

Aus der
II. Medizinischen Klinik
Sektion Pneumologie
des Zentrums für Innere Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Professor Dr. med. C. Bokemeyer

Nutzen und Sicherheit
bettseitig durchgeführter offener Lungenbiopsien bei beatmeten Patienten
mit akuter respiratorischer Insuffizienz unklarer Ätiologie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Lorenz Balke
aus Kiel

Hamburg, im Jahr 2007

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 1.11.2007

Veröffentlichung mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der / die Vorsitzende: PD Dr. med. A. Meyer

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter / in: Prof. Dr. med. J. Braun

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter / in: Prof. Dr. med. J. Izbicki

<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	<u>Seite</u>
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	8
<u>Einleitung</u>	<u>11</u>
Der akute Lungenschaden	11
Definitionen	11
Ursachen des ALI / ARDS	13
Die Pathologie des ALI / ARDS	14
Die inflammatorische oder exsudative Phase	15
Die proliferative Phase	16
Die fibrotische Phase	16
Epidemiologie des ALI / ARDS	17
Diagnostik bei ALI / ARDS	18
Therapeutische Möglichkeiten bei ALI / ARDS	20
Beatmungsstrategien bei ARDS	20
Pharmakologische Therapie	22
Prognose des ALI / ARDS	23
Fallvorstellungen	25
Zusammenfassung	27
Fragestellung	28

Material und Methoden	29
Datenerfassung	29
Scoresysteme	31
Lung-Injury-Score	31
Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA-Score)	32
Präoperative Diagnostik	33
Labordiagnostik	33
Radiologische Untersuchungen	34
Bronchoskopie	34
Definitionen	36
Offene Lungenbiopsie	38
Entscheidung zur offenen Lungenbiopsie	38
Durchführung der offenen Lungenbiopsie	38
Beschreibung der Aufarbeitung der Biopsien	39
Fixation	39
Histologische Aufarbeitung	40
Mikrobiologische Aufarbeitung der Biopsie	40
Statistische Methoden	40
Ergebnisse	41
Demographie und Aufnahmediagnosen des Patientenkollektivs	41
Lung-Injury-Score und SOFA-Score	43
Präoperative Diagnostik	45
Labordiagnostik	45
Radiologische Untersuchungen	45

Bronchoskopie	46
Zeitpunkt der Bronchoskopie	46
Makroskopischer Bronchoskopiebefund	46
Bronchoalveoläre Lavage	46
Transbronchiale Biopsie	47
Offene Lungenbiopsie	48
Ort der offenen Lungenbiopsie	48
Beatmungsparameter und Oxygenierung	48
Komplikationen	51
Ergebnisse der offenen Lungenbiopsie	54
Histologie	54
Mikrobiologie	57
Vergleich der Ergebnisse der offenen Lungenbiopsie mit den präoperativen Verdachtsdiagnosen	59
Konsequenzen der offenen Lungenbiopsie für die Therapie	63
Postoperativer Verlauf	65
Subgruppen	68
Biopsie auf Station oder im OP	68
Immunsupprimierte und immunkompetente Patienten	71
ARDS-Patienten	73
Überleben	74
Zusammenfassung	75
Diskussion	77
Scoresysteme	78
Präoperative Diagnostik	79

Labordiagnostik	79
Procalcitonin	79
Interleukin-6	80
Radiologische Untersuchungen	81
Bronchoskopie	82
Bronchoalveoläre Lavage	82
Transbronchiale Biopsie	84
Offene Lungenbiopsie	87
Komplikationen	89
Mikrobiologie	90
Therapiewechsel	91
Offene Lungenbiopsie auf Station oder im OP	92
Immunsupprimierte Patienten	94
ARDS-Patienten	96
Verschiedene Gesichtspunkte	98
Histologische Auswertung	98
Zeitpunkt der offenen Lungenbiopsie	98
Zusammenfassung	99
Schlussfolgerung	100
<u>Bildanhang</u>	<u>101</u>
Literaturverzeichnis	108
Danksagung	120
Lebenslauf	121
Eidesstattliche Versicherung	122

TABELLENVERZEICHNIS **Seite**

Tabelle 1:	Definition des ALI und des ARDS	13
Tabelle 2:	Ursachen des ALI / ARDS	13
Tabelle 3:	Lung-Injury-Score: Methodik	31
Tabelle 4:	SOFA-Score: Methodik	32
Tabelle 5:	Patientencharakteristik (n = 24)	42
Tabelle 6:	Zusammenhang zwischen Anzahl der versagenden Organe und Mortalität (n = 24)	43
Tabelle 7:	SOFA-Score: Ergebnis	44
Tabelle 8:	Lung-Injury-Score: Ergebnis	44
Tabelle 9:	Makroskopische Bronchoskopiebefunde (n = 64): Ergebnis	46
Tabelle 10:	Häufigkeit der spezifischen Diagnosen	54
Tabelle 11:	Keimnachweis aus der OLB	57
Tabelle 12:	Zytologische und mikrobiologische Übereinstimmungen von BAL und OLB	58
Tabelle 13:	Mittels offener Lungenbiopsie ausgeschlossene Diagnosen	60
Tabelle 14:	Biopsie auf Station oder im OP, Konsequenzen	69
Tabelle 15:	Konsequenzen der OLB im Einzelfall	75
Tabelle 16:	Studienüberblick	87

ABBILDUNGSVERZEICHNIS **Seite**

Diagramm 1:	Perioperative Änderung des PaO ₂ / FiO ₂	49
Diagramm 2:	Oxygenierung prä- und postoperativ	50
Diagramm 3:	Häufigkeit kleiner Komplikationen	51
Diagramm 4:	Komplikationen in den Untergruppen	53
Diagramm 5:	Spezifische Diagnosen bei immunkompetenten Patienten	55
Diagramm 6:	Spezifische Diagnosen bei immunsupprimierten Patienten	55
Diagramm 7:	Spezifische Diagnosen bei überlebenden Patienten	55
Diagramm 8:	Spezifische Diagnosen bei verstorbenen Patienten	55
Diagramm 9:	Unspezifische Diagnosen	56

Diagramm 10: Durch Histologie der OLB ausgeschlossene klinische Verdachtsdiagnosen	61
Diagramm 11: Therapeutische Konsequenzen der offenen Lungenbiopsie	63
Diagramm 12: Mortalität bei allen Patienten	66
Diagramm 13: Mortalität bei immunkompetenten Patienten	66
Diagramm 14: Mortalität bei immunsupprimierten Patienten	66
Diagramm 15: Mortalität bei Patienten mit spezifischer Diagnose	66
Diagramm 16: Mortalität bei Patienten mit unspezifischer Diagnose	66
Diagramm 17: Todesursachen	67
Diagramm 18: Häufigkeit der Immunsuppression im Patientenkollektiv (n=24)	71
Diagramm 19: Gründe der Immunsuppression im Patientenkollektiv (n=24)	71
Diagramm 20: Mortalität bei Patienten mit ARDS	73
Diagramm 21: Mortalität bei Patienten ohne ARDS	73
Diagramm 22: Überleben in verschiedenen Untergruppen	74
Diagramm 23: Infiltrate bei immunsupprimierten Patienten	95
Bild 1: Lungenbeteiligung bei Morbus Crohn	101
Bild 2: Lungenbeteiligung bei Morbus Crohn	102
Bild 3: Organisierende Pneumonie bei Morbus Crohn-Beteiligung	103
Bild 4: ARDS bei GvHD	104
Bild 5: Bronchoalveoläres Karzinom	105
Bild 6: Desquamative interstitielle Pneumonie	106
Bild 7: Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie	107

Abkürzungsverzeichnis

AECC	American and European Consensus Conference
ALI	acute lung injury
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ARDS	acute respiratory distress syndrome
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BCSF	B-cell stimulating factor
BCYE	buffered charcoal yeast extract
BOOP	Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
cm	Zentimeter
CML	chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomogramm / Computertomographie
DAD	diffuse alveolar damage
DIP	desquamative interstitielle Pneumonie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
G	Geschlecht
GvHD	Graft versus Host-Disease
H ₂ O	Wasser
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes simplex-Virus
ICU	intensive care unit
IL	Interleukin
kg	Kilogramm
KH	Krankenhaus

l	Liter
LIS	Lung Injury Score
M.	Morbus
MALT	mucosa associated lymphatic tissue
max.	maximal
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MI	Myokardinfarkt
min.	mindestens
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NaCl	Natriumchlorid
NAECC	North American and European Consensus Conference
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NO	Nitrooxid
O ₂	Sauerstoff
OLB	offene Lungenbopsie
OP	Operationssaal
p.a.	posterior-anterior
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂ / FiO ₂	Oxygenierungsindex
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
Pat.	Patient
PCP	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
PCR	polymerase chain reaction / Polymerasekettenreaktion
PCT	Procalcitonin
PCWP	pulmocapillary wedge pressure
PEEP	positive endexpiratory pressure
SCT	Stammzelltransplantation
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
TBB	transbronchiale Biopsie
Tbc	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor

UIP	usual interstitial pneumonia
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
VZV	Variella zoster-Virus

Einleitung

Der akute Lungenschaden

Der akute Lungenschaden (englisch: acute lung injury, abgekürzt ALI) ist Ausdruck eines inflammatorischen Prozesses der Lunge infolge infektiöser oder nicht-infektiöser, pulmonaler oder extrapulmonaler Schädigungen. Er ist durch eine Zerstörung des Alveolarepithels sowie des Endothels, eine akute Entzündung mit massiver Freisetzung pulmonaler Inflammationstransmitter, ein proteinreiches alveoläres und interstitielles Lungenödem, eine ausgeprägte Instabilität des Parenchyms (Atelektasenbildung) und eine bindegewebige Einsprossung und Fibrosierung gekennzeichnet. Er führt in ein respiratorisches Versagen. Der Entzündungsprozess stellt eine relativ uniform ablaufende Reaktion der Lunge auf sehr unterschiedliche Schädigungen dar.

Der akute Lungenschaden hat aufgrund seiner Häufigkeit, der aufwändigen Therapie sowie der mit ihm assoziierten Mortalität eine große Bedeutung in der Intensivmedizin.

Definitionen

Erstmals wurde von Ashbaugh 1967 eine Symptomkonstellation als „adult respiratory distress syndrome“, abgekürzt ARDS, zusammengefasst (Ashbaugh et al. 1967). Er beschrieb das klinische Bild des ARDS: Tachypnoe, therapierefraktäre Hypoxämie, diffuse alveoläre Infiltrate und eine abnehmende Compliance der Lunge. Histologische Untersuchungen zeigten hyaline Membranen in den Alveoli mit Mikroateletasen und intraalveolären Blutungen. Der Ausdruck „diffuser Alveolarschaden“ (DAD, diffuse alveolar damage) wird für die frühen histologischen Veränderungen, die bei ARDS-Patienten innerhalb der ersten sieben Tage zu beobachten sind, verwendet (Berthiaume et al. 1999).

1988 präsentierten Murray et al. eine erweiterte Definition des ARDS, die auf drei Säulen beruhte (Murray et al. 1988): Als Erstes unterschieden sie zwischen einem akuten und einem chronischen Krankheitsverlauf. Patienten mit einem chronischen Verlauf hatten ein erhöhtes Risiko, eine Fibrose mit häufig letalem Ausgang zu entwickeln.

Die zweite Säule bildete eine quantitative Schweregradeinteilung, der Lung-Injury-Score (LIS). Eine detaillierte Beschreibung des LIS findet sich im Methodenteil (Seite 31).

Als Drittes wurden die bekannten Risikofaktoren für ein ARDS und die damit verbundenen Verläufe in zwei Gruppen unterteilt: die sich rasch zurückentwickelnden Verläufe eines ARDS, welches durch Medikamentenintoxikation oder Lungenkontusion entstanden war, und das komplizierte und fortschreitende ARDS, welches durch eine schwere Pneumonie oder durch eine Sepsis hervorgerufen worden war.

1994 wurde die noch heute gültige Definition des ALI und des ARDS durch die „North American-European Consensus Conference (NAECC)“ vorgestellt, siehe Tabelle 1 (Bernard et al. 1994). Zuerst wurde das „adult“ durch „acute“ ersetzt, um der Tatsache, dass auch Kinder ein ARDS entwickeln können, Rechnung zu tragen. Um außerdem die chronischen Lungenerkrankungen auszuschließen, wurde in der Definition ein akuter Beginn der Krankheit festgelegt. Um die physiologischen Ausmaße zu berücksichtigen, wurde für das ALI ein $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg und für das ARDS ein $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg beschlossen. Für den $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ -Bereich zwischen 200 und 300 mmHg (ALI ohne ARDS) wird stellenweise der Begriff „mildes ALI“ verwendet (Brun-Buisson et al. 2003). Um das ARDS vom klinisch und radiologisch zunächst ähnlich erscheinenden kardial bedingten Lungenödem abgrenzen zu können, wurden zusätzliche Ausschlusskriterien eingeführt: ein kardiogen bedingtes Lungenödem bzw. ein Linksherzversagen und ein Pulmonalarterienverschlussdruck > 18 mmHg (sofern dieser gemessen wird).

Tabelle 1 fasst die Definitionen des ALI beziehungsweise des ARDS zusammen.

Merkmal	ALI	ARDS
radiologische Zeichen	bilaterale Infiltrate in der p.a.-Thoraxaufnahme	bilaterale Infiltrate in der p.a.-Thoraxaufnahme
Beginn	akut	akut
Oxygenierung (PaO₂/ FIO₂)	≤ 300 mmHg	≤ 200 mmHg
pulmonaler Kapillardruck (PCWP)	≤18 mmHg (falls gemessen) oder fehlende Zeichen der Linksherzinsuffizienz	≤18 mmHg (falls gemessen) oder fehlende Zeichen der Linksherzinsuffizienz

Tabelle 1: Definition des ALI und des ARDS

Ursachen des ALI / ARDS

Tabelle 2 zeigt Erkrankungen, in deren Verlauf es zur Entwicklung eines ALI / ARDS kommen kann.

	häufig	weniger häufig
direkt (pulmonal)	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirationspneumonie - Pneumonie 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhalationstrauma - Lungenkontusion - Fettembolie - Beinah-Ertrinken - Reperfusionsschaden
indirekt (extrapulmonal)	<ul style="list-style-type: none"> - Sepsis - schweres Trauma mit prolongierter Hypotonie und / oder multiplen Frakturen - Massentransfusionen 	<ul style="list-style-type: none"> - akute Pankreatitis - kardiopulmonaler Bypass - Medikamenten-intoxikation - disseminierte intravasale Gerinnung - Verbrennungen - Kopfverletzungen

Tabelle 2: Ursachen des ALI / ARDS

Die häufigste Ursache für ein ALI / ARDS ist die Sepsis, gefolgt von der Aspirationspneumonie, Pneumonien anderer Ursache, Traumata / multiplen Frakturen (Fraktur von ≥ 2 langen Röhrenknochen oder instabile Beckenfraktur) und Massentransfusionen (≥ 10 Erythrozytenkonzentrate oder Austausch des gesamten Blutvolumens in 12 Stunden) (Atabai und Matthay 2002). Trotz dieser sehr vielgestaltigen Ursachen ist der Verlauf des akuten Lungenversagens gleichförmig, so dass es eine diagnostische Herausforderung darstellt, aus der klinischen Situation heraus auf die Ursache zu schließen.

Die Pathologie des ALI / ARDS

Gemäß den im Verlauf auftretenden pathologischen Veränderungen kann das ARDS in drei Phasen aufgeteilt werden:

1. die inflammatorische oder exsudative Phase,
2. die proliferative Phase,
3. die fibrotische Phase.

Die drei Phasen sind nicht strikt voneinander getrennt, sondern überlappen sich. Die Dauer der einzelnen Phasen ist sehr variabel.

Neutrophile beeinflussen hauptsächlich das inflammatorische Geschehen, während Fibroblasten die fibroproliferativen Vorgänge generieren. Insgesamt aber gibt es keine uniforme Antwort auf den Lungenschaden, einige Patienten entwickeln ein ARDS, andere „nur“ ein ALI, wieder andere entwickeln gar keine Beschwerden. Dieses scheint zumindest teilweise genetisch veranlagt zu sein (Bellingan 2002).

Die inflammatorische oder exsudative Phase

Diese Phase spielt sich in den ersten Wochen nach Beginn der Symptomatik ab. Makroskopisch sind die Lungen schwer, dunkel und steif aufgrund eines alveolären Ödems mit einem hohen Proteingehalt. Histologisch ist ein diffuser Alveolarschaden zu beobachten. Es bilden sich hyaline Membranen aus, die Fibrin, Immunglobuline und Komplement enthalten. Charakteristisch ist eine schwere Störung der epithelialen und endothelialen Barrierefunktion (Matthay und Zimmermann 2005). Am stärksten betroffen sind die Alveolarzellen Typ I, welche empfindlicher reagieren als die Typ II-Zellen (Berthiaume et al. 1999).

Mit Beginn der Entzündung steigt die Leukozytenproduktion an mit einem rapiden Recruitment zum Ort der Entzündung und einer verstärkten Präsenz von neutrophilen Leukozyten in Kapillaren, interstitiellem Gewebe und in den Alveolen selbst. Ebenso werden Mediator-Kaskaden aktiviert, die unter anderem die Produktion von Cytokinen (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8), Akute-Phase-Proteinen, Komplement und Gerinnungsfaktoren (Thrombin) initiieren, welche beispielsweise an der Entstehung der gesteigerten vaskulären Permeabilität beteiligt sind, die zum Lungenödem führt. Ebenso spielen pathologische Veränderungen in der Regulierung der Apoptose eine Rolle bezüglich der Dysfunktion der pulmonalen Barrieren (Bellingan 2002).

Eine milde pulmonalarterielle Hypertension kann regelmäßig bei ARDS-Patienten beobachtet werden und der Verlust der Kontrolle über den normalen vasomotorischen Tonus der Pulmonalgefäße ist ein wichtiger Mechanismus, der einer refraktären Hypoxämie zugrunde liegt. Die verstärkte Expression des stark vasokonstriktorisch wirkenden Endothelin-1 ist mit der Hypertension bei Sepsis und ARDS verbunden (Langleben et al. 1993).

Die Entzündung führt darüber hinaus zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung, die bei ARDS und Sepsis zur Bildung von Mikrothrombembolien beiträgt. Thrombin selbst potenziert eine Entzündung und begünstigt eine epitheliale und endotheliale Dysfunktion neben seinen ohnehin profibrotischen Effekten (ten Cate et al. 2001; Welty-Wolf et al. 2002).

Der Spiegel des von den Typ II-Pneumozyten gebildeten Surfactant ist bei ARDS-Patienten sekundär durch den inflammatorischen Prozess verringert (Bellingan 2002).

Die proliferative Phase

Während der zweiten 14 Tage nach Krankheitsbeginn kommt es zur Organisation des Exsudates und zur Fibrosierung. Hieraus resultiert das makroskopische Bild der schweren und grauen Lunge. Die Lungenarchitektur wird stetig mehr derangiert, das kapilläre Netzwerk ist geschädigt und durch intimale Proliferation wird das Lumen der kleinen Gefäße eingeengt. Der interstitielle Raum ist erweitert und die epitheliale Struktur wird durch Nekrose von Typ I-Pneumozyten zerstört. Die Alveolen füllen sich mit Leukozyten, Erythrozyten, Fibrin und Zelldebrid (Matthay und Zimmermann 2005). Typ II-Pneumozyten proliferieren, um die freigelegten Epitheldefekte zu decken und differenzieren in Typ I-Zellen. Fibroblasten wandern in das Interstitium und später auch in den Alveolarraum. Diese Prozesse resultieren in einer Verlegung der Alveolen. Fibrin und Zelldebrid werden durch Kollagenfibrillen ersetzt. Der Hauptort dieser Fibrose ist der intraalveoläre Raum, aber auch das Interstitium (Marshall et al. 1998).

Die fibrotische Phase

Diese Phase kann bereits 10 Tage nach Beginn der Erkrankung eintreten. Makroskopisch hat die Lunge einen „Kieselstein-Charakter“. Die Gefäße sind intimal verdickt und weisen eine Wandfibrose auf. Die dramatischste Vermehrung betrifft das Lungenskollagen. Dieses verdoppelt sich innerhalb der ersten zwei Wochen (Bellingan 2002). Die Fibroproliferation ist Teil des normalen Reparaturprozesses, der bei unzureichender Regulation ernsthafte Konsequenzen haben kann. Eine große Anzahl Mediatoren (u.a. TNF- α , TGF- β , IL-2, IL-4, IL-1 β) stimuliert die Fibroblasten zur Migration, Replikation und zur exzessiven Produktion von Bindegewebe (Marshall et al. 1998). Die Werte für TNF- α und IL-1 β können als Maßstab für die Ernsthaftigkeit der Erkrankung herangezogen werden (Bauer et al. 2000). Weiterhin ist eine Reihe von

Gerinnungsfaktoren (Fibrin, Thrombin, Faktor Xa) an der Fibrose beteiligt (Marshall et al. 1998).

Die Fibrose reduziert die Lungencompliance, dadurch steigt der Kraftaufwand für die Atemarbeit, das Atemzugvolumen sinkt und es resultiert eine CO₂-Retention. Der Gasaustausch ist ebenfalls durch die Verlegung der Alveolen und durch das verdickte Interstitium behindert, was zur Hypoxie führt und schließlich in der Notwendigkeit zur Beatmung eskaliert. Prokollagen III, ein Marker für kollagene Umbauvorgänge, steigt in der bronchoalveolären Lavage innerhalb der ersten 24 Stunden der Beatmung an - ein Hinweis auf das Risiko, ein ARDS durch die Beatmung zu verschlechtern und ein Risikofaktor für eine prolongierte Beatmung und eine erhöhte Mortalität (Olmann et al. 2004).

Epidemiologie des ALI / ARDS

Erst mit Einführung verbindlicher Definitionen des ALI / ARDS durch die „North-American European Consensus Conference“ 1994 konnten vergleichbare epidemiologische Daten erhoben werden. Die jährliche Inzidenz des ALI / ARDS liegt demnach zwischen 7-79 / 100.000 Personen pro Jahr, wobei diese große Spannweite in methodischen Abweichungen der Bestimmung oder aber in tatsächlichen regionalen Unterschieden begründet sein kann (Lewandowski und Lewandowski 2006). 1998 wurde in einer weltweiten retrospektiven Studie von Luce die Inzidenz der gesamten amerikanischen Bevölkerung für ARDS mit etwa 7 / 100.000 Personen pro Jahr, die für ALI mit etwa 70 / 100.000 Personen pro Jahr angegeben (Luce 1998). In einer Studie aus Seattle von Rubenfeld et al. wird die Inzidenz für ARDS mit 58,7 / 100.000 Personen pro Jahr und die für ALI mit 78,9 / 100.000 Personen pro Jahr angegeben (Rubenfeld et al. 2005). Diese neuen Zahlen haben zu einem Paradigmenwechsel geführt: ARDS und ALI werden nicht mehr als seltene Syndrome, sondern als weit verbreitetes, massives gesundheitliches Problem mit großer gesundheitsökonomischer Bedeutung verstanden, vergleichbar mit dem Mamma-Carcinom, AIDS, Asthma oder dem Myokardinfarkt (Lewandowski und Lewandowski 2006).

