 39: 869–875
- 14 Kabitz H-J, Walker D, Walterspacher S et al. Controlled twitch mouth pressure reliably predicts twitch esophageal pressure. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 156: 276–282
- 15 Kabitz H-J, Windisch W. Diagnostik der Atemmuskelfunktion: State of the Art. *Pneumologie* 2007; 61: 582–587
- 16 ATS/ERS. Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 518–624
- 17 Demoule A, Morelot-Panzini C, Prodanovic H et al. Identification of prolonged phrenic nerve conduction time in the ICU: magnetic versus electrical stimulation. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1962–1968
- 18 Kim WY, Suh HJ, Hong S-B et al. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2011; 39: 2627–2630
- 19 Nason LK, Walker CM, McNeely MF et al. Imaging of the diaphragm: anatomy and function. *Radiographics* 2012; 32: E51–70
- 20 Grosu HB, Lee YI, Lee J et al. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest* 2012; 142: 1455–1460
- 21 Kabitz H-J, Walterspacher S, Walker D et al. Inspiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease depending on disease severity. *Clin Sci* 2007; 113: 243–249
- 22 Walterspacher S, Schlager D, Walker DJ et al. Respiratory muscle function in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2012 DOI: 10.1183/09031936.00109512 [Epub ahead of print]
- 23 Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 125–130
- 24 Kabitz H-J, Schwoerer A, Bremer H-C et al. Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Clin Sci* 2008; 114: 165–171
- 25 Kabitz H-J, Sonntag F, Walker D et al. Diabetic polyneuropathy is associated with respiratory muscle impairment in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 191–197
- 26 Batt J, dos Santos CC, Cameron JJ et al. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 238–246
- 27 Dos Santos CC, Batt J. ICU-acquired weakness: mechanisms of disability. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 509–517

- 28 Santos PD, Teixeira C, Savi A et al. The critical illness polyneuropathy in septic patients with prolonged weaning from mechanical ventilation: is the diaphragm also affected? A pilot study. *Respir Care* 2012; 57: 1594–1601
- 29 Hermans G, Agten A, Testelmans D et al. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; 14: R127
- 30 Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Narrative review: ventilator-induced respiratory muscle weakness. *Ann Intern Med* 2010; 153: 240–245
- 31 Demoule A, Jung B, Prodanovic H et al. Diaphragm Dysfunction on Admission to ICU: Prevalence, Risk Factors and Prognostic Impact – a Prospective Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 [Epub ahead of print]
- 32 Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2012; 308: 1651–1659
- 33 Jung B, Sebbane M, Goff CL et al. Moderate and prolonged hypercapnic acidosis may protect against ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in healthy piglet: an in vivo study. *Crit Care* 2013; 17: R15
- 34 Futier E, Constantin J-M, Combaret L et al. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit Care* 2008; 12: R116
- 35 Sassooun CSH, Zhu E, Caiozzo VJ. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 626–632
- 36 Hudson MB, Smuder AJ, Nelson WB et al. Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. *Crit Care Med* 2012; 40: 1254–1260
- 37 Powers SK, DeCramer M, Gayan-Ramirez G et al. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit Care* 2008; 12: 191
- 38 Daniel Martin A, Smith B, Gabrielli A. Mechanical ventilation, diaphragm weakness and weaning: A rehabilitation perspective. *Respir Physiol Neurobiol* 2013 [Epub ahead of print]
- 39 Powers SK, Hudson MB, Nelson WB et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against mechanical ventilation-induced diaphragm weakness. *Crit Care Med* 2011; 39: 1749–1759
- 40 Agten A, Maes K, Smuder A et al. N-Acetylcysteine protects the rat diaphragm from the decreased contractility associated with controlled mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2011; 39: 777–782
- 41 Laghi F. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: is there a dim light at the end of the tunnel? *Crit Care Med* 2011; 39: 903–905
- 42 Doorduyn J, Sinderby CA, Beck J et al. The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 90–95
- 43 Gea J. A drug therapy for muscle dysfunction in respiratory disorders? *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 10–11
- 44 Van Hees HWH, Dekhuijzen PNR, Heunks LMA. Levosimendan enhances force generation of diaphragm muscle from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 41–47
- 45 Ayas NT, McCool FD, Gore R et al. Prevention of human diaphragm atrophy with short periods of electrical stimulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 2018–2020
- 46 Pavlovic D, Wendt M. Diaphragm pacing during prolonged mechanical ventilation of the lungs could prevent from respiratory muscle fatigue. *Med Hypotheses* 2003; 60: 398–403
- 47 Adler D, Gottfried SB, Bautin N et al. Repetitive magnetic stimulation of the phrenic nerves for diaphragm conditioning: a normative study of feasibility and optimal settings. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; 36: 1001–1008
- 48 Martin AD, Smith BK, Davenport PD et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial. *Crit Care* 2011; 15: R84
- 49 Moodie L, Reeve J, Elkins M. Inspiratory muscle training increases inspiratory muscle strength in patients weaning from mechanical ventilation: a systematic review. *J Physiother* 2011; 57: 213–221
- 50 Bissett B, Leditschke IA, Green M. Specific inspiratory muscle training is safe in selected patients who are ventilator-dependent: a case series. *Intensive Crit Care Nurs* 2012; 28: 98–104
- 51 Hulzebos EHJ, Helders PJM, Favié NJ et al. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2006; 296: 1851–1857
- 52 Smuder AJ, Min K, Hudson MB et al. Endurance exercise attenuates ventilator-induced diaphragm dysfunction. *J Appl Physiol* 2012; 112: 501–510