Sehr wohl kann sich aus einem ALI ein ARDS als schwerere Form des ALI entwickeln. In einer europäischen Kohortenstudie fand sich ein ALI bei 7% aller Intensivpatienten

(Brun-Buisson et al. 2004). Die Hälfte dieser Patienten entwickelt ein ARDS. Etwa 16 % aller beatmeten Patienten entwickeln ein ALI / ARDS, davon 30 % initial ein mildes ALI, welches sich zu ungefähr 55 % in ein ARDS entwickelt, was die Kontinuität zwischen mildem ALI und ARDS bestätigt. Die Patienten mit mildem ALI weisen ursächlich eher eine direkte Lungenschädigung auf und weniger eine Sepsis oder einen Schock (Brun-Buisson et al. 2004).

Diagnostik bei ALI / ARDS

Das Spektrum diagnostischer Möglichkeiten beim ALI / ARDS ist breit gefächert.

Hierzu zählen im Einzelnen:

1. Anamnese: Schon in der sorgfältig durchgeführten Anamnese lassen sich erste differentialdiagnostische Überlegungen anstellen:

- Sind Erkrankungen der Lunge bekannt?
- Sind systemische Erkrankungen bekannt?
- Besteht eine Immunsuppression (Steroidmedikation, Transplantation, HIV / AIDS, maligne Erkrankungen)?
- Finden sich Hinweise auf eine direkte oder indirekte Schädigung der Lunge (siehe Tabelle 2)?

2. Körperliche Untersuchung: Sie dient in erster Linie der Erfassung des allgemeinen Zustandes, für die Differentialdiagnose kann sie meist nur im Zusammenhang mit beispielsweise anamnestisch erhobenen Befunden weiterhelfen.

3. Labordiagnostik: Mit der Labordiagnostik lassen sich gezielt Parameter von differentialdiagnostischem Interesse erheben. Neben dem Blutbild können insbesondere serologische und mikrobiologische Untersuchungen einen Erregerhinweis ermöglichen. Blutgasanalysen dienen der Beurteilung der respiratorischen Situation.

4. Röntgendiagnostik: Sowohl Röntgen-Thorax-Aufnahmen als auch das Thorax-Computertomogramm können wegweisend für die Diagnostik pulmonaler Erkrankungen sein. Auch in der Verlaufsbeurteilung spielen sie eine große Rolle.

5. Gezielte tracheale Absaugung / Bronchoskopie / bronchoalveoläre Lavage: Diese diagnostischen Mittel sind hervorragend geeignet zur Materialgewinnung oder zur direkten Untersuchung pathologischer Prozesse (inklusive der Möglichkeit einer Intervention). Neben zytologischen und mikrobiologischen Untersuchungen ist auch die Entnahme einer transbronchialen Biopsie mit anschließender histologischer Untersuchung möglich.

6. Chirurgische Lungenbiopsie: Sie ist der Goldstandard zur Diagnostik pathologischer Prozesse. Neben der bereits erwähnten transbronchialen Biopsie im Rahmen der Bronchoskopie gibt es die Möglichkeit der offenen (chirurgischen) Lungenbiopsie. Oft sind die in den Punkten 1–5 aufgelisteten Methoden ausreichend zur Diagnosefindung bei ALI / ARDS. In seltenen Fällen gelingt es trotz der genannten Diagnostik nicht, eine Ursache des ALI / ARDS festzustellen. Dann bleibt nur noch die Wahl zwischen einer kalkulierten Therapie ohne gesicherte Diagnose oder dem Einsatz invasiver Diagnostik, also der offenen Lungenbiopsie.

Therapeutische Möglichkeiten bei ALI / ARDS

Beatmungsstrategien bei ARDS

Der ursächliche Lungenschaden wird durch ein spezifisches Ereignis verursacht, kann aber durch unangemessene maschinelle Beatmung aggraviert werden. Daher wurde in den vergangenen Jahrzehnten eine Optimierung der verwendeten Beatmungsstrategie versucht, um einerseits den Anforderungen des Gasaustausches gerecht zu werden, andererseits aber kein zusätzliches Trauma durch die Beatmung an sich zu verursachen, da alveoläre Überdehnung proinflammatorische Effekte bewirken kann (Artigas et al. 1998).

Es lassen sich folgende Grundsätze der Beatmung zusammenfassen:

1. die Sicherstellung einer ausreichenden O₂-Versorgung und eine suffiziente Abatmung des CO₂,
2. Minimierung der O₂-Toxizität durch Senkung des FiO₂ auf Werte < 0,65 (65 %),
3. Rekrutierung atelektatischer Alveolen durch eine Anhebung des PEEP oder durch die Verlängerung der inspiratorischen Zeit bei gegebenem Atemminutenvolumen,
4. die Verringerung hoher Beatmungsdrücke durch druckkontrollierte Beatmung,
5. die Vermeidung des Barotraumas durch kleine Tidalvolumina,
6. gegebenenfalls die Gabe von Sedativa und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien.

Es gibt keine einhellige Meinung über die beste Methode der maschinellen Beatmung. Besonders bei ARDS-Patienten, Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen und septischen Patienten ist das Barotrauma eine häufige Komplikation und geht mit einer gesteigerten Mortalität einher. Bei Patienten mit niedrigen Beatmungsdrücken und kleinem Tidalvolumen ist die Inzidenz des Barotraumas stärker abhängig von den eben genannten zugrunde liegenden Erkrankungen (Anzueto et al. 2004).

Niedrige Tidalvolumina (6 ml pro kg Körpergewicht) mit niedrigem Plateau-Druck (30 cm H₂O) sind im Vergleich zu traditionell benutzten Tidalvolumina (12 ml pro kg Körpergewicht) in der Lage, Mortalität und Dauer der Beatmung zu verringern (Acute Respiratory Distress Syndrome Network 2000). Hiermit wurde erstmals eine Besserung der Prognose durch die verwendete Beatmungsstrategie nachgewiesen.

Diese Strategie wird in einer neueren Studie bestätigt, die zudem die Verwendung eines relativ hohen PEEP als günstig beschreibt (Villar et al. 2006). Auch die Lagerung des Patienten ist untersucht worden. So hat das regelmäßige Lagern des Patienten in Bauchlagerung positive Effekte auf die Oxygenierung (gemessen am PaO₂ / FiO₂ - Quotienten), aber nicht auf die Mortalität (Gattinoni et al. 2001).

Ein neues Interesse gilt der Hochfrequenzbeatmung, welche sich allerdings noch in der experimentellen Phase befindet (David et al. 2003). Ebenso wird seit etwa 20 Jahren zur Prophylaxe weiterer Lungenschädigungen durch beatmungsinduzierte, zyklische Überdehnung der ohnehin schon geschädigten Alveolen bei häufig notwendigem aggressiven Beatmungsmodus die Anwendung eines extrakorporalen Lungenersatzes propagiert. Dessen Ziel ist es, durch extrakorporalen Gasaustausch eine adäquate Oxygenierung und Decarboxylierung sicherzustellen, die Lunge zu entlasten und ihr so eine Chance zur Ausheilung zu geben (Cordingley und Keogh 2002). Trotz des hohen technischen und personellen Aufwandes sowie der Gefahr ernsthafter Blutungskomplikationen bei notwendiger Antikoagulation ist der extrakorporale Lungenersatz bei schweren Gasaustauschstörungen eine therapeutische Option beim erwachsenen Patienten (Brown et al. 2006).

Pharmakologische Therapie

Es ist eine Reihe von pharmakologischen Vorschlägen und Ansätzen vorhanden, die sich teilweise noch in der Erforschung befinden.

1. Corticosteroide: Steroide zeigen keinen nützlichen Einfluss in der akuten Behandlung des ARDS (Artigas et al. 1998). Es haben sich kein Prognosevorteil bezüglich der Mortalität und keine gesenkte Inzidenz des ARDS im Rahmen einer Sepsis gezeigt. Außerdem werden die physiologischen Parameter sowie die Mortalität des ARDS anderen Ursprungs nicht beeinflusst. Lediglich in speziellen Fällen scheinen Corticosteroide als Therapie oder Prophylaxe in Frage zu kommen, so beispielsweise bei der Fettembolie oder der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Ein routinemäßiger Einsatz ist wegen des fehlenden Effektes auf die Mortalität nicht zu befürworten (Steinberg et al. 2006).

In einer prospektiven randomisierten Studie mit 24 Patienten wird dagegen erklärt, Steroide hätten positive Effekte auf die fibroproliferative Phase einschließlich einer reduzierten Mortalität (Meduri et al. 1998). Vorausgegangen war die Beobachtung, dass intravenöse Steroide zu einer Verbesserung des Lung-Injury-Score bei ARDS-Patienten führen können (Meduri et al. 1994). Weiterhin wird in einer neueren Studie auf Grund von Untersuchungen der Interaktion bestimmter Rezeptoren im Lungengewebe von ARDS-Patienten der langfristige Einsatz von Steroiden beim frühen ARDS als sinnvoll betrachtet (Meduri et al. 2005).

2. Inhalative pulmonale Vasodilatoren: Die pulmonale Hypertension trägt beim ARDS zum Lungenödem, Rechtsherzversagen und zum Ventilations-Perfusions-Missverhältnis bei. Inhalatives Nitroxid (NO) hat allerdings keinen nennenswerten Einfluss auf die Mortalität (Taylor et al. 2004).

3. Surfactant-Substitution: Eine tracheobronchiale Bolusgabe via Tubus wurde häufig untersucht. Allerdings ist diese Therapie sehr kostenaufwendig, scheint aber von Nutzen zu sein, da sie zu einer deutlichen Verbesserung der Oxygenierung führt (Walmrath et al. 2002). Es zeigte sich jedoch kein bedeutsamer Prognosevorteil bezüglich Mortalität oder Beatmungsdauer (Anzueto et al. 1996).

Fasst man die therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung des ARDS zusammen, so lässt sich feststellen, dass es keine zufrieden stellende pharmakologische Therapie des ALI / ARDS gibt. Eine wichtige Bedeutung kommt einer individualisierten Beatmungsstrategie zu. Der wichtigste Ansatzpunkt in der Behandlung aber ist die Therapie der Ursache des ARDS.

Prognose des ALI / ARDS

Es konnte gezeigt werden, dass Überlebende trotz der fibrotischen Umbauvorgänge beim ARDS zu einer relativ normalen Lungenfunktion zurückkehren können (McHugh et al. 1994). Interessanterweise scheint das Ausmaß der frühen pathologischen Veränderungen innerhalb der ersten zwei Wochen (hyaline Membranen, Organisation des Alveolarraumes, Zellreichtum) nicht mit der späteren funktionellen Rekonstruktion zu korrelieren. Dagegen scheint der Grad der Fibrose ein entscheidender Vorhersagewert für den Verlauf zu sein (Bellingan 2002). Allerdings finden sich zur Bedeutung des Fibrosegrades differierende Angaben in der Literatur. Eine prospektive Studie an 25 Patienten mit ARDS konnte zeigen, dass eine pulmonale Fibrose, diagnostiziert mittels transbronchialer Lungenbiopsie bei 14 Patienten, zwar eine fatale Prognose anzeigte, die Schwere der Fibrose aber nicht entscheidend war (Martin et al. 1995).

Als weiterer Parameter bei ALI- / ARDS-Patienten dient der $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2$ -Quotient, der bei persistierend niedrigen Werten mit einer schlechten Prognose verbunden ist und ein Marker für das Versagen der konventionellen Therapie sein kann (Ware 2005).

Bei Überlebenden kann die Wiederherstellung der Lungenfunktion lange Zeit in Anspruch nehmen, bei einigen Patienten bis zu 12 Monaten. Andere Patienten behalten persistierende Krankheitszeichen. In der Mehrheit jedoch ist die Lungenfibrose bei ARDS voll reversibel (Bellingan 2002). Dieses darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Mortalitätsrate des ARDS je nach Ursache und Begleiterkrankungen von 30 % bis 75 % reicht, die meisten Todesfälle sind Folge eines Multiorganversagens (Frutos-Vivar et al. 2006).

Etwa 33 % der Patienten mit mildem ALI und 58 % der Patienten mit ARDS versterben im Krankenhaus, insgesamt annähernd 55 %. Der Unterschied in der Gesamtmortalität rechtfertigt die Unterscheidung in „mildes ALI“ und „ALI mit ARDS“ (Brun-Buisson et al. 2004). Die Mortalität des ALI / ARDS kann nach Ursache aufgeschlüsselt werden: bei zu Grunde liegender Sepsis über 40 %, bei Pneumonie oder Aspiration etwa ein Drittel und am niedrigsten beim ALI / ARDS infolge eines Traumas (11 %) (Eisner et al. 2001). Darüber hinaus sind Risikofaktoren bekannt, die bei ALI / ARDS-Patienten eine erhöhte Sterblichkeit bedingen können: Leberdysfunktion / -zirrhose, Sepsis, Dysfunktion anderer Organe als der Lunge, Alter über 65 Jahre, Zustand nach Organtransplantation, HIV-Infektion, maligne Neoplasie, Dauer der maschinellen Beatmung vor der Entwicklung eines ARDS, Rechtsherzversagen, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$, Alkoholismus (Atabai et al. 2002).

Unter der Vielzahl der die Prognose negativ beeinflussenden Faktoren scheinen die Immunsuppression, extrapulmonales Organversagen und eine Sepsis von größter Bedeutung zu sein (Brun-Buisson et al. 2004). Agarwal et al. fanden zwar, dass Patienten mit ARDS extrapulmonaler Ursache schwerer erkrankt waren als Patienten mit ARDS pulmonaler Ursache. Die Mortalität dieser beiden Gruppen aber war mit jeweils etwa 50 % nicht signifikant unterschiedlich (Agarwal et al. 2006).

An anderer Stelle wird die Mortalität des ARDS zwischen 38 % und 69 % angegeben (Mäurer et al. 1998), die „American European Consensus Conference“ beschreibt die Mortalität zwischen 10 % und 90 % (Bernard et al. 1994). Meduri et al. beziffern die Mortalität mit generell über 50 %; bei Patienten, die ihren Gasaustausch sieben Tage nach Beginn des ARDS nicht verbessern können, mit 80 % (Meduri et al. 1998).

Fallvorstellungen

Um einen Einblick in die klinische Situation zu geben, in der die Entscheidung zur offenen Biopsie getroffen wurde, sollen an dieser Stelle drei Fallvorstellungen aus der vorliegenden Studie beschrieben werden.

1. Fall

Die 57-jährige Patientin wurde in der respiratorischen Insuffizienz mit einer O₂-Sättigung von 66 % bei 15 l O₂-Insufflation von der pulmologischen Station übernommen, wo sie unter dem Verdacht auf eine atypische Pneumonie behandelt worden war. Unter nicht-invasiver Beatmung konnte die Patientin zunächst respiratorisch stabilisiert werden. In der Folge entwickelte sie ausgeprägte systemische Entzündungszeichen, radiologisch zeigten sich vor allem linksseitige pulmonale Infiltrate. In der BAL konnte *Staphylococcus aureus* identifiziert werden, die Bronchoskopie zeigte einen unauffälligen Befund. Drei Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation wurde die Patientin wegen zunehmender respiratorischer Erschöpfung und dem klinischen Bild eines ARDS intubationspflichtig. Der PaO₂ / FiO₂-Wert betrug 129 mmHg bei einem PEEP von 10 cmH₂O. Das Thorax-Röntgen-Bild zeigte beidseits ubiquitär streifig-retikuläre Verschattungen, das Thorax-CT ausgedehnte atypische Infiltrate beidseits, unscharf herdförmig konfluierend. Das CRP lag bei 259 mg/l, das Interleukin-6 bei 108 ng/l. Die Temperatur betrug 39 °C, der Blutdruck 100 zu 70 mmHg. Bei klinischem Verdacht auf eine Lungenfibrose unklarer Genese als Grunderkrankung wurde drei Tage später eine offene Lungenbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt. In der Histologie zeigte sich eine interstitielle Lungenerkrankung mit septaler und subpleuraler Fibrose, die der Pathologie als desquamative interstitielle Pneumonie (DIP) diagnostizierte. Unter einer Steroidtherapie bildeten sich die Infiltrate zurück. Postoperativ war die Patientin mit zwei Bülau-Drainagen versorgt worden. Es entwickelte sich als Komplikation ein ausgeprägtes Hautemphysem, welches langsam rückläufig war. Die letzte Bülau-Drainage konnte 24 Tage postoperativ gezogen werden. Nach der Entwöhnung von der Beatmung konnte die Patientin nach insgesamt 35 Tagen intensivmedizinischer Behandlung auf die pulmologische Station zurückverlegt werden.

2. Fall

Die Aufnahme der 52-jährigen Patientin auf die Intensivstation erfolgte wegen respiratorischer Verschlechterung und des Verdachtes auf eine atypische Pneumonie von der Abteilung für Knochenmarkstransplantation, wo sie wegen einer seit 16 Monaten bekannten chronisch-myeloischen Leukämie behandelt wurde. Die Knochenmarkstransplantation war vor 10 Monaten durchgeführt worden, zwischenzeitlich konnte die Patientin entlassen werden, musste aber wegen einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes wieder stationär aufgenommen werden. Noch am Aufnahmetag auf die Intensivstation wurde die Patientin intubationspflichtig. Die Thrombozyten waren auf 53 Mrd./l gefallen. In der bronchoalveolären Lavage wurde die Verdachtsdiagnose einer *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie bestätigt, die bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit zeigte das Bild einer alveolären Hämorrhagie. Die respiratorische Situation verbesserte sich nur zögerlich unter einer adäquaten antibiotischen Therapie. Im weiteren Verlauf kam es zu einer kontinuierlichen Verschlechterung des Gasaustausches, obwohl Zysten von *Pneumocystis jirovecii* in einer Kontroll-BAL nicht mehr nachzuweisen waren. Stattdessen ergab die BAL einen positiven Nachweis des Cytomegalievirus (CMV), welches mit Ganciclovir behandelt wurde. Die Situation zeigte trotzdem keine Verbesserung, die Patientin erfüllte die Kriterien des ARDS. Am 26. Tag nach der Aufnahme erfolgte unter dem Verdacht auf eine Graft versus Host-Erkrankung (GvHD) der Lunge eine komplikationslose offene Lungenbiopsie. Die Histologie erbrachte eine interalveoläre Fibrose mit obliterierender Bronchiolitis im Sinne einer BOOP-Reaktion (Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie) und nicht das Bild einer abgelaufenen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Auch die histomorphologische Untersuchung auf CMV blieb negativ, ebenso wie die Untersuchung auf CMV-Antigen. Am ehesten hielt der Pathologe eine Graft versus Host-Erkrankung als Ursache der BOOP für möglich. Trotz maximaler intensivmedizinischer Therapie verstarb die Patientin fünf Tage nach der Biopsie an respiratorischem Versagen.

3. Fall

Der 36-jährige Patient wurde aus einer anderen Klinik mit dem Bild eines septischen Schocks bei atypischer Pneumonie bereits intubiert und beatmet übernommen. Anamnestisch waren ein Asthma bronchiale, ein Morbus Crohn (seit dem 17. Lebensjahr) mit Zustand nach Panzytopenie unter Infliximab-Therapie und eine einen Monat zurückliegende Cholezystektomie bei Verdacht auf eine Cholezystitis als Ursache des zu diesem Zeitpunkt schon bestehenden hohen Fiebers bekannt. Im CT zeigte sich das Bild einer beidseitigen atypischen Pneumonie. Die breite antibiotische Behandlung wurde nach einem positiven Candida-Befund in der BAL um Diflucan ergänzt. Insgesamt wurde der Patient viermal bronchoskopiert, ohne dass sich ein wegweisender mikrobiologischer Befund ergab. Eine transbronchiale Biopsie zeigte ein stecknadelgroßes Partikelchen Bronchusschleimhaut. Insgesamt verschlechterte sich der Patient sowohl klinisch, laborchemisch als auch radiologisch. Im Röntgen stellten sich die Lungen mit fleckig-konfluierenden Verschattungen beider Lungenflügel dar.

Sieben Tage nach Aufnahme wurde die offene Lungenbiopsie durchgeführt. Sie erbrachte den Nachweis epitheloidzelliger Granulome, die als Lungenbeteiligung des M. Crohn zu werten waren. Als Komplikation des Eingriffes entwickelte der Patient einen Pneumothorax mit der Notwendigkeit zu einer weiteren Bülow-Drainage. Die nachfolgende hochdosierte Steroidtherapie brachte schnelle Besserung, das Fieber und die Infiltrate waren rückläufig. Sieben Tage nach der Biopsie konnte der Patient von der Beatmung genommen werden und wurde voll mobilisiert. Fünf Tage später konnte der Patient rückverlegt werden.

Zusammenfassung

Der akute Lungenschaden (ALI / ARDS) ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, dem trotz seines uniformen klinischen Erscheinungsbildes eine Vielzahl an unterschiedlichsten Ursachen zu Grunde liegen kann. Die Lunge kann ihre Funktionen wegen vielfältiger Störungen nicht mehr erfüllen, die Patienten benötigen eine intensive Therapie inklusive einer invasiven Beatmung. Trotz der weiten Verbreitung dieses massiven gesundheitlichen Problems beträgt die Mortalität in Abhängigkeit von Ursache und Begleiterkrankungen bis zu 90 %.

Fragestellung

Das Auftreten eines akuten respiratorischen Versagens in Verbindung mit radiologisch nachweisbaren Infiltraten unbekanntem Ursprungs stellt eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Die Nützlichkeit der offenen Lungenbiopsie bei mechanisch beatmeten Patienten mit respiratorischem Versagen ist wegen einer unter Umständen fehlenden therapeutischen Konsequenz und der mit dem Eingriff verbundenen Morbidität und Mortalität immer wieder in Frage gestellt worden.

Dabei ist eine korrekte Diagnose der zugrunde liegenden Pathologie absolut notwendig, um das richtige therapeutische Vorgehen zu wählen und unnötige oder den Patienten sogar schädigende Therapien zu vermeiden. Es existieren bisher keine präzisen Leitlinien, wann eine offene Lungenbiopsie bei mechanisch beatmeten Patienten durchgeführt werden kann oder soll.

In dieser Studie sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- a) Kann die offene Lungenbiopsie bei schwerkranken Patienten mit akutem, beatmungspflichtigem respiratorischem Versagen mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden?
- b) Ist die Probenentnahme im Patientenbett anstelle des OP mit einem höheren perioperativen Risiko verbunden?
- c) Führt die offene Lungenbiopsie bei denjenigen Patienten zu einer definitiven Diagnose, die vorher eine komplette standardisierte Diagnostik inklusive der Bronchoskopie und bronchoalveolärer Lavage (BAL) durchlaufen haben, ohne eine wegweisende Diagnose zu erlangen?

Material und Methoden

Datenerfassung

Retrospektiv untersucht wurden alle erwachsenen Patienten der Medizinischen Intensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aus einem Zeitraum von sieben Jahren (1997 bis 2004). Die Intensivstation verfügt über 12 Betten. Es werden internistische Notfälle aus der Notaufnahme beziehungsweise dem Notarztwagen, aus der Klinik sowie auch postoperative Patienten betreut. In dem untersuchten Zeitraum wurden etwa 1300 Patienten pro Jahr auf der Intensivstation behandelt. Im Durchschnitt wurden 89 diagnostische Bronchoskopien pro Jahr durchgeführt.

Mittels der Suchwörter „Thorakotomie“ und „offene Lungenbiopsie“ wurde der Zentralcomputer durchsucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die auf Grund eines respiratorischen Versagens maschinell beatmet werden mussten, und die einer offenen Lungenbiopsie im OP oder im Intensivbett unterzogen wurden. Dabei war entscheidend, dass die Patienten bereits vor der offenen Lungenbiopsie maschinell beatmet werden mussten. Außerdem durfte die Thorakotomie nicht im Rahmen eines anderen chirurgischen Eingriffs geschehen sein. Es war nicht erforderlich, dass die Patienten zum Zeitpunkt der offenen Lungenbiopsie die Definition eines ARDS erfüllten. Sie mussten lediglich während des Aufenthaltes die Kriterien für ein ALI oder ARDS erfüllen.

Aus den Krankenakten wurden Informationen zu folgenden Punkten gesammelt:

Demographische Daten (Geschlecht, Alter), Schwere der Lungenerkrankung vor der Biopsie, bestimmt durch den Lung-Injury-Score (nach Murray et al. 1988) und Ausmaß der Beteiligung anderer Organsysteme, ermittelt durch den SOFA-Score (nach Vincent et al. 1996). Weiterhin wurden die Länge des Krankenhausaufenthaltes und des Aufenthaltes auf der Intensivstation vor der Biopsie bestimmt, das diagnostische Vorgehen und die präoperative Behandlung, die mit der offenen Lungenbiopsie assoziierten Komplikationen, die histologischen und mikrobiologischen Ergebnisse, Konsequenzen der Lungenbiopsie bezüglich Änderungen der Therapie wie beispielsweise Umstellung oder Intensivierung der Medikation und das Gesamtergebnis, welches als postoperative Beatmungsdauer und Länge des postoperativen Aufenthaltes auf der Intensivstation beziehungsweise im Krankenhaus und als Überleben des Patienten erfasst wurde.

Scoresysteme

Lung-Injury-Score

Vier Parameter fließen in ihn ein: die arterielle Hypoxämie ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$), die Höhe des am Respirator eingestellten positiven endexpiratorischen Atemwegsdruckes (PEEP), die Lungencompliance und das Verteilungsmuster eventuell vorhandener Infiltrate im Röntgenthoraxbild (siehe Tabelle 3). Der Lung-Injury-Score vermag Patienten mit schwerem Lungenschaden ($\text{LIS} > 2,5$) von solchen mit leichtem ($\text{LIS} \leq 2,5; \geq 0,1$) zu unterscheiden (Murray et al. 1988).

Der Wert wird ermittelt, indem die Summe aller Komponenten addiert und durch die Anzahl der Komponenten geteilt wird. Da die Lungencompliance bei den untersuchten Patienten nicht dokumentiert war, wurde der Score folglich mit drei Komponenten ermittelt.

	0	1	2	3	4
Röntgen	keine alveoläre Konsolidierung	alveoläre Konsolidierung auf einem Quadranten	alveoläre Konsolidierung auf zwei Quadranten	alveoläre Konsolidierung auf drei Quadranten	alveoläre Konsolidierung auf vier Quadranten
$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ [mmHg]	> 299	225-299	175-224	100-174	< 100
PEEP [mmHg]	< 6	6-8	9-11	12-14	> 14
Compliance [ml/cm H_2O]	> 79	60-79	40-59	20-39	< 20

Tabelle 3: Lung-Injury-Score: Methodik

Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA-Score)

Verwendet wurde der von der „European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)“ entwickelte SOFA-Score (Vincent et al. 1996) (siehe Tabelle 4). Der SOFA-Score liefert keine Vorhersagewerte im Hinblick auf den zu erwartenden Verlauf, sondern er beschreibt die aktuelle Funktion oder das Versagen eines Organsystems. Dabei können Werte für jedes der sechs evaluierten Organsysteme einzeln ermittelt werden. Hierbei wird die Skala von 0 (normal) bis 4 (schwere Funktionsstörung) angewendet, auch bei Patienten ohne Sepsis.

		Punkte			
Organ	Parameter	1	2	3	4
Lunge	PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
Niere	Kreatinin [mg/dl] oder Ausfuhr [ml/Tag]	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 < 500	≥ 5,0 < 200
Leber	Bilirubin [mg/dl]	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12,0
Herz- Kreislauf	Blutdruck [mmHg] und Katecholamine [µg/kg·min]	MAD < 70	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1
Blut	Thrombozyten [1000/mm ³]	< 150	< 100	< 50	< 20
ZNS	Glasgow Coma Scale	14-13	12-10	9-6	< 6

Tabelle 4: SOFA-Score: Methodik

MAD: mittlerer arterieller Druck

Zur Festlegung des erreichten Gesamtwertes werden die jeweiligen Punktzahlen addiert. Ein Organversagen wird ab einem Wert ≥ 3 für das jeweilige Organ angenommen. Das addierte Gesamtergebnis wird auch „Maximum-SOFA-Score“ genannt (Moreno et al. 1999).

Die beiden Scores wurden jeweils für den Tag der Biopsie mittels der präoperativen Werte erhoben.

Präoperative Diagnostik

Labordiagnostik

Bei allen untersuchten Patienten ist vor der offenen Lungenbiopsie wiederholt eine umfangreiche Labordiagnostik durchgeführt worden. Ausgewertet wurden folgende Laborparameter, entnommen jeweils um 8:00 Uhr am Operationstag und kurz nach der offenen Lungenbiopsie:

Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten, Natrium, Kalium, Glucose, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin, C-reaktives Protein.

Zusätzlich wurden routinemäßig serologische Untersuchungen auf das Cytomegalievirus-Antigen, Legionellen, Mycoplasmen, Interleukin-6 und Procalcitonin (seit 2001) durchgeführt. Interleukin-6 wurde mit Hilfe des „IMMULITE 1000 IL-6 Festphasen-Assay“ bestimmt. Den Referenzbereich gibt das Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf mit ≤ 15 pg/ml an.

Die Bestimmung des Procalcitonins erfolgte mit dem „LIAISON BRAHMS PCT-Test“ (Referenzwert $\leq 0,5$ ng/ml). Weitere serologische Untersuchungen wurden in Abhängigkeit von der klinischen Situation des Patienten unternommen (Herpes simplex-Virus, Varizella zoster-Virus, Candida albicans). Außerdem wurde das Legionella-Antigen im Urin bestimmt.

Komplettiert wurde die labormedizinische Diagnostik durch die sowohl prä- als auch postoperativ mehrmals durchgeführten Blutgasanalysen (PaO₂, PaCO₂, pH-Wert, Bikarbonat).

Außerdem wurden Blutdruck inklusive Katecholamindosis, Puls, zentraler Venendruck, Temperatur und Flüssigkeitsbilanz erfasst.

Radiologische Untersuchungen

Es wurden jeweils die Thorax-Röntgen-Aufnahmen des Aufnahmetages und die zum letzten Zeitpunkt vor der Biopsie verfügbaren Bilder ausgewertet. Dabei wurden die Verschattungen eingeteilt in diffus oder fokal, ein- oder beidseitig und nach der Anzahl der betroffenen Quadranten. Außerdem wurden die Befunde der letzten präoperativen Thorax-CT-Aufnahme ausgewertet. Der größte Teil der Thorax-CT-Aufnahmen wurde mit dem „Somatom Volume Zoom CT“ (Siemens) durchgeführt, einem 4-Zeilen Spiral-CT. Ein kleinerer Teil der Aufnahmen wurde mit dem CT „MX 8000 IDT“ (Philipps) angefertigt, einem 16-Zeilen Spiral-CT. Die Untersuchung wurde in Abhängigkeit von der Fragestellung mit Kontrastmittel durchgeführt, regelhaft beispielsweise bei der Frage nach einer Lungenembolie oder zur Tumordiagnostik.

Bronchoskopie

Alle Patienten sind vor Durchführung der offenen Lungenbiopsie mindestens einmal diagnostisch bronchoskopiert worden.

Für die flexible Bronchoskopie wurde das Bronchoskop „Olympus P40“ mit einem Durchmesser von 4,9 mm und einem Arbeitskanal von 2,0 mm für die bronchoalveoläre Lavage verwendet. Die Bronchoskopie erfolgte über den liegenden endotrachealen Tubus mittels eines Adapters oder über das Tracheostoma ohne Unterbrechung der Beatmung. Die Lungenspiegelung wurde vom diensthabenden Intensivmediziner oder Pulmologen auf der Intensivstation durchgeführt. Allerdings wurden bei einigen Patienten Bronchoskopien auch schon vor dem Intensivaufenthalt durchgeführt. Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) wurde entsprechend der Lokalbefunde aus CT- oder Thorax-Röntgenbildern gewonnen. Bei diffusen Infiltrationen wurden die nach ventral abgehenden Segmente bevorzugt (Mittellappen, Lingula). Über den Arbeitskanal wurde etwa 25 °C warme, 0,9 %ige NaCl-Lösung in Portionen zu 20 ml, insgesamt maximal acht Portionen (160 ml) verabreicht. Aspiriert wurde mittels sogreduzierter Absaugung (Sog 20 cmH₂O) oder durch manuelle Aspiration in die Instillationsspritze. Die ersten 20 ml wurden verworfen, die folgenden Aspirate gesammelt. Es wurde ein Aspiratvolumen von wenigstens 50 ml angestrebt.

Die obligate mikrobiologische Diagnostik der BAL geschah umgehend. Sie umfasste Folgendes:

1. Gramfärbung,
2. Färbung nach Giemsa / Pappenheim zur Beurteilung von Makrophagen, Flimmerepithelien und Leukozyten,
3. Calcoflour white oder Äquivalent zur Beurteilung von Pilzen und *Pneumocystis jirovecii*,
4. direkter Immunfluoreszenztest auf *Pneumocystis jirovecii*,
5. direkter Immunfluoreszenztest auf Legionellen,
6. Ziehl-Neelsen / Auramin auf säurefeste Stäbchen.

Als Kulturmedien wurden verwendet: Blut, McConkey-Agar, Sabouraud / Kimmig oder Äquivalent (Pilzanlage), Legionella-BCYE α oder Äquivalent (Legionellen) und Löwenstein-Jensen oder Äquivalent (Mykobakterien).

Weiterhin kam zur fakultativen Diagnostik in Frage:

1. direkter Immunfluoreszenztest auf *Chlamydia pneumoniae*,
2. Kultur auf *Chlamydia pneumoniae*,
3. Legionella-PCR (Polymerase Ketten-Reaktion),
4. Nachweis von Influenza-, Parainfluenzaviren und Adenoviren mittels PCR,
5. Nachweis von Herpes simplex- (HSV) und Varizella zoster-Virus (VZV) durch Anzucht oder Antigennachweis,
6. Cytomegalievirus-Antigen oder –Antikörper (ELISA),
7. HSV (ELISA),
8. VZV (ELISA)
9. Aspergillus-PCR.

Definitionen

Neutropenie:

absolute Anzahl der Neutrophilen < 1000 Zellen pro Mikroliter.

Thrombopenie:

Anzahl der Thrombozyten < 50 000 Plättchen pro Mikroliter.

Immunsuppression:

1. Einnahme von Chemotherapeutika während der letzten 60 Tage vor der Biopsie,
2. positive HIV-Serologie oder die Diagnose AIDS,
3. Einnahme von Steroiden in einer Dosis äquivalent zu ≥ 10 mg Prednisolon mindestens während der letzten sieben Tage vor der Biopsie,
4. Einnahme immunsuppressiver Medikamente,
5. Patienten nach Organtransplantation,
6. Neutropenie gemäß oben genannter Definition.

Spezifische Diagnose:

Als spezifische Diagnose wurden Malignität, Infektion und ein inflammatorisches Geschehen, welches ausreichend gut für eine zufrieden stellende Behandlung definiert ist, gewertet.

Erkrankungen entzündlicher Ursache, die als spezifisch eingeordnet wurden, sind die Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP), medikamentös-toxisch induzierte Entzündungen und granulomatöse Entzündungen.

Unspezifische Diagnose:

Der akute diffuse Lungenschaden / diffuse alveolar damage (DAD), eine interstitielle Fibrose oder interstitielle Pneumonie ohne einen Hinweis auf medikamentös-toxische Einwirkungen und eine chronische Pneumonie ohne Erregernachweis galten als unspezifische Diagnose.

Schwere Komplikationen:

1. Tod des Patienten in unmittelbarem Zusammenhang mit der offenen Lungenbiopsie,
2. ein signifikanter Blutverlust mit der Notwendigkeit zur Reoperation und / oder Transfusion,
3. die Notwendigkeit zur Reoperation aus beliebigem Grund.

Leichte Komplikationen:

1. persistierendes Luftleck mit einer verlängerten Drainagedauer über sieben Tage,
2. Notwendigkeit einer erst postoperativ eingeführten Thoraxdrainage,
3. Verschlechterung der Oxygenierung, definiert als Absinken des Quotienten $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 30 \text{ mmHg}$,
4. eine signifikante Hypotonie mit der Notwendigkeit des Einsatzes oder der Dosissteigerung von Katecholaminen,
5. eine signifikante Wundinfektion.

Therapieänderung:

1. das Einsetzen oder das Anpassen einer medikamentösen Therapie mit Antibiotika, mit Steroiden, mit Immunsuppressiva oder mit Antikoagulantien,
2. die Entscheidung zur Vorstellung des Patienten zur (Herz-) Lungen-Transplantation,
3. Limitierung der therapeutischen Maßnahmen.

Offene Lungenbiopsie

Entscheidung zur offenen Lungenbiopsie

Anlass für eine offene Lungenbiopsie war ein persistierendes respiratorisches Versagen unklarer Genese trotz umfangreicher Diagnostik inklusive mindestens einer Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und erfolgloser kalkulierter Therapie mit Antibiotika, gegebenenfalls Antimykotika, Steroiden und Virustatika. Bei einem drohenden Organversagen war die exakte Diagnosestellung im Hinblick auf eine effektive Therapie die einzige verbleibende Möglichkeit, den Progress zu stoppen und ursächlich tätig werden zu können. Die Entscheidung zur offenen Lungenbiopsie fiel stets in enger Absprache zwischen Ärzten der Intensivstation und Thoraxchirurgen.

Die Entscheidung, ob die Biopsieentnahme auf der Intensivstation oder im Operationssaal erfolgen sollte, wurde gemeinsam von Ärzten der Intensivstation und von Thoraxchirurgen getroffen. Die Gründe für die Wahl des jeweiligen Operationsortes sind nicht dokumentiert und außerdem nicht standardisiert. In der vorliegenden Studie waren die Gründe für die Durchführung der offenen Lungenbiopsie im Intensivbett beispielsweise die fehlende Transportfähigkeit des Patienten, die zunehmende Sicherheit der Methode oder die mangelnde OP-Kapazität.

Durchführung der offenen Lungenbiopsie

Alle Patienten wurden druckkontrolliert maschinell beatmet, wobei auf der Intensivstation die Beatmungsgeräte EVITA 2 oder EVITA 4 (Dräger, Lübeck, Deutschland) beziehungsweise verschiedene Narkosegeräte im OP verwendet wurden. Der FiO_2 -Wert wurde für die Dauer der Operation auf 1,0 (100 %) angehoben. Der positive endexpiratorische Druck (PEEP) wurde auf dem Niveau vor der Biopsieentnahme belassen. Die Dosis der Analgosedation wurde während der Operation angehoben, Muskelrelaxantien wurden üblicherweise zugeführt, jedoch nicht in allen Fällen. Kein Patient erhielt Nitrooxid. Patienten mit signifikanter Thrombopenie erhielten präoperativ Thrombozytentransfusionen, um auf einen Minimalwert von 50 000 Thrombozyten pro Mikroliter zu kommen.

Die Biopsien wurden von verschiedenen erfahrenen Thoraxchirurgen durchgeführt. Die Operationstechnik war auf der Intensivstation und im OP identisch. Nach der Lagerung des Patienten und der Desinfektion wurde in einer anterolateralen Minithorakotomie die Pleurahöhle eröffnet. Ein Rippenspreizer wurde eingeführt. Gestützt auf die präoperative CT-Aufnahme und durch die genaue intraoperative Inspektion der Lungenoberfläche wurde die geeignete Stelle zur Biopsieentnahme im Ober-, Mittel- oder Unterlappen gewählt. Die Gewebeentnahme erfolgte gezielt aus dem Herd und wurde so gestaltet, dass sie auch angrenzendes, gesundes Lungengewebe enthielt. Mit Hilfe eines automatischen Klammergerätes (GIA 55 AutoSuture, Tönisvors, Deutschland) wurde eine wenigstens 1x1x1 cm große Biopsie gewonnen. Die Proben wurden geteilt, ein Teil wurde der mikrobiologischen und der andere Teil der pathologischen Untersuchung zugeführt.

Die Anzahl der eingebrachten Bülau-Drainagen (0-2) wurde von dem ausführenden Chirurgen bestimmt. Die durchschnittliche Dauer der Operation betrug 30 Minuten.

Nach dem Eingriff wurde bei jedem Patienten zum Ausschluss eines Pneumothorax der Thorax geröntgt. Wenigstens vier arterielle Blutgasanalysen pro Tag (spätestens alle sechs Stunden) wurden bei jedem Patienten durchgeführt. Die Bülau-Drainagen wurden entfernt, sobald sich klinisch kein persistierendes Luftleck und in der Thorax-Röntgenaufnahme nach Abklemmen der Drainage kein Pneumothorax zeigte.

Beschreibung der Aufarbeitung der Biopsien

Fixation

Das entnommene Lungengewebe wurde durch Infiltration mit 4% gepuffertem Formalin fixiert, die optimale Fixationsdauer beträgt 13 Stunden. Es ist durchaus möglich, den Fixationsvorgang im Vakuum vorzunehmen, um die Lunge zu entfalten. Dies ist aber in der Regel ein zu aufwendiges Verfahren. Es wurde deshalb bei den untersuchten Patienten nicht durchgeführt.

Histologische Aufarbeitung

Verwendet wurde ein Messer mit Einmalklinge. Nach der makroskopischen Beschreibung von Pleuraoberfläche und Schnittfläche und der Abtrennung der Klammernaht wurde das Biopsat in etwa 3 mm dicke Scheiben lammelliert.

Das Gewebe wurde anschließend über die aufsteigende Alkoholreihe, Methylbenzoat und Xylol in Paraffin eingebettet, wobei synthetische Paraffine wegen der besseren Schneideeigenschaften verwendet wurden.

Die Färbung erfolgte standardmäßig mit Hämatoxylin-Eosin. Andere Färbemethoden wurden entsprechend der Fragestellung angewendet: Elastika von Gieson und Eisenfärbung bei Fibrosen, Giemsa bei hämatologischen Fragestellungen und bei der Frage nach BOOP, periodic acid-Schiff zur Anfärbung von Mukopolysacchariden und Schleim, Grocott zur Darstellung von Pilzen und Pneumocystis jirovecii sowie Ziehl-Neelsen oder Rhodamin-Auramin bei Verdacht auf Mykobakterien. Bei Bedarf wurden diese Methoden noch ergänzt durch weitere seltenere Färbemethoden und durch Immunhistochemie. Entschieden wurde dieses individuell durch den Pathologen je nach histologischem Befund und / oder der Fragestellung.

Mikrobiologische Aufarbeitung der Biopsie

Die mikrobiologische Aufarbeitung der Biopsie beinhaltet die Färbung nach Gram und Ziehl-Neelsen. Die Proben wurden mittels Kultivierung auf Bakterien, Pilze und Mykobakterien untersucht. In Abhängigkeit von der klinischen Situation wurden zusätzliche Testverfahren angewandt, so zum Beispiel die Immunfluoreszenz, die Polymerase Ketten-Reaktion (PCR), ELISA und Spezialfärbungen.

Statistische Methoden

Die Analyse der Daten wurde mittels EXCEL durchgeführt. Für ungleichmäßig verteilte Daten wurden Mittelwert und Streuweite ermittelt, für normal verteilte Daten Mittelwerte und Standardabweichung.

Ergebnisse

Demographie und Aufnahmediagnosen des Patientenkollektivs

Im Folgenden wird zunächst der absolute Wert beziehungsweise der Mittelwert oder Median und dahinter in Klammern die Prozentzahl oder die Streuweite der untersuchten Daten angegeben.

Insgesamt wurden 33 Patienten mit Thorakotomie / offener Lungenbiopsie in der Patientendatenbank gefunden. Nach genauerer Betrachtung der Patientenakten mussten neun Patienten ausgeschlossen werden, da sie die Kriterien der Studie nicht erfüllten: drei dieser Patienten waren transbronchial biopsiert worden, bei weiteren drei Patienten war eine CT-gesteuerte Lungenbiopsie durchgeführt worden, zwei Patienten waren präoperativ nicht beatmet, bei einem Patienten war die Akte unvollständig.

24 Patienten (11 männliche und 13 weibliche) aus einem Zeitraum von sieben Jahren (September 1997 bis Oktober 2004) wurden untersucht. Pro Jahr wurden etwa zwei bis drei offene Lungenbiopsien durchgeführt. 2000 gab es keinen Eingriff dieser Art, 2003 acht. Das Durchschnittsalter betrug 50 Jahre, der jüngste Patient war 21 Jahre alt, der älteste 69.

Um das Patientenkollektiv differenzierter betrachten zu können, wurden die Patienten sowohl in der Gesamtheit als auch in folgende Gruppen unterteilt betrachtet: Überlebende (n=12) versus Verstorbene (n=12), Immunsupprimierte (n=15) versus Immunkompetente (n=9), Patienten nach Stammzelltransplantation (n=5) versus Patienten ohne Stammzelltransplantation (n=19), Patienten mit ARDS (n=17) versus Patienten mit ALI (n=7), Biopsie auf Station durchgeführt (n=15) versus Biopsie im OP durchgeführt (n=9), Patienten mit spezifischer histologischer Diagnose (n=17) versus Patienten mit unspezifischer Diagnose (n=7).

Tabelle 5 fasst die Patientencharakteristika zusammen:

Pat.	G	Alter	Aufnahmediagnose Intensivstation	Beatmung [Tage]	Organ- versagen	LIS	PaO ₂ / FIO ₂
1	♀	69	Miliartuberkulose	8	1	3,3	132
2	♀	45	Mamma-Carcinom	9	4	3,0	95
3	♂	33	CML / SCT	2	3	0,3	430
4	♂	59	Pneumonie	2	3	2,7	108
5	♀	60	SLE	3	2	2,3	118
6	♂	54	CML / SCT	8	4	1,3	303
7	♂	64	Trauma	14	1	3,3	100
8	♀	52	Mamma-Carcinom	3	3	2,0	215
9	♂	52	MDS / SCT	4	4	2,7	185
10	♀	60	Polytrauma	13	2	3,3	152
11	♀	56	Lungenfibrose	3	1	3,3	129
12	♀	51	Pneumonie	12	1	3,0	108
13	♀	41	ALL	15	1	3,0	158
14	♂	66	M. Hodgkin	16	1	3,0	144
15	♀	50	Pankreasresektion	5	2	3,3	146
16	♂	48	AML	15	3	2,3	226
17	♂	34	Pneumonie, AIDS	10	3	3,0	130
18	♀	52	CML / SCT	25	2	3,3	92
19	♀	21	CML / SCT	7	2	2,3	108
20	♂	53	akuter MI	76	1	2,3	298
21	♂	62	Sepsis bei Diabetes	46	1	1,7	327
22	♀	54	SLE	5	3	3,7	208
23	♂	35	M. Crohn	14	3	1,7	447
24	♀	26	M. Crohn	16	2	3,0	101

Tabelle 5: Patientencharakteristik (n = 24)

ALL: akute lymphatische Leukämie; AML: akute myeloische Leukämie; CML: chronisch myeloische Leukämie; G: Geschlecht; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MI: Myokardinfarkt; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; Pat.: Patient; SCT: Stammzelltransplantation; SLE: systemischer Lupus erythematodes

Alle Patienten waren bereits im Median 9,5 Tage (minimal 2, maximal 76) vor der offenen Lungenbiopsie maschinell beatmet worden. Der Beatmungszugang erfolgte dabei zu jeweils 50 % über einen oralen Tubus oder über ein Tracheostoma. Im Median betrug die Dauer des Krankenhausaufenthaltes vor der Entnahme der Biopsie 26,5 Tage (min. 3, max. 190), davon 8,5 Tage auf der Intensivstation (min. 3, max. 76).

Alle Patienten wurden vor der offenen Lungenbiopsie mit einer kalkulierten oder anhand vorliegender Befunde ausgerichteten Antibiotikatherapie behandelt. Die Antibiotikatherapie wurde im Median bereits seit 18 Tagen (min. 3, max. 120) präoperativ durchgeführt. 17 Patienten (71 %) erhielten bereits vor dem Eingriff Katecholamine.

Lung-Injury-Score und SOFA-Score

Der Durchschnittswert für den (Maximum-) SOFA-Score bei n=24 ergab 7,42 (min. 3, max. 15).

Bei Erreichen von ≥ 3 Punkten wurde das zugehörige Organsystem als nicht mehr funktionstüchtig gewertet (Organversagen).

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Anzahl der Organversagen und die damit verbundene Mortalität.

Anzahl Organversagen	Patienten	verstorben
1 Organversagen	12 (50 %)	5 (45 %)
2 Organversagen	9 (37,5 %)	5 (56 %)
3 Organversagen	2 (8 %)	1 (50 %)
4 Organversagen	1 (4 %)	1 (100 %)

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Anzahl der versagenden Organe und Mortalität (n = 24)

Der Maximum-SOFA-Score betrug bei:

1. Überlebenden:.....6,9 (min. 3, max. 10),
2. Verstorbenen:.....7,9 (min. 3, max. 15),
3. Immunsupprimierten:.....8,2 (min.3, max. 15),
4. Immunkompetenten:.....6,1 (min. 3, max. 9),
5. im OP biopsierte Patienten:.....6,6 (min. 3, max. 12),
6. auf Station biopsierte Patienten:.....7,9 (min. 3, max. 15).

Tabelle 7: SOFA-Score: Ergebnis

Der SOFA-Score wies durchschnittlich die höchsten Werte bei immunsupprimierten Patienten, bei auf Station biopsierten Patienten und bei verstorbenen Patienten auf.

Der Lung-Injury-Score (LIS) betrug durchschnittlich 2,64 (min. 0,33, max. 3,67). Einen schweren Lungenschaden gemäß Lung-Injury-Score hatten insgesamt 15 (62,5 %) Patienten. Neun Patienten hatten gemäß Lung-Injury-Score einen leichten Lungenschaden (37,5 %). Der Lung-Injury-Score betrug bei:

1. Überlebenden:.....2,5 (min. 0,33; max. 3,37),
2. Verstorbenen:.....3,36 (min. 1,33, max. 10),
3. Immunsupprimierten:.....2,9 (min. 0,33, max. 10),
4. Immunkompetenten:.....2,9 (min. 1,67, max. 3,33),
5. im OP biopsierte Patienten:.....2,3 (min. 0,33, max. 3,33),
6. auf Station biopsierte Patienten:.....3,3 (min. 1,67, max. 10).

Tabelle 8: Lung-Injury-Score: Ergebnis

Es ist gut zu erkennen, dass die verstorbenen und die auf Station biopsierten Patienten den höchsten LIS-Wert aufwiesen. Zwischen immunsupprimierten und immunkompetenten Patienten unterscheidet sich der Wert durchschnittlich nicht.

Präoperative Diagnostik

Labordiagnostik

Bei fünf Patienten (21 %) bestand eine Thrombopenie (< 50 000 / Mikroliter) und bei einem immunsupprimierten Patienten (4%) eine Leukopenie (< 1000 Zellen / Mikroliter).

Das CRP war im Median auf 152 mg/l (min. 10; max. 404) erhöht (normal bis 5 mg/l). Procalcitonin (PCT) wurde bei 16 Patienten (67%) bestimmt. Der Median lag bei 0,5 ng/ml (min. 0; max. 13).

Das Interleukin-6 (IL-6) lag in der untersuchten Patientengruppe im Median bei 142,5 pg/ml (min. 13; max. 7590), bei den Überlebenden 123 pg/ml (min. 14; max. 687), bei den Verstorbenen 186 pg/ml (min. 13; max. 7590).

Radiologische Untersuchungen

Beim Röntgen-Thorax ergaben sich folgende Befunde: 92 % (22) wiesen die Kombination aus vier betroffenen Quadranten, beidseitigen Infiltraten und diffusem Verteilungsmuster auf. Nur ein Patient (4 %) zeigte einen betroffenen Quadranten. Bei einem weiteren Patienten waren zwei Quadranten mit einem diffusem Verteilungsmuster betroffen (je ein Quadrant pro Lungenflügel).

Neun Patienten (37,5 %) stellten sich im Thorax-Röntgenbild als progredient dar, 13 (54 %) als unverändert und zwei (8 %) als rückläufig.

Bei 22 Patienten (92 %) wurde vor der Biopsie ein Thorax-CT durchgeführt. Bei den beiden Patienten ohne CT-Untersuchung war der Transport in die Radiologie als zu risikoreich gewertet worden. Die mittlere Dauer zwischen CT und Biopsie betrug 6,1 Tage (min. 1, max. 29).

Bronchoskopie

Zeitpunkt der Bronchoskopie

Vor der Thorakotomie wurde jeder Patient durchschnittlich 2,67-mal (min. einmal, max. sechsmal) bronchoskopiert. Hierbei wurde in jedem Fall eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt. Insgesamt wurden 64 Bronchoskopien präoperativ durchgeführt. Es vergingen von der letzten Bronchoskopie bis zur Biopsie durchschnittlich 4,8 Tage (min. 0, max. 39).

Makroskopischer Bronchoskopiebefund

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Befunde der Bronchoskopien.

Befund	Häufigkeit
Bronchitis	49 mal (76,6 %)
Normalbefund	15 mal (23,4 %)
Sekretretention	10 mal (15,6 %)
alveoläre Hämorrhagie	8 mal (12,5 %)
Blutung	2 mal (3 %)

Tabelle 9: Makroskopische Bronchoskopiebefunde (n = 64): Ergebnis

Bronchoalveoläre Lavage

Die in der bronchoalveolären Lavage gefundenen Erreger verteilen sich wie folgt:
Die Zytologie brachte bei 11 Patienten (46 %) einen spezifischen Befund. Von diesen 11 Patienten waren bei fünf (45 %) Einschlusskörperchen als Hinweis auf eine virale Erkrankung nachweisbar, davon wurde nur in einem Fall explizit das Cytomegalievirus zytologisch verdächtigt. Bei einem weiteren Patienten konnte CMV-DNA in der BAL nachgewiesen werden. Weitere fünf Patienten (45 %) zeigten Pilze, ein Patient (9 %)

Bakterien, und bei einem anderen Patienten ergab sich der dringende Verdacht auf Tumorzellen (ein Patient mit Viren und Bakterien gleichermaßen).

Die Mikrobiologie zeigte bei neun Patienten (37,5 %) kein Ergebnis. Bei den positiven Ergebnissen bestimmten bei 10 Patienten (67 %) die Bakterien das Bild, gefolgt von acht Patienten (53 %) mit *Candida albicans* und einem (7 %) mit *Pneumocystis jirovecii* (drei Patienten mit *Candida albicans* und Bakterien gleichermaßen). Folgende Bakterien wurden nachgewiesen:

Fünf Patienten (50 %) mit Koagulase-negativen Staphylokokken, zwei (20 %) mit *Staphylokokkus aureus*, weitere zwei mit Enterokokken und je ein Patient (10 %) mit Koagulase-positiven Kokken und *Streptokokkus pneumoniae*.

Transbronchiale Biopsie

Vier Patienten (17 %) wurden während der Bronchoskopie transbronchial wenigstens einmal biopsiert, insgesamt wurde siebenmal transbronchial biopsiert, ohne dass dadurch eine Diagnose gesichert werden konnte. Bei Patientin 1 entstand der Verdacht auf ein Karzinom, es konnte histologisch aber kein Nachweis erfolgen, in der darauf folgenden chirurgischen Biopsie wurde ein Adenokarzinom festgestellt. Patient 3 zeigte einen diffusen Alveolarschaden (DAD), die offene Lungenbiopsie zeigte ein unspezifisches Bild, in der ein DAD ebenfalls beschrieben wurde, allerdings war die interstitielle Fibrose vordergründig. Die unspezifische Diagnose der transbronchialen Biopsie wurde also durch die offene Lungenbiopsie bestätigt. Die Biopsie von Patient 23 förderte lediglich Bronchusschleimhaut zu Tage, in der offenen Biopsie zeigte sich eine Lungenbeteiligung bei M. Crohn. Bei Patient 24 war bei gering fibrosiertem Parenchym kein Erreger nachweisbar, die offene Lungenbiopsie sicherte histologisch eine BOOP-Reaktion. Zwischen der letzten transbronchialen Biopsie und der offenen Lungenbiopsie vergingen durchschnittlich 9,5 Tage (min. 2, max. 21).

Offene Lungenbiopsie

Ort der offenen Lungenbiopsie

15 (63 %) Biopsien wurden auf der Station durchgeführt, neun (37 %) Patienten wurden im OP thorakotomiert. Es wurden bei allen Patienten zwei Biopsien entnommen. 11 immunsupprimierte Patienten (73 %) wurden auf der Station biopsiert.

Beatmungsparameter und Oxygenierung

Die Beatmungsparameter zeigen deutlich, dass in der Mehrheit keine bedeutsame Verschlechterung der Beatmungssituation durch den Eingriff stattgefunden hat (siehe Diagramm 1). FiO_2 wurde durchschnittlich von 57 % auf 64 % gesteigert, der PaO_2 fiel im Mittel um 2 mmHg (von 92 mmHg auf 90 mmHg), der PaCO_2 stieg um 9 mmHg (von 50 mmHg auf 59 mmHg). Der durchschnittliche positive endexpiratorische Druck (PEEP = 9 cmH₂O) sowie der durchschnittliche Spitzenbeatmungsdruck (Peak = 31 cmH₂O) wurden im Durchschnitt nicht verändert.

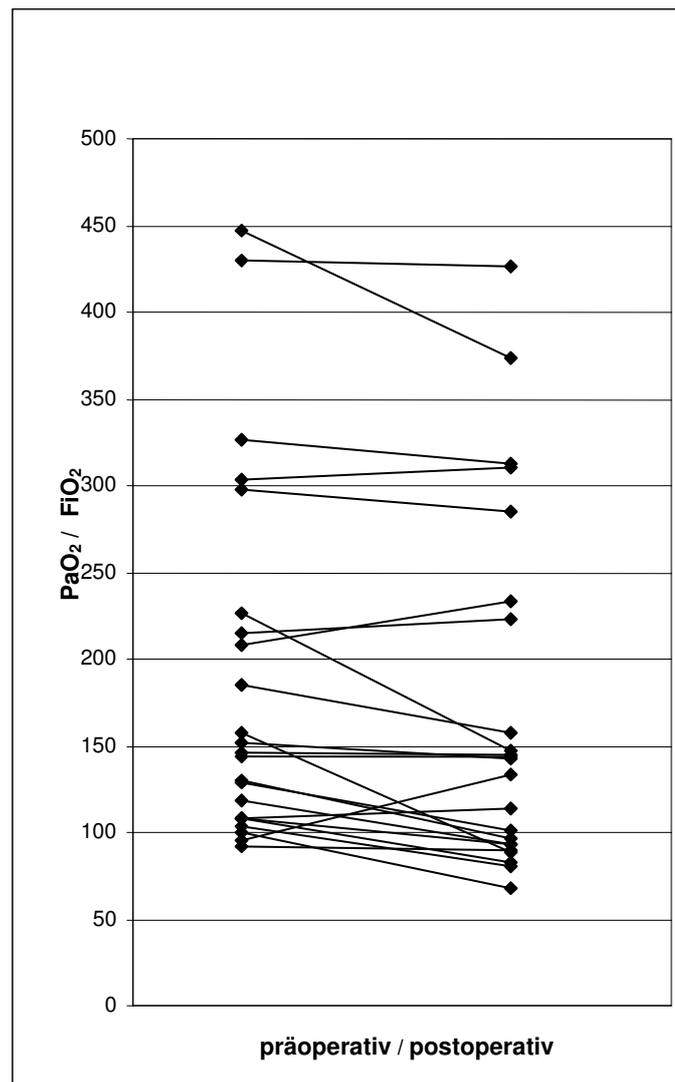


Diagramm 1: Perioperative Änderung des PaO₂ / FiO₂

Der Abfall ist besonders deutlich bei drei Patienten: von 160 auf 90 mmHg, von 230 auf 150 mmHg und von 450 auf 370 mmHg. Bei den übrigen Patienten bewegt sich der Abfall zwischen 10 und 30 mmHg, wobei ein Abfall über 30 mmHg als Hypoxämie bei fünf Patienten gewertet wurde. Zwei von ihnen sind fünf Tage postoperativ und einer sieben Tage postoperativ verstorben.

Wenn man nur die Beatmungssituation betrachtet, wird der insgesamt hohe Anteil eines ALI / ARDS deutlich, der PaO₂ / FiO₂-Wert liegt nur bei vier Patienten (17 %) über 300 mmHg. Diese Patienten erfüllten somit zum Zeitpunkt der Biopsie nicht die formalen ALI-Kriterien. Im präoperativen Verlauf war dies aber bei allen vier Patienten der Fall.

Das Diagramm 2 zeigt die $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ -Werte der verschiedenen Untergruppen jeweils prä- und postoperativ.

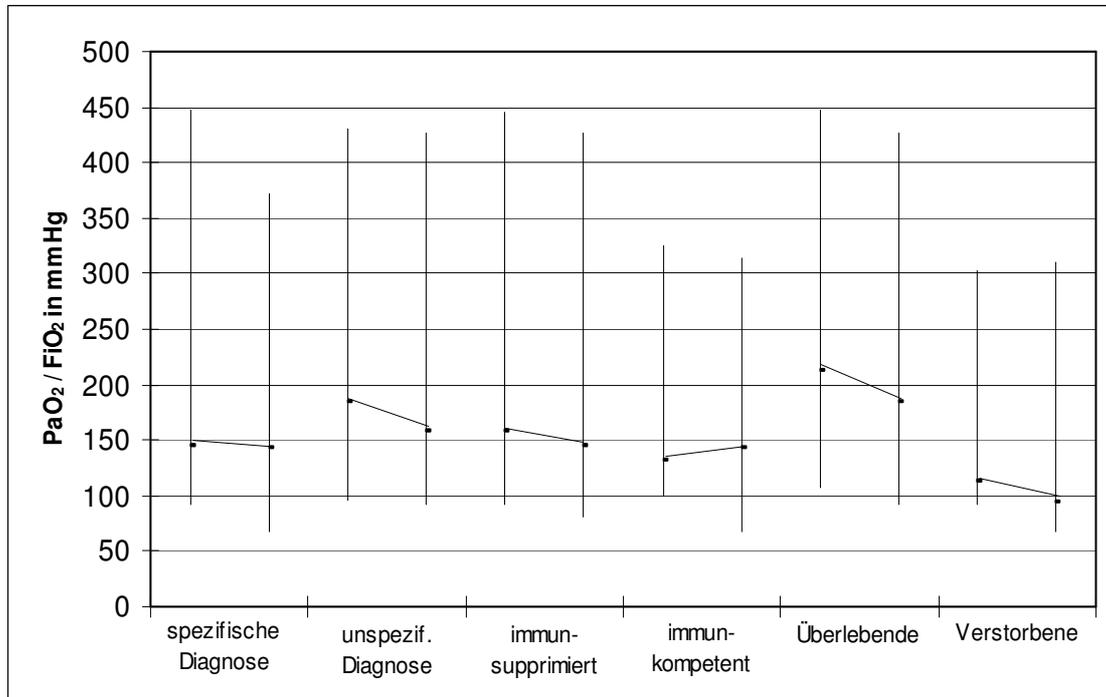


Diagramm 2: Oxygenierung prä- und postoperativ

unspezif.: unspezifisch

Der erste Balken stellt immer den präoperativen Wert, der zweite den postoperativen dar. Der Punkt markiert den Median, das obere Ende den Maximal- und das untere Ende den Minimalwert.

Die Betrachtung der Beatmungsparameter lässt erkennen, dass bei den Verstorbenen die Beatmungssituation schon präoperativ schlechter war als bei den Überlebenden. Der $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ verschlechterte sich von median 113 mmHg präoperativ auf 94 mmHg postoperativ um 19 mmHg. Im Durchschnitt musste der FiO_2 bei den Verstorbenen um etwa 9 % angehoben werden (von 65 % auf 74 %). Der präoperative $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ -Wert der Überlebenden lag im Median bei 212 mmHg, also deutlich besser als bei den später Verstorbenen. Allerdings zeigte er postoperativ einen ähnlich starken Abfall, nämlich um 27 mmHg. Diesbezüglich ist also kein Unterschied zu erkennen.

Komplikationen

Große Komplikationen im Sinne der eingangs genannten Definition wurden bei zwei Patienten beobachtet. Bei Patient 2 kam es zu einem signifikanten Blutverlust in den Pleuraspalt, bei Patient 5 war es die Notwendigkeit zur Reoperation aufgrund eines persistierenden alveolären Lecks am dritten Tag nach Thorakotomie. Beide Patienten waren immunsupprimiert. Die Biopsie erbrachte in diesen Fällen nur eine unspezifische Diagnose. Die Patienten sind während des Intensivaufenthaltes neun beziehungsweise 12 Tage nach der Biopsie auf Grund respiratorischen Versagens bei Pneumonie verstorben. Es kam zu keinem prozedurassoziierten Todesfall.

Kleinere Komplikationen traten bei 18 Patienten (75 %) auf:

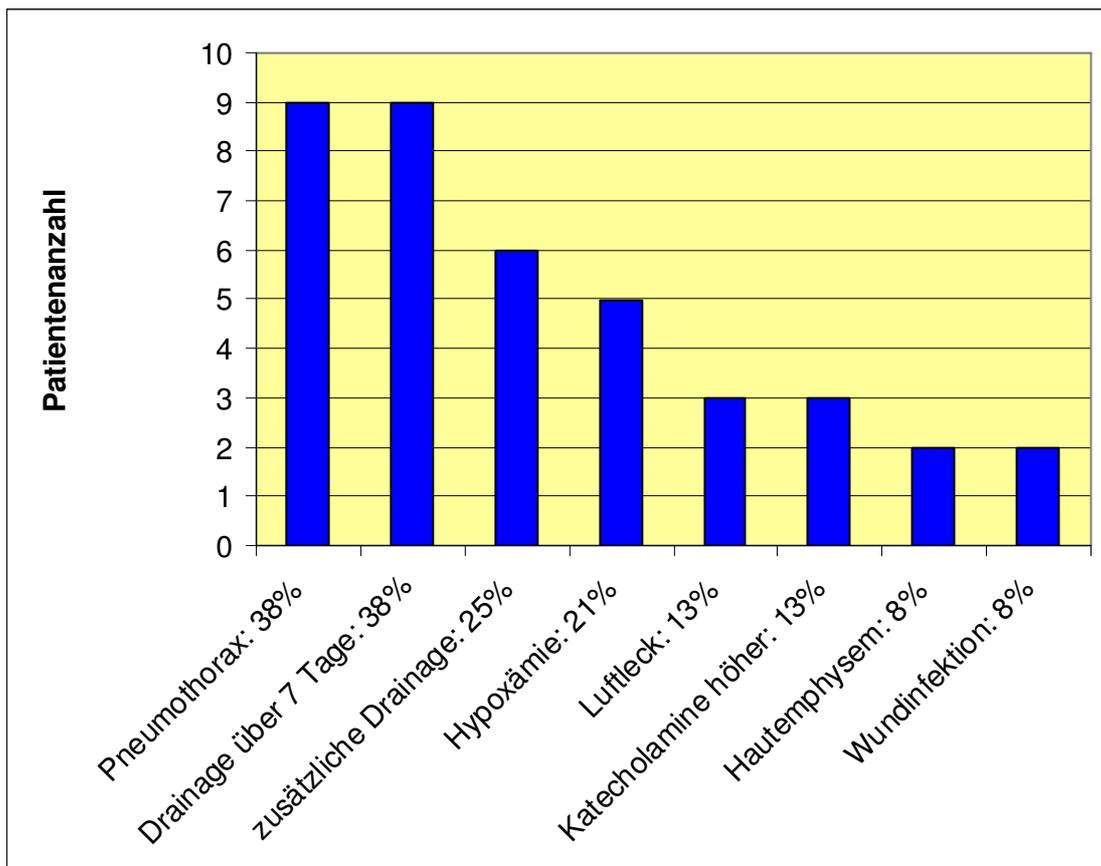


Diagramm 3: Häufigkeit kleiner Komplikationen

[: Häufigkeit der genannten Komplikation in der gesamten Patientengruppe

Am häufigsten kamen ein Pneumothorax und, damit verbunden, eine Drainagedauer über 7 Tagen bei neun Patienten (38 %) vor, gefolgt von der Notwendigkeit einer zusätzlichen Drainage bei sechs Patienten (25 %). Eine Hypoxämie wurde bei fünf Patienten (21 %) beobachtet. Jeweils drei Patienten (13 %) hatten postoperativ ein Luftleck oder benötigten Katecholamine in höherer Dosierung. Bei jeweils zwei Patienten waren ein Hautemphysem oder eine Wundinfektion Folge der Biopsie.

Die größte Rate an kleinen Komplikationen ist in der Gruppe der Immunkompetenten zu beobachten, in der der Anteil bei 78 % (7) lag. Die einzigen beiden Fälle einer signifikanten Wundinfektion sind bei immunkompetenten Patienten aufgetreten, von denen ein Patient im OP, der andere Patient auf Station biopsiert wurde.

Bei Überlebenden und Verstorbenen waren jeweils neun Patienten (75 %) von kleinen Komplikationen betroffen. Von insgesamt 16 Patienten mit ausschließlich kleinen Komplikationen sind 44 % im Durchschnitt 7,7 Tage (min. 3; max. 18) postoperativ verstorben.

Sechs Patienten (25 %) haben keine Komplikationen durch die Biopsie davongetragen, von ihnen sind 50 % verstorben, im Mittel drei Tage (min. 1; max. 5) nach dem Eingriff. Es ist zu erkennen, dass die Mortalität in den Gruppen mit bzw. ohne Komplikationen etwa gleich hoch war. Die Komplikationsrate steht also in keinem Zusammenhang zur Mortalität.

Diagramm 4 beschreibt die Rate an kleinen Komplikationen in den Untergruppen:

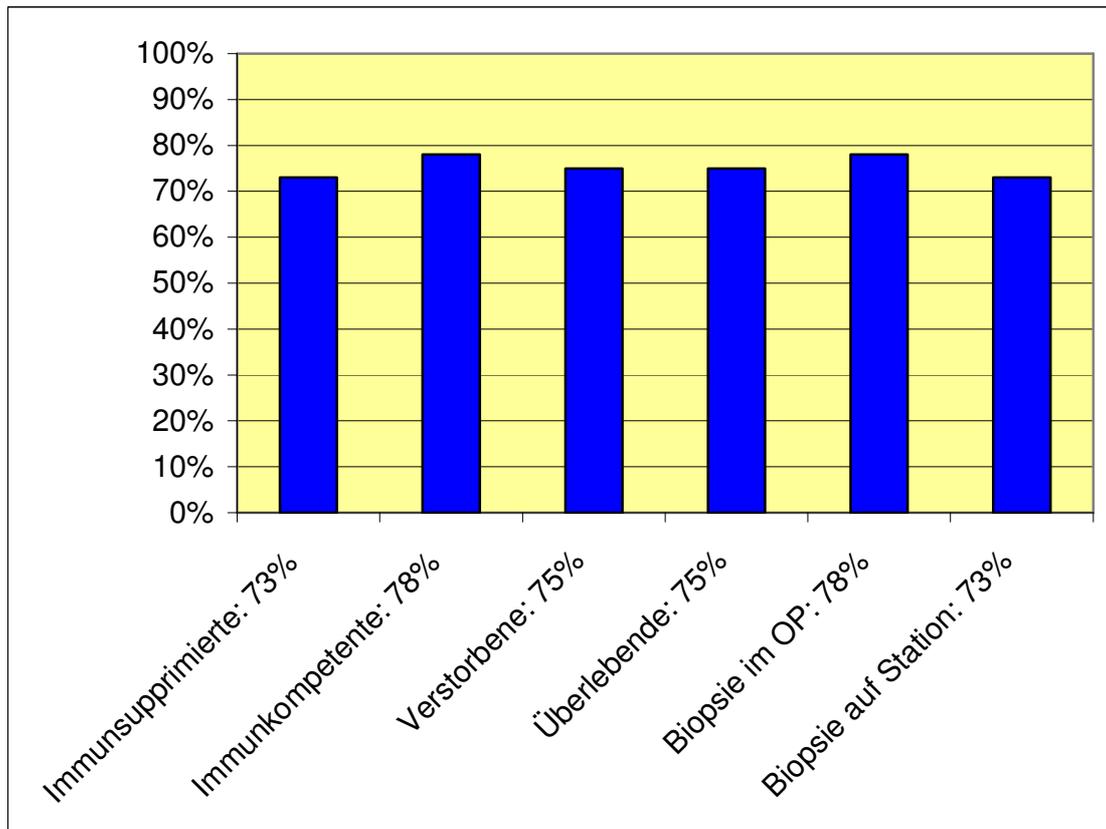


Diagramm 4: Komplikationen in den Untergruppen

=: Häufigkeit kleiner Komplikationen in der Untergruppe

Der blaue Balken zeigt den Anteil an Patienten in einer Kategorie, die kleine Komplikationen erlitten haben. In allen Kategorien liegt die Rate der kleinen Komplikationen zwischen 70 % und 80 %. Insbesondere in der Untergruppe der auf Station biopsierten Patienten sind nicht mehr Komplikationen aufgetreten als bei den im OP biopsierten Patienten. Das gleiche gilt für überlebende und verstorbene Patienten.

17 Patienten (71 %) erhielten eine Bülau-Drainage, fünf Patienten (21 %) zwei Bülau-Drainagen, zwei Patienten benötigten keine Bülau-Drainage. Im Median lag die Drainage 5,5 Tage (min. 0; max. 89).

Fünf immunsupprimierte Patienten (33 %) erhielten wegen eines Pneumothorax eine zusätzliche Drainage, dagegen nur ein immunkompetenter Patient (11 %). Von insgesamt neun Pneumothoraces sind acht (88 %) in der Gruppe der Immunsupprimierten aufgetreten.

Die Überlebensrate war zwischen Patienten mit oder ohne Pneumothorax / Luftleck nicht unterschiedlich (jeweils 50 %).

Ergebnisse der offenen Lungenbiopsie

Histologie

Bei 17 Patienten (71 %) konnte ein spezifisches histologisches Ergebnis durch die offene Lungenbiopsie erreicht werden. Tabelle 10 fasst die spezifischen Diagnosen zusammen:

1. Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie:.....6 (35,3 %),
2. Desquamative interstitielle Pneumonie:..... 2 (11,8 %),
3. medikamentös-toxischer Alveolarschaden:..... 2 (11,8 %),
4. Pneumonie bei systemischem Lupus erythematodes:..... 1 (5,8 %),
5. Graft versus Host-Erkrankung:..... 1 (5,8 %),
6. Lungenembolie:..... 1 (5,8 %),
7. Aspirationspneumonie:..... 1 (5,8 %),
8. Pneumocystis jirovecii-Pneumonie:.....1 (5,8 %),
9. Malignom:..... 1 (5,8 %),
10. Lungenbeteiligung bei Morbus Crohn:..... 1 (5,8 %).

Tabelle 10: Häufigkeit der spezifischen Diagnosen

%: Häufigkeit der Diagnose in der gesamten Patientengruppe

Diagramme 5 - 8 verdeutlichen den Anteil spezifischer Diagnosen in den Untergruppen immunkompetente Patienten versus immunsupprimierte Patienten und Überlebende versus Verstorbene:

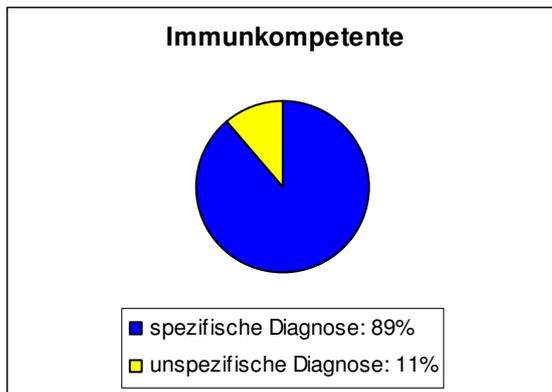


Diagramm 5: Spezifische Diagnosen bei immunkompetenten Patienten

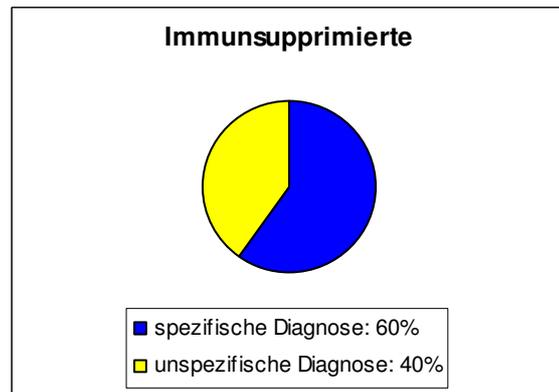


Diagramm 6: Spezifische Diagnosen bei immunsupprimierten Patienten

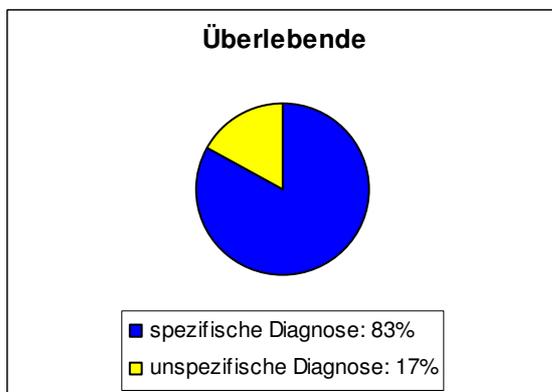


Diagramm 7: Spezifische Diagnosen bei überlebenden Patienten

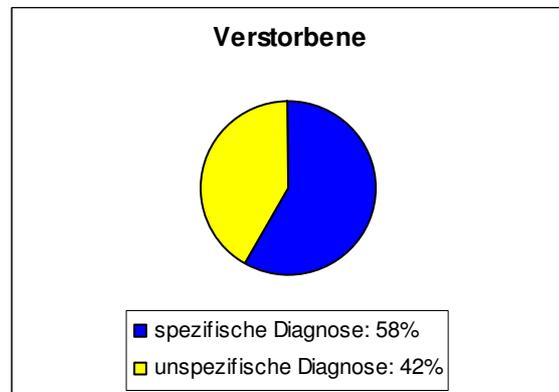


Diagramm 8: Spezifische Diagnosen bei verstorbenen Patienten

Von den Überlebenden haben 10 (83 %) eine spezifische Diagnose erhalten, von den Verstorbenen dagegen nur sieben (58 %). Ähnlich liegt das Verhältnis bei Immunkompetenten zu Immunsupprimierten: acht (89 %) zu neun (60 %). Bei den immunsupprimierten Patienten wurden folgende Diagnosen gestellt:

Graft versus Host-Erkrankung (1), medikamentös-toxischer Alveolarschaden (2), Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (ein Patient, bei dem zuvor die bronchoalveoläre Lavage zweimal negativ für Pneumocystis jirovecii war), Pneumonie bei systemischem Lupus erythematodes (1), Morbus Crohn mit Lungenbeteiligung (1) und Lungenembolie (1). Im letzten Fall konnte erst die Biopsie eine periphere Lungenembolie nachweisen, die zuvor trotz kompletter Diagnostik inklusive Thorax-Computertomogramm mit Kontrastmittelgabe nicht auffällig gewesen war.

Die Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) ist bei jeweils drei (25 %) Überlebenden und Verstorbenen gleichermaßen diagnostiziert worden. Die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP) wurde ausschließlich zweimal bei Immunkompetenten gefunden, die Dank der guten Behandlungsmöglichkeit mit Steroiden alle überlebt haben.

Als unspezifisch ergaben sich bei sieben Patienten (29 %):

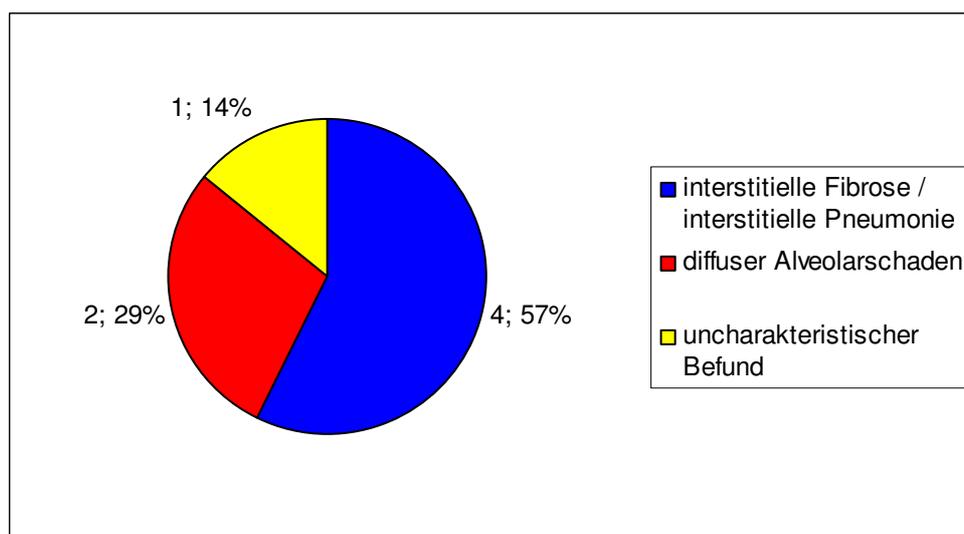


Diagramm 9: Unspezifische Diagnosen

Angegeben sind Anzahl und Anteil [%] an allen unspezifischen Diagnosen.

Fast 86 % (6) aller unspezifischen Diagnosen sind bei immunsupprimierten Patienten gestellt worden, 71 % (5) bei verstorbenen Patienten. Nur bei zwei Patienten (17 %) aus der Gruppe der Überlebenden blieb das Ergebnis der Histologie unspezifisch.

Mikrobiologie

Ein Keimnachweis aus dem Material der offenen Lungenbiopsie (OLB) gelang bei sieben Patienten (29 %):

1. Cytomegalievirus (CMV):.....21 % (5),
2. Bakterien:.....4 % (1),
3. Pneumocystis jirovecii:.....4 % (1).

Tabelle 11: Keimnachweis aus der OLB

%: Häufigkeit des Keims in der gesamten Patientengruppe

Das Cytomegalievirus (CMV) wurde in fünf Fällen gefunden (21 %), davon dreimal unerwartet. Zuvor gelang einmal der Nachweis von CMV-DNA in der bronchoalveolären Lavage, bei einem anderen Patienten konnte zytologisch der Verdacht auf Viruseinschlusskörperchen geäußert werden. Alle fünf Fälle betrafen immunsupprimierte Patienten.

Pilze wurden in einem Fall in der OLB nachgewiesen. Hierbei handelte es sich um Pneumocystis jirovecii. In der vorangegangenen BAL war für Pneumocystis jirovecii kein Anhalt gefunden worden. Bei dem gleichen Patienten wurde der einmalige Nachweis von Bakterien in der Zytologie der BAL durch die OLB widerlegt, der Patient verstarb an der Pneumocystis jirovecii–Pneumonie (PCP).

Unerwartete Erreger wurden nur bei vier Patienten (17 %) gefunden, dreimal CMV und einmal Pneumocystis jirovecii. Auch diese Fälle betrafen ausschließlich immunsupprimierte Patienten.

57 % der Keimnachweise aus der offenen Lungenbiopsie entsprachen nicht dem in der bronchoalveolären Lavage (BAL) gefundenen Keim. Nur in der einmaligen Isolierung Koagulase-positiver Staphylokokken und in der zweimaligen Sicherung des Cytomegalievirus stimmten beide Verfahren überein.

Tabelle 12 fasst auf der linken Seite die BAL-Ergebnisse aus Mikrobiologie und Zytologie zusammen und stellt rechts in direktem Vergleich die Anzahl der Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der OLB gegenüber.

Bronchoskopie + BAL			Befund	offene Lungenbiopsie
Zytologie (n=11) 46 %				Übereinstimmung mit Keimnachweis der OLB
total	%	% (n=24)		
5	45 %	21 %	Viren	2 x CMV
5	45 %	21 %	Pilze	keine Übereinstimmung
1	9 %	4 %	Bakterien	keine Übereinstimmung
1	9 %	4 %	V.a. TumorZ.	Adenokarzinom
Mikrobiologie (n=15) 63 %				
10	67 %	42 %	Bakterien	1 x gram-positive Kokken
8	53 %	33 %	C. albicans	keine Übereinstimmung
1	7 %	4 %	PCP	keine Übereinstimmung

Tabelle 12: Zytologische und mikrobiologische Übereinstimmungen von BAL und OLB

BAL: bronchoalveoläre Lavage; BOOP: Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie; CMV: Cytomegalievirus; OLB: offene Lungenbiopsie; PCP: Pneumocystis jirovecii-Pneumonie; V.a. TumorZ.: Verdacht auf Tumorzellen; %: Häufigkeit bei n=11 (Zytologie) bzw. n=15 (Mikrobiologie)

Mikrobiologisch wurden in 10 Fällen Bakterien in der BAL gefunden, dies konnte die OLB in nur einem Fall bestätigen. Der in einem Fall im BAL-Material mikrobiologisch gelungene Nachweis von Pneumocystis jirovecii bestätigte sich in der OLB nicht, sondern wurde gezielt ausgeschlossen. Eine BOOP-Reaktion wurde histologisch

diagnostiziert. Ebenso wurde der in der BAL mikrobiologisch geäußerte Verdacht auf eine Pilzpneumonie in allen acht Fällen durch die OLB widerlegt.

Eine OLB konnte nicht mikrobiologisch ausgewertet werden, da die Biopsie versehentlich im OP komplett in Formalin getaucht wurde.

Der hochgradige Verdacht auf Tumorzellen in der BAL wurde in der OLB bestätigt.

Vergleich der Ergebnisse der offenen Lungenbiopsie mit den präoperativen Verdachtsdiagnosen

Um den Nutzen der offenen Lungenbiopsie richtig einschätzen zu können, müssen auch die durch die Histologie ausgeschlossenen Verdachtsdiagnosen / möglichen Diagnosen betrachtet werden. Dieses geschieht in Tabelle 13.

Pa	Verdachtsdiagnosen	ausgeschlossen	Diagnose	Keim
1	Tbc, Malignom	Tbc	Malignom	
2	Pneumonie, Malignom, DAD	Malignom, DAD	med.-tox. Alveolarschaden	
3	Pneumonie, Malignom, GvHD	Malignom, GvHD	interstitielle Fibrose	
4	Pneumonie	keine	interstitielle Fibrose	
5	Pneumonie bei SLE	keine	DAD	CMV
6	Pneumonie	Malignom, GvHD	interstitielle Fibrose	
7	Pneumonie	Pneumonie	BOOP	Kokken
8	Pneumonie, DAD, Malignom	Pneumonie, Malignom, DAD	uncharakteristisch	
9	Pneumonie, GvHD	keine	interstitielle Fibrose	
10	Pneumonie	keine	Aspirationspneumonie	
11	UIP / DIP	UIP, Pneumonie	DIP	
12	Pneumonie	Pneumonie	BOOP	
13	Pneumonie, GvHD	Pneumonie	GvHD	
14	Pneumonie, PCP	PCP	med.-tox. Alveolarschaden	CMV
15	Pneumonie, Toxizität	Toxizität	BOOP	
16	Pneumonie, Malignom	Pneumonie, Malignom	Lungenembolie	
17	Pneumonie, Tbc, Malignom	Malignom, Tbc	PCP	PCP
18	GvHD, Pneumonie, PCP, CMV	PCP, CMV	BOOP	CMV
19	Pneumonie, GvHD, Malignom	Malignom	DAD	CMV
20	Pneumonie	Pneumonie	DIP	
21	Pneumonie	Pneumonie	BOOP	
22	Pneumonie	Pneumonie	Pneumonie bei SLE	CMV
23	Pneumonie durch C. albicans	C. albicans, CMV, Histiocytosis X	Lungenbeteiligung bei M. Crohn	
24	Beteiligung bei M. Crohn, Pneumonie	Beteiligung bei M. Crohn, C. albicans, CMV, PCP, Malignom, Toxizität	BOOP	

Tabelle 13: Mittels offener Lungenbiopsie ausgeschlossene Diagnosen

BOOP: Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie; C. albicans: Candida albicans; CMV: Cytomegalievirus; DAD: diffuser Alveolarschaden; DIP: desquamative interstitielle Pneumonie; GvHD: Graft versus Host-Erkrankung; PCP: Pneumocystis jirovecii-Pneumonie; SLE: systemischer Lupus erythematoses; Tbc: Tuberkulose; UIP: usual interstitial pneumonia

In 20 Fällen (83 %) konnten eine oder mehrere zuvor klinisch vermutete Diagnosen ausgeschlossen werden.

Durch die Histologie einwandfrei ausgeschlossen wurden im Einzelnen:

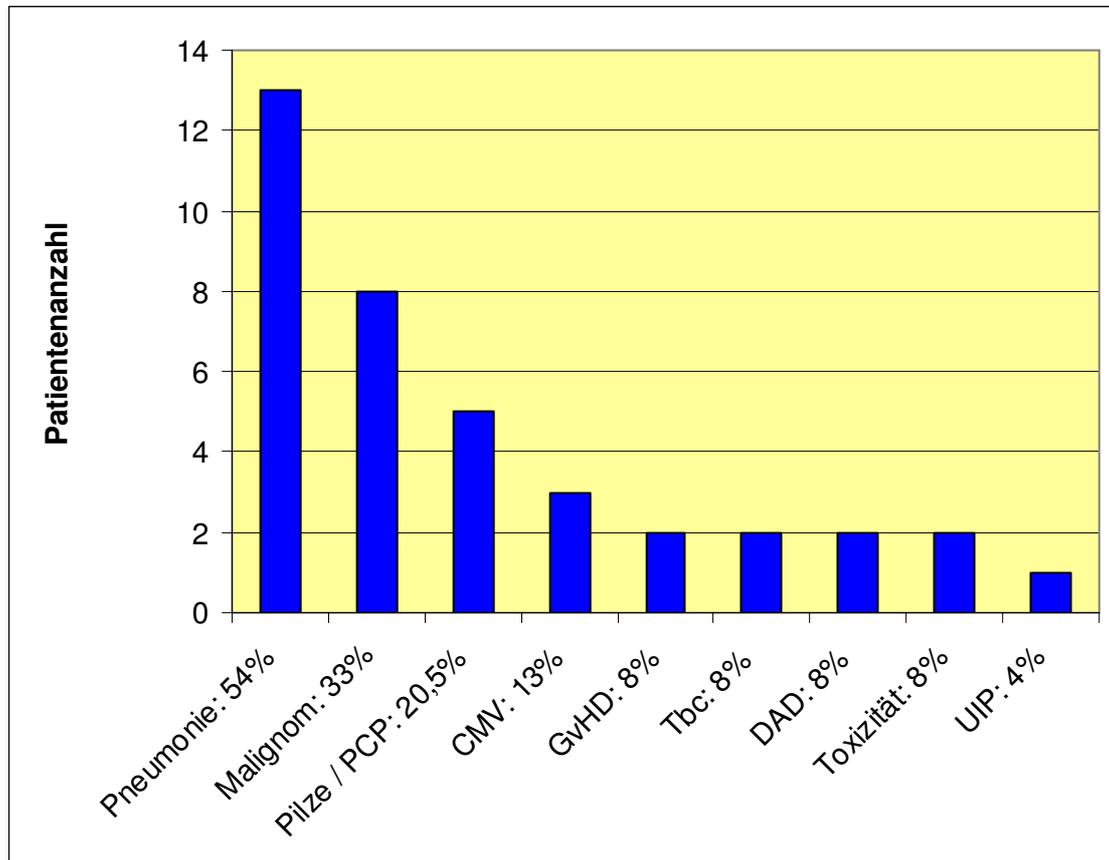


Diagramm 10: Durch Histologie der OLB ausgeschlossene klinische Verdachtsdiagnosen

CMV: Cytomegalievirus; DAD: diffuser Alveolarschaden; GvHD: Graft versus Host-Erkrankung;

PCP: Pneumocystis jirovecii-Pneumonie; Tbc: Tuberkulose; UIP: usual interstitial pneumonia;

%: Häufigkeit der ausgeschlossenen Diagnosen in der gesamten Patientengruppe

Bei neun Überlebenden (75 %) und bei 12 (71 %) der Patienten mit spezifischer Diagnose konnte eine Pneumonie ausgeschlossen werden. Bei den 15 immunsupprimierten Patienten konnte in vielen Fällen ein opportunistischer Erreger ausgeschlossen werden: bei drei immunsupprimierten Patienten (20 %) das Cytomegalievirus, bei vier immunsupprimierten Patienten (27 %) Pilze (dreimal *Pneumocystis jirovecii*), bei einem Patienten (7 %) die Graft versus Host-Erkrankung als therapieinduzierte Erkrankung und bei acht (53 %) ein Malignom. Den größten Anteil (60,5 %) unter den ausgeschlossenen Diagnosen hatten infektiöse Erkrankungen (Pneumonie, Pilze, Tuberkulose, Cytomegalievirus).

Konsequenzen der offenen Lungenbiopsie für die Therapie

Aus der durch die Histologie gewonnenen Diagnose ergaben sich folgende Therapieänderungen:

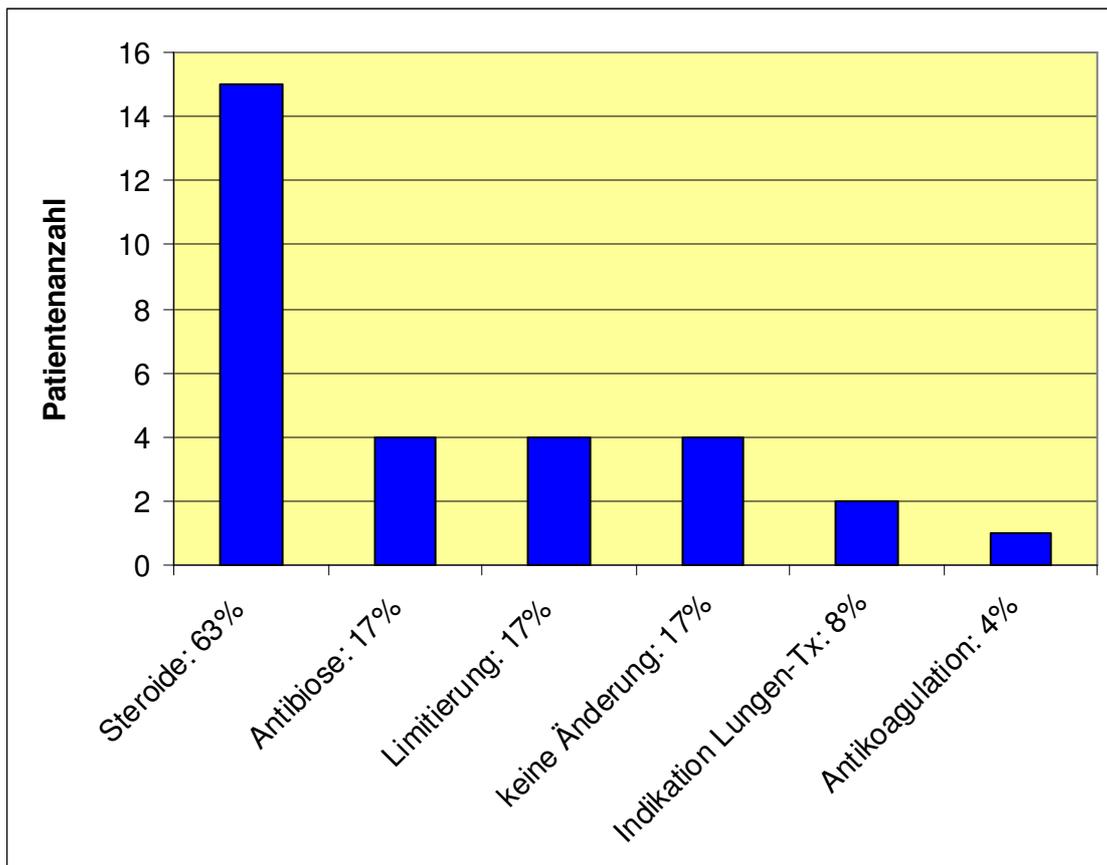


Diagramm 11: Therapeutische Konsequenzen der offenen Lungenbiopsie

Lungen-Tx: Lungen-Transplantation; %: Häufigkeit der Konsequenz in der gesamten Patientengruppe

Von den Überlebenden haben 11 (92 %) eine Änderung in der Therapie als Konsequenz des Biopsieergebnisses erfahren, bei den immunkompetenten Patienten waren dies sogar alle 9 (100 %). 94 % (16) der spezifischen Ergebnisse haben hierbei zu einer Therapieänderung geführt, 80 % (16) aller Änderungen gehen auf eine spezifische Diagnose zurück. Erwartungsgemäß war bei den unspezifischen Diagnosen in nur 57 % (4) eine Änderung zu verzeichnen.

10 Überlebende (83 %) erhielten Steroide, davon kamen Steroide in sieben Fällen neu nach der Histologie zum Einsatz. Fünf Verstorbene (42 %) bekamen Steroide, bei drei Verstorbenen (60 %) wurde eine bereits bestehende Steroidtherapie intensiviert.

Acht immunkompetente Patienten (89 %) wurden einer Steroidtherapie neu zugeführt. 72 % (8) aller spezifischen Ergebnisse wurde mit Steroiden behandelt.

Alle angepassten, gezielten Antibiosen (4) wurden bei Immunsupprimierten eingesetzt. Die Vorstellungen zur Lungentransplantation (2) geschahen bei den Patienten 3 und 4, welche jeweils histologisch ein unspezifisches Ergebnis (interstitielle Pneumonie / Fibrose) aufwiesen. Beide Patienten wurden hochdosiert mit Steroiden behandelt. Patient 3 wurde letztlich transplantiert, verstarb aber neun Monate nach der Transplantation auf Grund einer Abstoßungsreaktion und einer Sepsis mit Multiorganversagen. Hinsichtlich des Biopsieergebnisses mit der darauf erfolgten Transplantation wird dieser Patient als Erfolg und als nicht im postoperativen Krankenhausaufenthalt verstorben gewertet. Patient 4 verstarb 13 Tage nach Thorakotomie an respiratorischem Versagen, ohne dass vorher eine Lungentransplantation möglich gewesen wäre.

Bei vier Patienten (24 %) mit spezifischer Histologie führte das Ergebnis bei infauster Prognose zu einer Limitierung der Therapie. Bei unspezifischer Diagnose wurde in keinem Fall die Therapie limitiert.

Am häufigsten wurde auf eine Therapieänderung bei immunsupprimierten Patienten verzichtet, bei denen bei vier Patienten (27 %) von einem Wechsel der Therapie abgesehen wurde. 43 % (3) der unspezifischen Diagnosen resultierten im Beibehalten der bisherigen Therapie.

Von allen Überlebenden (n=12) gehören 10 Patienten (83 %) zu der Gruppe mit spezifischer Diagnose und anschließendem Therapiewechsel. In dieser Gruppe (spezifische Diagnose und Therapiewechsel, n=16) sind sechs Patienten verstorben (37,5 %). Nur ein Patient hat bei spezifischer Diagnose keinen Therapiewechsel erhalten (Pneumocystis jirovecii bei HIV, der Befund traf erst nach Versterben des Patienten ein).

Unter den Überlebenden war nur je ein Patient mit unspezifischer Diagnose sowohl mit als auch ohne Therapiewechsel: vier Patienten erhielten bei unspezifischer Diagnose einen Therapiewechsel. Hiervon sind drei (75 %) verstorben. Bei drei Patienten mit

unspezifischer Diagnose wurde kein Therapiewechsel durchgeführt, zwei dieser Patienten verstarben (67 %).

50 Jahre und älter waren 16 (67 %) Patienten. Der Anteil spezifischer Diagnosen und Therapieänderungen unterschied sich nicht wesentlich bei Patienten ≥ 50 Jahren oder < 50 Jahren (69 % (≥ 50 Jahren) versus 75 % (< 50 Jahren) spezifische Diagnosen; 81 % (≥ 50 Jahren) versus 87,5 % (< 50 Jahren) Therapieänderung). In der Gruppe ≥ 50 Jahre alt sind sieben Patienten (44 %) verstorben. Unter 50 Jahre alt waren acht Patienten (33 %), von denen fünf Patienten (62,5 %) starben.

Postoperativer Verlauf

Die durchschnittliche postoperative Beatmung aller Patienten dauerte 11,5 Tage (min. 0; max. 89). Auf der Intensivstation (ICU) blieben die Patienten im Median 12,5 Tage (min. 1; max. 89), im Krankenhaus ebenfalls 12,5 Tage (min.1; max. 269).

Die Überlebenden wurden noch 21 Tage (min. 0; max. 89) nach der Biopsie maschinell beatmet, wenige Tage nach der Entwöhnung von der Beatmung konnten sie dann die Intensivstation verlassen.

Bei fünf Patienten fällt das ICU-Ende zusammen mit der Krankenhausentlassung, die sonst üblicherweise etwa vier bis fünf Wochen nach dem Eingriff erfolgte. Dies hängt in den fünf Fällen damit zusammen, dass die Patienten, die aus einem großen Radius um Hamburg herum einschließlich Schleswig-Holstein und Niedersachsen in das Universitätsklinikum Eppendorf eingewiesen wurden, mit Ende des ICU-Aufenthaltes in ein heimatnäheres Krankenhaus zurückverlegt wurden. In diesen Fällen war das Ende des Krankenhausaufenthaltes nicht mehr zu ermitteln.

Insgesamt sind 12 der untersuchten Patienten (50 %) im Krankenhaus verstorben: Neun (60 %) aller immunsupprimierten Patienten, drei (33 %) der immunkompetenten Patienten, fünf (71 %) der Patienten mit unspezifischer Diagnose und sieben (41 %) Patienten mit spezifischer Diagnose. Von den Patienten, die zum Zeitpunkt der Biopsie die ARDS-Kriterien erfüllten, haben nur sechs (35 %) überlebt.

Die Diagramme 12 - 16 geben die Mortalität in verschiedenen Untergruppen an. Das Diagramm 17 fasst die Todesursachen zusammen.

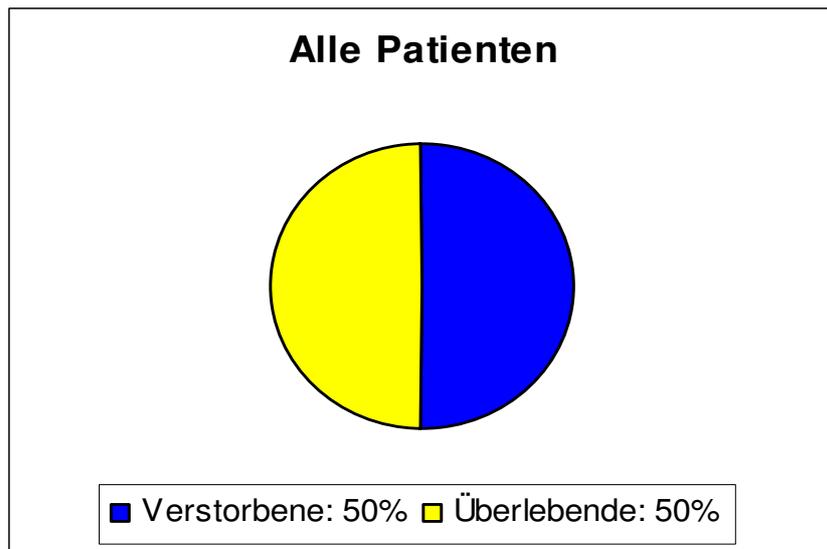


Diagramm 12: Mortalität bei allen Patienten

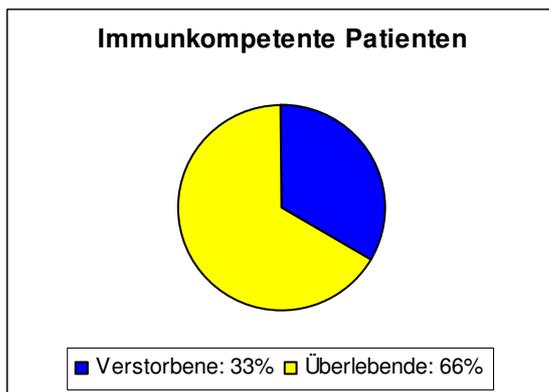


Diagramm 13: Mortalität bei immunkompetenten Patienten

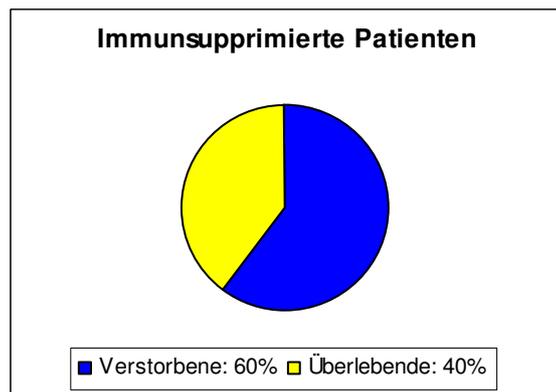


Diagramm 14: Mortalität bei immunsupprimierten Patienten

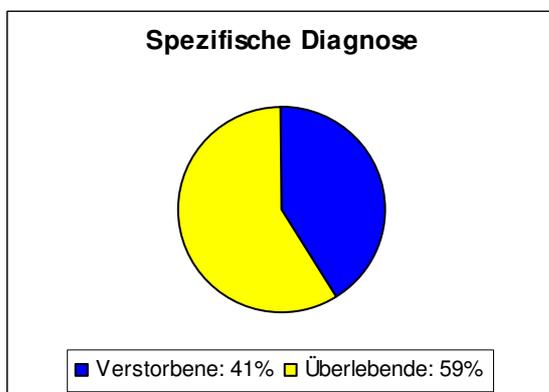


Diagramm 15: Mortalität bei Patienten mit spezifischer Diagnose

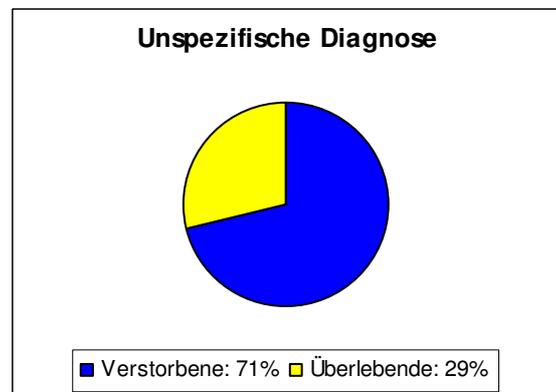


Diagramm 16: Mortalität bei Patienten mit unspezifischer Diagnose

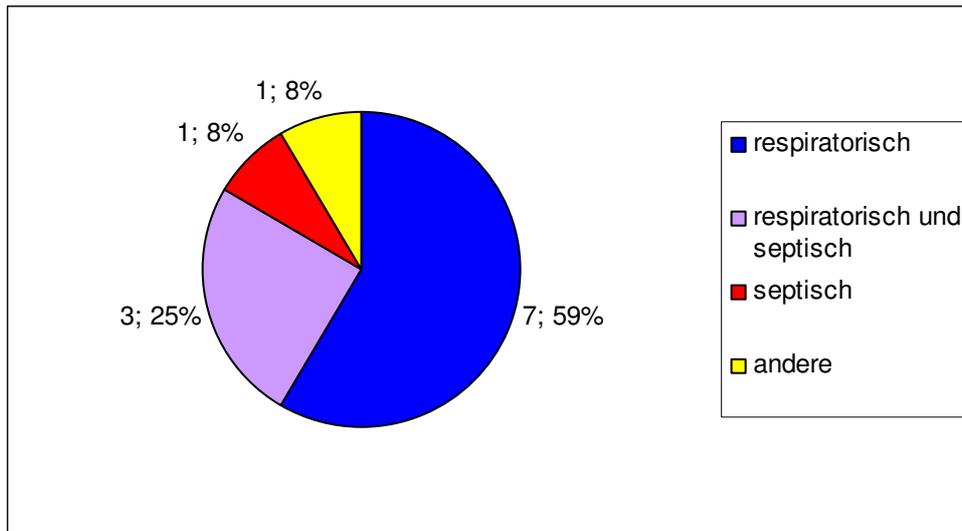


Diagramm 17: Todesursachen

Angegeben sind Anzahl und Anteil [%] der Todesart an allen Todesursachen.

Acht von 12 Patienten (67 %) sind an respiratorischem Versagen, an einem septischen Geschehen oder an einer Kombination aus beidem gestorben. Bei der nicht-respiratorischen Ursache handelte es sich um einen ausgedehnten Hirninfarkt.

Die mittlere Überlebenszeit der verstorbenen Patienten betrug 6,9 Tage (min. 1, max. 18) postoperativ, bei drei Verstorbenen belief sie sich auf mehr als 10 Tage (11, 13 und 18 Tage).

Subgruppen

Biopsie auf Station oder im OP

15 Patienten (62,5 %) wurden im Intensivbett thorakotomiert. Sie waren durchschnittlich 47 (min. 21; max. 66) Jahre alt. Die neun im OP thorakotomierten Patienten waren durchschnittlich 55 (min. 33; max. 69) Jahre alt. Beide Patientengruppen (Station versus OP) unterschieden sich nicht wesentlich im Hinblick auf die Dauer des präoperativen Intensivaufenthaltes (10 versus 8 Tage), die Dauer des präoperativen Krankenhausaufenthaltes (25 versus 30 Tage) oder die präoperative Beatmungsdauer (12 versus 8 Tage).

In der Tabelle 14 wird die Situation der Patienten, die im OP oder auf der Station thorakotomiert wurden, sowohl prä- als auch postoperativ zusammengestellt.

Parameter	OP (n=9)	Station (n=15)
Organversagen	2 (1; 3)	2 (1; 4)
Immunsuppression	4 (44 %)	11 (73 %)
ARDS	5 (56 %)	12 (80 %)
SOFA-Score	6 (3; 12)	8 (3; 15)
Lung-Injury-Score	2,33 (0,33; 3,33)	3 (1,67; 10)
IL-6 [pg/ml]	104 (13; 259)	194,5 (14; 7590)
prä-OP:		
FiO ₂ [%]	50 (30; 90)	60 (30; 80)
PaO ₂ / FiO ₂ [mm Hg]	152 (95; 430)	144 (46; 447)
post-OP: Änderung des		
FiO ₂ [%]	0 (0; 0,15)	5 (0; 0,3)
PaO ₂ /FiO ₂ [mm Hg]	-10 (-27; 37)	-22 (-79; 25)
kleine Komplikationen	7 (78 %)	11 (73 %)
große Komplikationen	2 (22 %)	0 %
verstorben	4 (44 %)	8 (53 %)

Tabelle 14: Biopsie auf Station oder im OP, Konsequenzen

ICU: Intensivstation; KH: Krankenhaus; angegeben sind: Anzahl und (Häufigkeit [%]) oder Median und (Streuweite [Minimum; Maximum])

Die auf der Intensivstation biopsierten Patienten waren kränker als die im OP biopsierten Patienten. Dieses ist an folgenden Umständen zu erkennen:

11 (73 %) der auf Station biopsierten Patienten waren immunsupprimiert, und bei 12 (80 %) dieser Patienten waren die Kriterien des ARDS erfüllt. Im SOFA- und Lung-Injury-Score wiesen sie deutlich höhere Werte auf als die im OP biopsierten Patienten, ebenso bei dem Laborwert IL-6. Die Beatmungssituation vor der Operation war bei den auf Station biopsierten Patienten bereits etwas schlechter, sie hat nach der Operation stärker nachgelassen als bei der Vergleichsgruppe, insgesamt aber nicht dramatisch. Die Komplikationsrate ist bei den kleinen Komplikationen annähernd gleich mit 78 % bzw. 73 %. Die beiden aufgetretenen Wundinfektionen verteilten sich jeweils gleich auf beide Thorakotomie-Orte. Die zwei großen Komplikationen ereigneten sich im OP. 65 % (11) aller spezifischen Diagnosen sind aus einer Biopsie, die auf der Station durchgeführt wurde, entstanden.

Die Mortalität ist bei den Patienten, bei denen der Eingriff im OP durchgeführt wurde, mit 44 % niedriger als bei den stationär biopsierten Patienten (53 %).

Immunsupprimierte und immunkompetente Patienten

Diagramm 18 zeigt das Verhältnis zwischen immunsupprimierten und immunkompetenten Patienten. Diagramm 19 zeigt die Gründe der Immunsuppression.

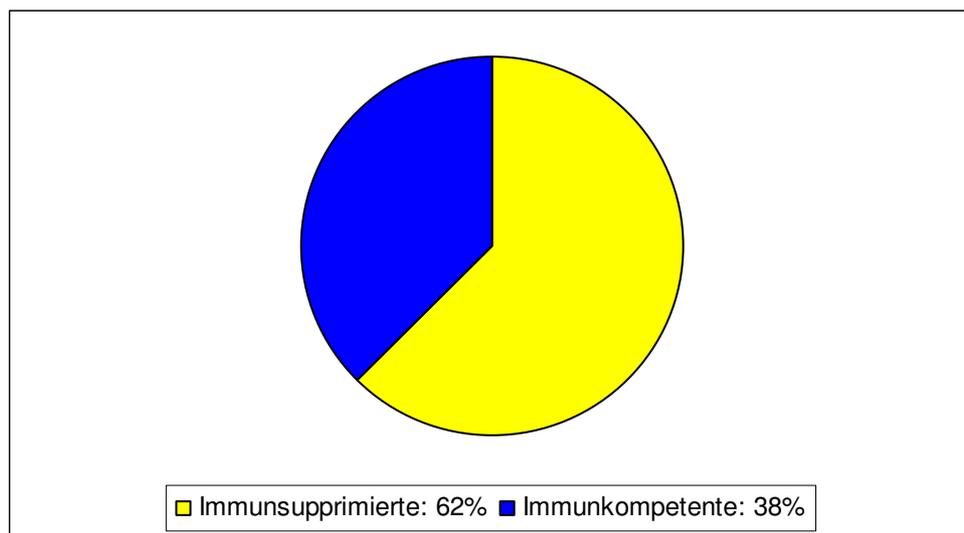


Diagramm 18: Häufigkeit der Immunsuppression im Patientenkollektiv (n=24)

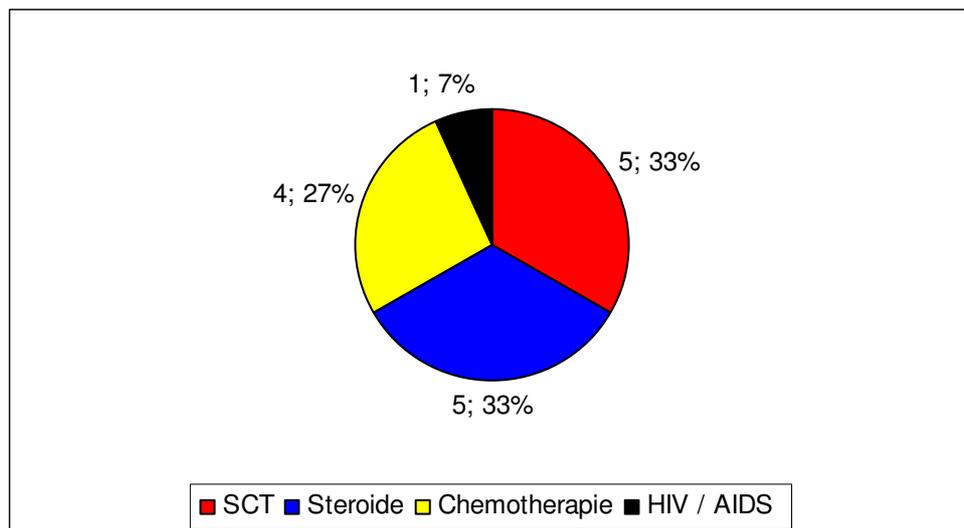


Diagramm 19: Gründe der Immunsuppression im Patientenkollektiv (n=24)

SCT: Stammzelltransplantation; angegeben sind Anzahl und Anteil [%] der Ursache an allen Gründen.

15 (62,5 %) der untersuchten Patienten waren in dieser Studie aufgrund vorausgegangener Steroidtherapie, Chemotherapie, Stammzelltransplantation oder HIV-Infektion immunsupprimiert. Die Dauer zwischen der letzten Stammzelltransplantation und der offenen Lungenbiopsie betrug im Median 60 Tage (min. 33, max. 291).

10 (67 %) von ihnen erfüllten die Kriterien eines ARDS, der SOFA-Score lag im Mittel bei 8,2. 11 (61 %) von 18 kleinen Komplikationen ereigneten sich bei den immunsupprimierten Patienten, acht von neun Pneumothoraces bildeten sich in dieser Gruppe. Am stärksten waren die Patienten nach Stammzelltransplantation von Komplikationen betroffen, bei denen auch nur bei einem von fünf eine spezifische Diagnose gesichert werden konnte.

Bei 11 (73 %) immunsupprimierten Patienten wurde die Biopsie auf der Station durchgeführt. Der Abfall des $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ -Quotienten war in dieser Gruppe am ausgeprägtesten mit durchschnittlich -19 mmHg.

Neun (60 %) erhielten eine spezifische Diagnose, sechs von sieben unspezifischen Diagnosen fallen in die Gruppe der immunsupprimierten Patienten. Allerdings konnte die offene Lungenbiopsie eine große Anzahl opportunistischer Erreger und Erkrankungen in dieser Gruppe ausschließen. 11 (73 %) immunsupprimierte Patienten erhielten eine Therapieänderung nach Bekanntwerden des histologischen Ergebnisses. Allerdings ist in nur einem Fall eine Steroidtherapie wirklich neu begonnen worden, was dagegen bei allen immunkompetenten Patienten der Fall war. Dafür wurden alle neu begonnenen gezielten Antibiosen bei immunsupprimierten Patienten eingesetzt. Insgesamt wurde bei acht (53 %) der Immunsupprimierten auf eine spezifische Diagnose hin ein Therapiewechsel durchgeführt. In dieser Gruppe lag das Überleben bei 50 %. Trotzdem ist die Mortalität mit 60 % bei den immuninkompetenten Patienten hoch. Vier von fünf Patienten nach Stammzelltransplantation sind verstorben.

Bei den immunkompetenten Patienten wurde bei acht von neun eine spezifische Diagnose, verbunden mit einem Therapiewechsel, gewonnen, von denen sechs Patienten überlebt haben. In allen Fällen wurde eine Therapie der histologischen Diagnose, egal ob spezifisch oder unspezifisch, angepasst. Insgesamt drei immunkompetente Patienten (33 %) sind verstorben.

ARDS-Patienten

Alle Patienten erfüllten im Verlauf die Kriterien für ein ALI / ARDS. Präoperativ waren dies 20 Patienten (83 %), von denen 17 (71 %) die ARDS-Kriterien erfüllten. Die Ergebnisse bei den ARDS-Patienten lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Bei 14 ARDS-Patienten (82 %) traten nach dem Eingriff kleine Komplikationen auf. Beide Fälle von schweren Komplikationen spielten sich ebenfalls in dieser Gruppe ab. Sechs ARDS-Patienten (35 %) hatten in der Folge einen Pneumothorax. Bei den Patienten ohne ARDS (7) waren dies 43 % (3). Sechs von neun Pneumothoraces ereigneten sich bei ARDS-Patienten. Die Diagramme 20 und 21 fassen die Mortalität bei Patienten mit oder ohne ARDS zusammen. Trafen Immunsuppression und ARDS zusammen (10), waren 80 % der Patienten von kleinen Komplikationen betroffen, ebenfalls 80 % sind verstorben.

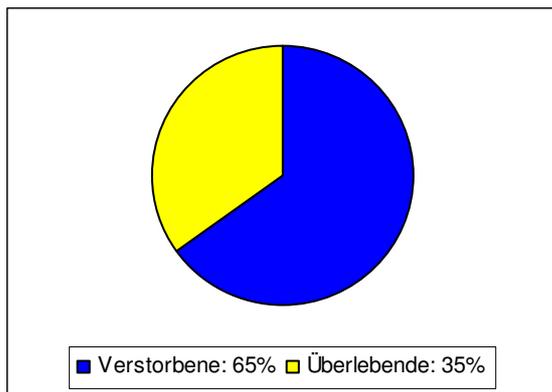


Diagramm 20: Mortalität bei Patienten mit ARDS

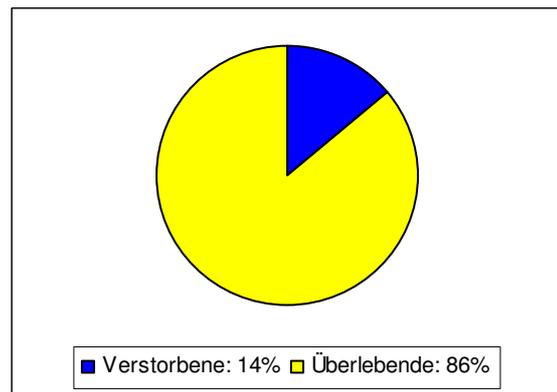


Diagramm 21: Mortalität bei Patienten ohne ARDS

Überleben

Das Diagramm 22 untersucht den jeweiligen Prozentsatz an Überlebenden in verschiedenen Untergruppen:

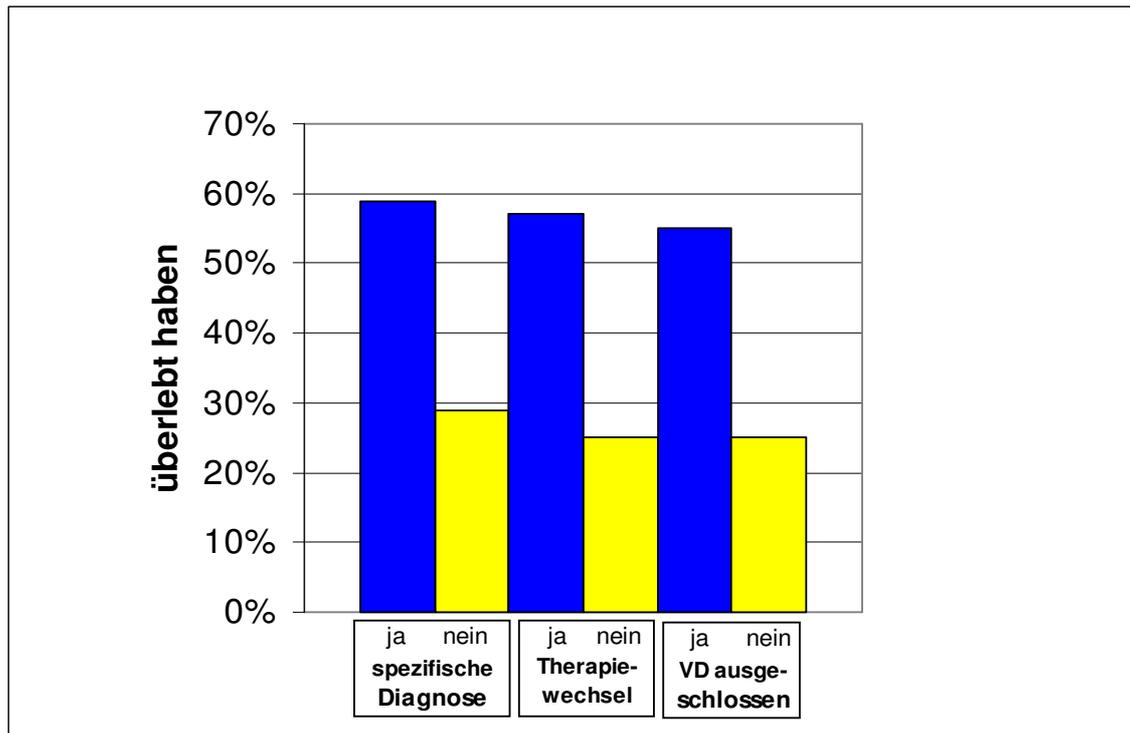


Diagramm 22: Überleben in verschiedenen Untergruppen

VD: Verdachtsdiagnose

Patienten mit spezifischer Diagnose, mit einem Therapiewechsel, aber auch Patienten, bei denen durch die Biopsie eine vorher bestehende Verdachtsdiagnose ausgeschlossen werden konnte, haben jeweils zu $\geq 55\%$ überlebt.

Zusammenfassung

In Tabelle 15 werden die wichtigsten Ergebnisse und Folgen der Biopsie zusammengefasst.

Pat.	Histologie	Komplikationen	Therapie	†
1	Malignom	keine	Limitierung	+
2	med.-tox. Alv-sch.	PnT, zusätzl. Drg., > 7 Tage, Blutung	Limitierung	+
3	interst. Fibrose/Pn	PnT, 2 zusätzl. Drg., > 7 Tage	Steroide, LTX	
4	inerst. Fibrose/Pn	> 7 Tage	Steroide, LTX	+
5	DAD	PnT, zusätzl. Drg., > 7 Tage, Reoperation	Steroide, Gancicl.	+
6	inerst. Fibrose/Pn	PnT	keine Veränderung	+
7	BOOP	Hypoxämie, Katecholamine ↑	Steroide	+
8	uncharakteristisch	keine	keine Veränderung	
9	interst. Fibrose/Pn	keine	keine Veränderung	+
10	Asp. Pneumonie	Luftleck	Steroide	
11	DIP	> 7 Tage, Luftleck, Hautemphysem, Wundinfekt.	Steroide	
12	BOOP	PnT, > 7 Tage, zusätzl. Drg., Wundinfektion	Steroide	
13	GvHD	Luftleck, Hypoxämie	Steroide	+
14	med.-tox. Alv-sch.	PnT, zusätzl. Drg.	Steroide, Gancicl.	
15	BOOP	Hypoxämie, Katecholamine ↑	Steroide	
16	Lungenembolie	Hypoxämie	Antikoagulation	
17	PCP	Hautemphysem, Hypoxämie	Limitierung	+
18	BOOP	keine	Limitierung	+
19	DAD	PnT, > 7 Tage	Steroide, Gancicl.	+
20	DIP	> 7 Tage	Steroide	
21	BOOP	keine	Steroide	
22	Pneumonie bei SLE	keine	Steroide, Gancicl.	
23	Lungenbeteiligung bei M. Crohn	PnT, zusätzl. Drg., > 7 Tage, Hypoxämie	Steroide	
24	BOOP	PnT, Katecholamine ↑	keine Änderung	+

Tabelle 15: Konsequenzen der OLB im Einzelfall

Asp. Pneumonie: Aspirationspneumonie; DAD: diffuser Alveolarschaden; Gancicl.: Ganciclovir; interst. Fibrose/Pn: interstitielle Fibrose / interstitielle Pneumonie; LTX: Vorstellung zur Lungentransplantation; med.-tox. Alv-sch.: medikamentös-toxischer Alveolarschaden; Pn: Pneumonie; PnT: Pneumothorax; Wundinfekt.: Wundinfektion; zusätzl. Drg.: zusätzliche Drainage; > 7 Tage: Drainagedauer > 7 Tage; ↑: erhöht; †: verstorben; **fettgedruckte Zahlen:** immunsupprimiert

Bei 17 Patienten (71 %) konnte durch die offene Lungenbiopsie ein spezifisches histologisches Ergebnis erzielt werden. Bei sieben Patienten (29 %) war das histologische Ergebnis unspezifisch. In fünf Fällen (21 %) wurde in der offenen Lungenbiopsie ein unerwarteter Erreger gefunden. Kleine Komplikationen traten bei 18 Patienten (75 %) auf, große Komplikationen bei zwei Patienten.

Die Therapie wurde bei 16 Patienten (94 %) mit spezifischer Diagnose geändert, von diesen haben 10 (62,5 %) überlebt. 10 Patienten (59 %) mit spezifischer Diagnose haben insgesamt überlebt.

Bei vier (57 %) von sieben Patienten mit unspezifischem Ergebnis wurde eine Therapieänderung herbeigeführt, von diesen hat ein Patient überlebt. Zwei Patienten aus der Gruppe mit unspezifischem Ergebnis haben insgesamt überlebt.

12 Patienten (50 %) haben bis zur Krankenhausentlassung überlebt. Es kam zu keinem prozedurassoziierten Todesfall. Insgesamt wurde bei 92 % (11) der Überlebenden die Therapie gewechselt, 83 % der überlebenden Patienten hatte eine spezifische Diagnose verbunden mit einem Therapiewechsel. Mit einem Therapiewechsel haben insgesamt 57 % der Patienten überlebt, ohne Therapiewechsel 25 %.

Wenn durch die Histologie eine Verdachtsdiagnose ausgeschlossen werden konnte (in 83 % der Fälle), haben 55 % der Patienten überlebt, wenn nicht, haben 25 % überlebt. In 83 % der Fälle konnte eine Verdachtsdiagnose durch die Biopsie ausgeschlossen werden.

Diskussion

Die vorliegende Studie kann zeigen, dass die offene Lungenbiopsie sicher bei einer ausgewählten Gruppe beatmeter Patienten mit Lungeninfiltraten unklarer Herkunft durchgeführt werden kann. Es wird deutlich, dass die offene Lungenbiopsie bei den meisten Patienten, in deren Fall nicht beziehungsweise weniger invasive Methoden kein sicheres Ergebnis zu der Ursache der Lungenerkrankung liefern konnten, zu einer definitiven Diagnose durch das histopathologische Ergebnis geführt hat. Abgesehen vom Cytomegalievirus und einem Fall von *Pneumocystis jirovecii* wurde annähernd kein infektiöser Erreger in der offenen Lungenbiopsie gefunden.

Es stehen verschiedene diagnostische Methoden bei Patienten mit respiratorischem Versagen und pulmonalen Infiltraten unklarer Ätiologie zur Verfügung. Nicht zu unterschätzen ist hierbei die Bedeutung einer genauen Anamnese. Außerdem können klinische, laborchemische und serologische Daten helfen, die Anzahl der möglichen Differentialdiagnosen zu reduzieren. Hinzu kommen Thorax-Röntgenuntersuchungen und / oder die Thorax-Computertomographie, die Bronchoskopie, eventuell inklusive transbronchialer Biopsie, und die bronchoalveoläre Lavage. Wenn aber diese Untersuchungsmethoden zu keiner definitiven Diagnose führen, muss der klinisch tätige Arzt die Risiken einer empirischen Therapie gegen die der offenen Lungenbiopsie abwägen. Die Art der Entscheidung hängt von der gesamten klinischen Situation des Patienten ab: Im Falle einer vermuteten bakteriellen Pneumonie erscheint eine empirische Antibiotikatherapie angemessen. Aus diesem Grund haben alle einbezogenen Patienten mindestens drei Tage lang (min. 3; max. 120; Median 18) eine antibiotische Therapie erhalten. Bei immunsupprimierten Patienten wurde eine antifungale Therapie zugefügt. Eine empirische Cytomegalievirus- oder *Pneumocystis jirovecii*-Therapie ist wegen der größeren Rate möglicher Nebenwirkungen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, komplizierter.

Scoresysteme

Der Lung-Injury-Score (LIS) wurde 1988 von Murray et al. entwickelt, um die Schwere eines Lungenschadens quantifizieren zu können (Murray et al. 1988). Erst dadurch ist es möglich, Untersuchungsergebnisse von Patientenpopulationen mit Lungenschaden vergleichbar zu machen. Ab einem Lung-Injury-Score ≥ 3 ist von einer schweren, die Prognose ungünstig beeinflussenden Fibroproliferation auszugehen (Meduri et al. 1994). 62,5 % aller Patienten hatten demnach, gemessen am Lung-Injury-Score (Mittelwert 2,9), einen schweren Lungenschaden.

Im Oktober 1994 einigten sich die Mitglieder der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) auf ein Score-System, das so objektiv wie möglich die Organdysfunktion von sechs verschiedenen Organsystemen beschreiben sollte, den SOFA-Score (Vincent et al. 1996). Zu Grunde gelegt wurden verschiedene Prinzipien der Entwicklung eines Organversagens, welche als Grundlage des Scores dienen sollten, so unter anderem die Vorstellung, dass eine Dysfunktion nicht statisch als „anwesend“ oder „abwesend“ beschrieben werden kann, sondern sich in einem zeitlichen Verlauf befindet. Dieser Tatsache wurde durch das Skalensystem Rechnung getragen. Der SOFA-Score sollte auf einer begrenzten Anzahl von leicht und zu jeder Zeit zu erhebenden Parametern basieren, die gleichzeitig so unabhängig wie möglich von der Therapie sein sollten. Die Ermittlung der kardiovaskulären Dysfunktion stützt sich auf den Einsatz von Katecholaminen. Dabei sind die Kategorien breit genug angegeben, um der unterschiedlichen Verwendung von Katecholaminen in verschiedenen Intensivstationen Rechnung zu tragen. Die neurologische Befunderhebung ist kompliziert wegen des Gebrauchs von Sedativa bei Intensivpatienten. Es ist nicht geklärt, ob der aktuelle Zustand unter Sedativa oder der angenommene Zustand ohne Sedativa ausschlaggebend zur Festlegung eines Wertes mittels der Glasgow-Coma-Scale ist, also fließen beide Zustände in die Beurteilung ein (Vincent et al. 1996).

Der Durchschnittswert des Maximum-SOFA-Scores lag bei 7,42 pro Patient, bei verstorbenen Patienten betrug er 7,9, bei Überlebenden 6,9. In einer Studie an fast 1500 Intensivpatienten betrug der Durchschnittswert des SOFA-Scores 8,2, im Median 7 Punkte. Allerdings war der Unterschied zwischen Überlebenden (6,7) und Verstorbenen (13,6) deutlich gravierender (Moreno et al. 1999).

Präoperative Diagnostik

Labordiagnostik

Die Entzündungsreaktion bei ARDS ist umfangreich untersucht worden. Von Interesse sind hierbei vor allem die Laborparameter Interleukin-6 (IL-6) und Procalcitonin (PCT). Differentialdiagnostisch hilfreich sind im Hinblick auf die Fragestellung nach einer infektiösen Ursache außerdem die Werte für das C-reaktive Protein (CRP) und die Leukozytenanzahl.

Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) ist das hormonell inaktive Propeptid des Calcitonins. Es wird in den C-Zellen der Schilddrüse produziert und proteolytisch gespalten, so dass es bei Gesunden mit weniger als 1 ng/ml nicht nachweisbar ist. Bei schweren Infektionen und bei Sepsis treten PCT-Serumwerte bis zu 500 ng/ml und darüber auf. Als Syntheseort des PCT bei systemischen Entzündungsreaktionen gelten derzeit unter anderem mononukleäre Zellen. PCT als Sepsismarker bietet die Möglichkeit, zwischen einem sepsisbedingten und einem nicht-sepsisbedingten ARDS zu unterscheiden (Brunkhorst et al. 1999). Die Kombination von Procalcitonin mit der Bronchoskopie und der bronchoalveolären Lavage könnte die Diagnostik infektiöser pulmonaler Erkrankungen verbessern und damit helfen, Patienten, die von einer offenen Lungenbiopsie profitieren würden, zu identifizieren.

Das Testprinzip in der Bestimmung des PCT ist der zweiseitige immunlumineszenzmetrische Assay („Sandwichtest“). Es werden zwei hochspezifische monoklonale Antikörper

verwendet. Das PCT kann in arteriellem und venösem Blut aus Serum, Heparin-, Citrat- und EDTA- Plasma bestimmt werden. Der Gesamtabbau von PCT bei Raumtemperatur beläuft sich auf etwa 10% in den ersten 24 Stunden. Der Referenzbereich liegt bei weniger als 0,5 ng/ml.

PCT wurde bei 67 % (16) der untersuchten Patienten bestimmt. Im Median lag der Wert bei 0,5 ng/ml (min. 0; max. 13). Damit lag das PCT in der untersuchten Patientengruppe unter den Werten, die bei Sepsis (> 6 ng/ml) oder septischem Schock (> 38 ng/ml) beschrieben worden sind (Giamarellos-Bourboulis et al. 2002). PCT-Werte nahe dem Normbereich machten eine Infektion in der untersuchten Patientengruppe unwahrscheinlich, so dass bei diesen Patienten die Entscheidung zur offenen Lungenbiopsie von niedrigen PCT-Werten gestützt wurde. Insbesondere in Abwesenheit bakterieller oder mykoider Pathogene in der Biopsie waren die Procalcitonin-Werte niedrig. Hohe PCT-Werte hatten die Entscheidung zur offenen Lungenbiopsie gebremst, da eine Antibiotikatherapie dadurch erfolgreich erschien.

Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) ist eine Mediatorsubstanz des Immunsystems mit verschiedenen biologischen Aktivitäten. Die systemischen Effekte von IL-6 beinhalten die Induktion von Fieber, die Produktion von Akute-Phase-Proteinen wie z.B. das C-reaktive Protein (CRP) und die Regulation der Immunantwort (Bauer et al. 2000). Auch auf das Wachstum von Bakterien, insbesondere *Pseudomonas aeruginosa*, sollen erhöhte IL-6-Werte einen fördernden Einfluss haben (Meduri et al. 1999). Unter anderem ist IL-6 auch bekannt als B-Zell-Stimulationsfaktor (BCSF). IL-6 kann von vielen verschiedenen Zellarten synthetisiert werden, darunter Monozyten / Makrophagen, Fibroblasten, Mastzellen und T-Zellen. Es fungiert als Differenzierungsfaktor für B-Zellen und Aktivierungsfaktor von T-Zellen. Erhöhte Werte im Serum oder Plasma können unter anderem bei Entzündungen auftreten.

Eine in-vitro Studie konnte zeigen, dass Fibroblasten als Antwort auf ein pulmonales Ödem in IL-1-abhängiger Weise 3,5-fach mehr IL-6 produziert haben (25.200 pg/ml) als in einer Vergleichsanordnung. Die in-vivo-Relevanz wurde durch einen 11-fach höheren IL-6-Level im Lungenödem bei ALI-Patienten (104 ng/ml) nachgewiesen

(Olmann et al. 2004). IL-6-Werte über 400 pg/ml im Plasma in der ersten Woche eines ARDS sind mit einer geringen Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden. Die Spezifität für das Versterben bei Werten über 400 pg/ml liegt bei 77,78 %, die Sensitivität bei 75 %. Bei Überlebenden lagen die Werte bei Meduri et al. um 407 pg/ml, bei Verstorbenen um 654 pg/ml, nach 10 Tagen um 243 pg/ml (Überlebende) und 545 pg/ml (Verstorbene). IL-6 ist ein konstanter und effizienter prognostischer Marker (Meduri et al. 1995).

In der vorliegenden untersuchten Patientengruppe lag das IL-6 im Mittel bei 556 pg/ml, bei den Überlebenden 196 pg/ml und bei den Verstorbenen 850 pg/ml. Diese Werte sind gut mit denen von Meduri et al. vergleichbar.

Radiologische Untersuchungen

Röntgenaufnahmen und CT-Untersuchungen haben einen unbestrittenen Nutzen, um Abnormalitäten bei beatmeten Patienten zu erkennen, z.B. Infiltrate der Lunge, das Auftreten eines Pneumothorax, die Dislokation des Tubus, Pleuraergüsse et cetera. Allerdings können diese Verfahren nur bedingt Aussagen bezüglich der zugrunde liegenden Pathologie treffen (Mäurer et al. 1998; Miller et al. 1998). In einer retrospektiven Studie an 23 thorakotomierten Patienten wurde das histologische Ergebnis verglichen mit den radiologischen Untersuchungen. Das Ergebnis zeigte, dass eine retikuläre Verschattung nicht mit der Schwere der Fibrose in Zusammenhang steht, und dass die radiologischen Auffälligkeiten nicht mit einem Stadium des ARDS korrelierten, da die Qualität der Verschattungen nicht mit der Dauer und in keiner Weise mit dem histologischen Bild des Krankheitsprozesses in Verbindung zu bringen war (Mäurer et al. 1998). Dieses wird in der vorliegenden Studie bestätigt. Trotz der oft eindeutigen histologischen Diagnosen und deren großer Vielschichtigkeit zeigte das Röntgenbild in 92 % der Fälle eine diffuse, beidseitige, alle vier Quadranten betreffende Verschattung. Diese bezüglich der zugrunde liegenden Ätiologie nicht weiterführenden radiologischen Befunde dürfen allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, dass insbesondere das CT bei der Planung der chirurgischen Lungenbiopsie als Anhaltspunkt für den Chirurgen zur Biopsielokalisation eine wichtige Rolle spielt.

Auch Shorr et al. kommen zu dem Ergebnis, dass kein radiologisches Merkmal pathognomisch für einen spezifischen Prozess ist (Shorr et al. 2004). Trotzdem befürworten sie den frühen Einsatz der Computertomographie bei immunsupprimierten Patienten. Gerade im Hinblick auf weitere, invasivere Diagnostik messen sie der Computertomographie als Bildgebung für ein gezieltes Vorgehen hohe Bedeutung bei.

Bronchoskopie

Mindestens eine durchgeführte Bronchoskopie inklusive bronchoalveolärer Lavage war Einschlusskriterium dieser Studie.

Bronchoalveoläre Lavage

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) hat einige Vorteile als diagnostisches Werkzeug im Vergleich zur transbronchialen Biopsie. Sie repräsentiert ein großes Stück untersuchtes Lungengewebe, und die Menge an gewonnener Flüssigkeit lässt multiple Analysen zu, vor allem die Zytologie (Prozentsatz von Neutrophilen, Eosinophilen, Vorhandensein maligner Zellen u. a.), Gram-Färbungen und die Mikrobiologie (Anlegen von Kulturen, Bakteriologie, Mykologie, Virologie). Die BAL gilt als die beste Möglichkeit zur Diagnostik bakterieller, nosokomialer Pneumonien (Chastre et al. 1995; Papazian und Gannier 2003). Hierfür wird bei immunsupprimierten Patienten ein diagnostischer Nutzen von 56,2 % angegeben (Jain et al. 2004).

Im Vergleich mit der Histologie erreicht die BAL bei beatmeten Patienten eine Sensitivität von 47 % - 91 %, die Spezifität variiert von 45 % -100 % (Chastre et al. 1995; Papazian und Gannier 2003). Ellis et al. stellen fest, dass die offene Lungenbiopsie im Vergleich zur BAL bei immunsupprimierten, nicht beatmeten Patienten einen höheren diagnostischen Nutzen aufweist (Ellis et al. 1995).

In der Zytologie konnte in 46 % ein positiver Befund erbracht werden, in der Mikrobiologie in 63 %, allerdings waren diese Befunde in der vorliegenden Studie nicht ausreichend oder eindeutig genug, um eine kurative Therapie einleiten oder eine Diagnose stellen zu können.

Von 10 Patienten, bei denen mikrobiologisch Bakterien gefunden wurden, konnte die OLB nur einen Fall bestätigen. Es handelte sich somit um Fälle der Kolonisation und nicht der Infektion.

53 % der positiven mikrobiologischen Ergebnisse der BAL in dieser Studie zeigten *Candida* spezie. In der OLB hingegen wurde in keinem einzigen Fall *Candida* isoliert. Das Auftreten von *Candida* in der BAL ist kein verlässlicher Marker für das Vorliegen einer tatsächlichen *Candida*-Pneumonie. In einer Untersuchung von 25 nicht-neutropenischen, beatmeten Patienten zeigten zwar 40 % *Candida* in der BAL, aber nur 8 % hatten tatsächlich eine *Candida*-Pneumonie. Das positive *Candida*-Ergebnis einer BAL ist also nicht spezifisch (el-Ebiary et al. 1997). Folglich sind positive BAL-Ergebnisse schwierig zu interpretieren: Die Identifikation von *Candida* spezie in der BAL stellt ein diagnostisches Dilemma dar, da oft nicht zwischen Kolonisation und Infektion unterschieden werden kann (Azoulay et al. 2004). Bei 803 seit mehr als zwei Tagen mechanisch beatmeten Patienten wurde in einer Multicentre-Studie die Häufigkeit einer *Candida*-Kolonisation mit 26,6 % angegeben (Azoulay et al. 2006). Diese Kolonisation wird in direkten Zusammenhang gebracht mit einem verlängerten Intensivaufenthalt und einem erhöhten Risiko für Pneumonien.

Die Zytologie der BAL erbrachte fünfmal den fraglichen Befund von Viruseinschlusskörperchen, in einem Fall mit konkretem Verdacht auf das Cytomegalievirus (CMV). Dahingegen wurde CMV im Material der offenen Lungenbiopsie ebenfalls fünfmal sichergestellt, allerdings in drei Fällen bei anderen Patienten. Papazian et al. fanden im Material der offenen Lungenbiopsie bei 50 % ihrer Patienten CMV. Eine zuvor CMV-negative BAL war unter anderem Indikation zur OLB (Papazian et al. 1998).

Tamm et al. beschreiben die bronchoalveoläre Lavage als eine geeignete Methode zum Nachweis einer CMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten (Tamm et al. 2001).

Nicht alle Studien der offenen Lungenbiopsie bei ALI / ARDS hatten eine Bronchoskopie mit BAL zwingend zur Voraussetzung für die offene Lungenbiopsie (Warner et al. 1988; Flabouris und Myburgh 1999; Chuang et al. 2003; Patel et al. 2004; Kao et al. 2006). Da, wie oben beschrieben, die bronchoalveoläre Lavage eine hohe Sensitivität für nosokomiale Pneumonien aufweist, kann dieser Unterschied zu verschiedenen Resultaten führen. Beispielsweise führten Warner et al. in nur 14 % der Fälle eine Bronchoskopie durch und fanden anschließend in 53 % aller offenen Lungenbiopsien eine infektiöse Ursache. Kao et al. untersuchten 78 % ihrer Patienten mittels bronchoalveolärer Lavage. Bei negativem Befund entschieden sie sich zur offenen Lungenbiopsie, die in 27 % eine infektiöse Diagnose stellen konnte. Diese Infektionsraten können aus dem Verzicht auf eine konsequente, präoperative BAL resultieren. Der Wert der BAL in der Pneumonie-Diagnostik wird durch eine Studie verdeutlicht, die einen post mortem-Vergleich zwischen der offenen Lungenbiopsie und der bronchoalveolären Lavage durchführt. Hierbei wurde nur einer von 14 in der OLB gesicherten Keime nicht durch die BAL erkannt (Gaussorgues et al. 1989).

Aus diesen Resultaten lässt sich schließen, dass eine offene Lungenbiopsie nach einer positiven bronchoalveolären Lavage nur einen geringen Nutzen hat. Wird die Bronchoskopie als ein Filter infektiöser Keime genutzt, hilft die BAL auf diese Weise, die Anzahl der Patienten, die möglicherweise für eine offene Lungenbiopsie in Betracht kommen, zu reduzieren.

Transbronchiale Biopsie

Eine transbronchiale Biopsie (TBB) wurde bei 17 % der Patienten durchgeführt, vier Patienten wurden insgesamt siebenmal transbronchial biopsiert. Die Ergebnisse waren nicht eindeutig, widersprachen dem klinischen Bild, konnten nur einen Verdacht äußern oder das Gewebe war nicht auszuwerten, so dass in allen Fällen die Entscheidung zur offenen Lungenbiopsie getroffen wurde, um eine sichere Diagnose zu bekommen. Bei Patient 3 war die offene Lungenbiopsie trotz des unspezifischen Ergebnisses sinnvoll, da die ebenfalls unspezifische transbronchiale Biopsie angezweifelt wurde.

Bei spontan atmenden Patienten ist die transbronchiale Biopsie eine gut untersuchte und etablierte Untersuchungsmethode, die allerdings eine signifikant höhere Rate an Komplikationen aufweist im Vergleich zu Patienten, bei denen im Rahmen einer Bronchoskopie keine TBB durchgeführt wurde (31 % versus 13,6 %) (Jain et al. 2004). Bei beatmeten, intensivpflichtigen Patienten ist die transbronchiale Biopsie bisher nur schlecht dokumentiert (Bulpa et al. 2003; Papzian und Gannier 2003). In einer retrospektiven Studie über 22 transbronchiale Feinnadelpunktionen wurde in 65 % der Fälle eine definitive Diagnose gewonnen. Hierbei handelte es sich um verschiedene Formen des Bronchialkarzinoms. Diese Form der Biopsie dient in erster Linie der Abklärung mediastinaler Veränderungen (z.B. Lymphknoten) über 2 cm Größe, die im CT entdeckt worden sind, und die über das Bronchoskop gut zugänglich sind. Die transbronchiale Biopsie wird eingesetzt zum Staging mediastinaler Lymphknoten und in der Diagnose von Neoplasien (Ghamande et al. 2002).

Die Rate an spezifischen Diagnosen wird angegeben von 35 % bis 74 % (O'Brien et al. 1997; Ghamande et al. 2002; Bulpa et al. 2003). O'Brien et al. geben die Übereinstimmung der TBB mit den Ergebnissen einer Autopsie bei 13 beatmeten Patienten mit 84,6 % an (O'Brien et al. 1997). In einer anderen postmortalen Studie an beatmeten ARDS-Patienten zeigte die TBB in Bezug auf eine spezifische Diagnose eine Sensitivität von 57 % und eine Spezifität von 100 %. Diese Studie deutet an, dass die TBB eventuell wegen der niedrigen Sensitivität einen geringen diagnostischen Wert bei mechanisch beatmeten Patienten hat (Rao et al. 1998).

Bei Burt et al. wurden verschiedene diagnostische Methoden bei 20 spontan atmenden Patienten mit unklaren pulmonalen Infiltraten prospektiv bezüglich des diagnostischen Erfolges verglichen: perkutane Aspirationsnadel 29 %, schneidende Nadel 53 %, transbronchiale Biopsie 59 % und offene Lungenbiopsie 94 % (Burt et al. 1981). Eine weitere Studie untersuchte die OLB bei 20 immunsupprimierten Patienten, von denen bei 19 eine negative TBB durchgeführt wurde. Hier führte erst die OLB zu einer Diagnose. 85 % der thorakotomierten Patienten haben infolge des veränderten therapeutischen Managements überlebt (Toledo-Pereyra et al. 1980).

Die transbronchiale Biopsie ist eine Methode, die bei beatmeten Patienten mit ungeklärten pneumonischen Infiltraten mit einem akzeptablen Risiko durchgeführt werden kann, die allerdings wegen der erhöhten Gefahr von Komplikationen bei ARDS-Patienten vorsichtig vorgenommen werden sollte. Bei Bulpa et al. wurde von neun ARDS-Patienten bei vieren (44 %) ein Pneumothorax durch die TBB erzeugt (Bulpa et al. 2003), bei mechanisch beatmeten ARDS-Patienten wird das Risiko insgesamt mit etwa 7 % angegeben (Weg et al. 1998).

Das Risiko eines Pneumothorax durch die TBB bei beatmeten Patienten allgemein reicht von 0 % bis 24 % (Papin et al. 1986; Pincus et al. 1987; O'Brien et al. 1997; Ghamande et al. 2002; Bulpa et al. 2003).

Das Risiko einer Blutung als Komplikation der TBB bei beatmeten Patienten wird mit 8 - 20 % angegeben (Papin et al. 1986; Pincus et al. 1987; Martin et al. 1995). Besonders risikoreich hinsichtlich einer Blutung sind thrombopene Patienten.

Als Nachteil der TBB wird die begrenzte Größe des entnommenen Gewebes und die beschränkte Möglichkeit zum Erreichen einer fokalen Verschattung genannt. Dies beides kann zur Folge haben, dass die Biopsie kein Gewebe mit einem Krankheitsprozess enthält, beispielsweise eine Fibrose, und dass nicht ausreichend Gewebe für weiterführende mikrobiologische Untersuchungen zur Verfügung steht, es sei denn, es werden wenigstens fünf Biopsien entnommen und damit das ansteigende Risiko eines Pneumothorax in Kauf genommen (Martin et al. 1995; Bulpa et al. 2003; Papzian und Gannier 2003).

Wenn die BAL nicht hilfreich war, sollte als nächster Schritt bei einer bestimmten Patientengruppe die OLB erfolgen (Tamm et al. 2001; Papazian und Gannier 2003).

Offene Lungenbiopsie

Verschiedene Autoren haben Ergebnisse und Sicherheit der offenen Lungenbiopsie bei beatmeten Patienten in retrospektiven Studien untersucht und sind dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen.

Tabelle 16 fasst die wichtigsten Ergebnisse der Studien zusammen, die nicht ausschließlich immunsupprimierte Patienten untersucht haben.

	Warner 1988	Papazian 1998	Flabouris 1999	Chuang 2003	Patel 2004	Kao 2006	vor- liegend
Patienten- anzahl	80	36	24	17	57	41	24
Patienten / Jahr	7,3	9	2,4	?	5,2	6,8	3
Beatmung [%]	25	100	58	47	96	100	100
Broncho [%]	14	100	100	68	77	78	100
Immunsupp. [%]	93	3	29	12	30	41	63
Mortalität [%]	0	0	8	0	0	0	0
spezifische Diagnosen [%]	66	75	46	47	60	44	71
Therapiew. [%]	70	92	75	65	60	73	83
Überleben [%]	30	50	33	41	47	50	50

Tabelle 16: Studienüberblick

Beatmung: Anteil der Patienten mit präoperativer, invasiver mechanischer Beatmung; Broncho: präoperative Bronchoskopie / BAL; Immunsupp.: Immunsuppression; Mortalität: prozedurbezogene Mortalität; Therapiew.: Therapiewechsel; Überleben: Überleben bis zur Entlassung

Mit einer Inzidenz von drei offenen Lungenbiopsien pro Jahr, welches einer OLB auf 433 Patienten entspricht, war dieser Eingriff in der vorliegenden Studie ein seltenes Ereignis. Bei Betrachtung der anderen Studien zeigt sich aber eine ähnliche Inzidenz zwischen 2,4 und 9 offenen Lungenbiopsien pro Jahr (siehe Tabelle 16).

Die Effektivität einer diagnostischen Maßnahme hängt von der untersuchten Patientengruppe ab. Die Heterogenität der Gruppen, die oft kleinen Gruppengrößen und die verschiedenen benutzten Definitionen machen einen Vergleich der veröffentlichten Ergebnisse schwierig. Ein herausragendes Merkmal in dieser Studie ist der große Anteil immunsupprimierter Patienten (63 %). Bei Warner et al. waren 93 % immunsupprimiert, allerdings wurden lediglich 20 Patienten präoperativ beatmet, von denen nur zwei überlebt haben (Warner et al. 1998). Ein weiterer Unterschied besteht in der grundlegenden Voraussetzung der mechanischen, invasiven Beatmung bei allen in dieser Studie untersuchten Patienten und der bei allen Patienten durchgeführten Bronchoskopie inklusive bronchoalveolärer Lavage. Bei Papazian et al. waren alle Patienten präoperativ beatmet und mittels Bronchoskopie untersucht worden. Allerdings wurden dort, wie auch bei Patel et al., im Unterschied zu dieser Studie ausschließlich ARDS-Patienten untersucht (Papazian et al. 1998; Patel et al. 2004). Der im vorliegenden Patientenkollektiv ermittelte LIS-Wert (2,9) liegt nur wenig unter dem von Papazian berichteten LIS von 3,1 (Papazian et al. 1998).

Kao et al. haben 2006 darüber hinaus ausschließlich ARDS-Patienten innerhalb von sieben Tagen nach der Intubation untersucht und schlossen auch Patienten mit videoassistierter Thorakotomie ein (Kao et al. 2006).

Bei Dunn et al. erscheint die offene Lungenbiopsie bei immunkompetenten Patienten mit nosokomialer Pneumonie als wenig sinnvoll (Dunn et al. 1994). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen allerdings nicht, dass die OLB bei immunkompetenten Patienten ohne Nutzen wäre. Alle neun immunkompetenten Patienten erfuhren eine Therapieänderung als Folge der OLB.

Komplikationen

Bei den hier untersuchten Patienten traten in 75 % aller Thorakotomien kleine Komplikationen auf. Zu 38 % war dies das Auftreten eines Pneumothorax, häufig mit den Folgen einer Hypoxämie (21 %), einer zusätzlichen Drainage (25 %) und / oder einer verlängerten Drainagedauer (38 %). Das Problem des Parameters Drainagedauer ist die Tatsache, dass bei allen Verstorbenen die Drainage natürlich mit dem Tode geendet hat, auch wenn sie sonst noch weiter erforderlich gewesen wäre. Die Rate der Pneumothoraces liegt über der von Papazian et al. berichteten. Dieses ist möglicherweise mit der kontinuierlichen Beatmung während der Biopsieentnahme zu erklären. Papazian et al. berichteten von nur einem postoperativen Pneumothorax und fünf Patienten mit einem moderaten Luftleck für die Dauer von 2 – 10 Tagen. Sie diskonnektierten ihre Patienten vom Beatmungsgerät im Augenblick der Biopsieentnahme. Kao et al. erfassten zwei Pneumothoraces. Sie senkten den PEEP-Wert um mindestens 2 cmH₂O nach der Operation, um Luftleckagen vorzubeugen (Kao et al. 2006). Bei der Diskussion des Pneumothorax als Komplikation nach der offenen Lungenbiopsie darf man nicht übersehen, dass die Inzidenz des Pneumothorax bei mechanisch beatmeten Patienten von 4 % bis 14 % reicht und im Falle eines zusätzlichen ARDS von 7 % bis auf 60 % und höher steigen kann, abhängig von Schwere und Dauer des ARDS und von der Beatmungsstrategie (Weg et al. 1998; Woodside et al. 2003). Dabei stellt das persistierende Luftleck die häufigste Komplikation der offenen Lungenbiopsie bei ARDS-Patienten dar und zwar ohne signifikante Korrelationen zu Alter, Geschlecht, Steroidmedikation, Diabetes, Immunsuppression oder histologischer Diagnose (Cho et al. 2006). Cho et al. benennen eine lungenprotektive Beatmungsstrategie mit limitiertem Spitzenbeatmungsdruck als Hauptfaktor zur Risikoreduzierung eines Pneumothorax bei offener Lungenbiopsie. Ob ein prozedurassoziierter Pneumothorax in einer höheren Mortalität resultiert, ist unklar. In der vorliegenden Studie war die Mortalität bei Patienten mit Pneumothorax oder Luftleck nicht erhöht.

Insgesamt als Risikofaktor für diesen Eingriff und als die Prognose negativ beeinflussend wird die präoperative und anhaltende postoperative Beatmung gewertet (Warner et al. 1988; Flabouris et al. 1999).

Bei thrombopenen Patienten sollte die Indikation zur offenen Lungenbiopsie vorsichtig gestellt werden, da bei einem dieser Patienten ein Hämatothorax als Komplikation auftrat.

Große Komplikationen ereigneten sich bei zwei Patienten. Kein Patient ist in unmittelbarem Zusammenhang zu der OLB verstorben. Von einem operationsbedingten Todesfall wird bei White et al. berichtet (White et al. 2000). Flabouris et al. dokumentierten zwei prozedurbezogene Todesfälle (Flabouris et al. 1999). In einer älteren vierten Studie wird bei 14 durchgeführten chirurgischen Biopsien von drei mit der Biopsie in Zusammenhang stehenden Todesfällen berichtet (Potter et al. 1985).

Mikrobiologie

Auffällig ist in dieser Studie der geringe Keimnachweis aus dem Material der offenen Lungenbiopsie, nur in 29 % wurde ein Keim nachgewiesen. Dieses hängt höchstwahrscheinlich damit zusammen, dass eine Infektion bei dem untersuchten Patientenkollektiv durch die bei allen Patienten durchgeführte Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) und die Bestimmung des Procalcitonin-Wertes annähernd ausgeschlossen wurde, bevor eine offene Lungenbiopsie (OLB) durchgeführt wurde. Hierzu gibt es eine Reihe von ähnlichen Ergebnissen in der Literatur: Flabouris et al. fanden in 17 % Erreger in der OLB, nachdem bei 87,5 % der Patienten eine BAL durchgeführt worden war (Flabouris et al. 1999), und in einer weiteren Studie wurde bei 77 % der Patienten eine BAL vorgenommen, die OLB präsentierte in 16 % einen Erreger (Patel et al. 2004). Kao et al. fanden nur bei vier Patienten (10 %) eine Übereinstimmung der Keimdiagnostik zwischen OLB und BAL (Kao et al. 2006). Warner et al. bronchoskopierte nur 14 % der Patienten vor der OLB, die dann in 54 % einen Krankheitserreger als Ursache eines infektiösen Geschehens zeigte (Warner et al. 1988). Anders scheint es sich mit dem Cytomegalievirus (CMV) zu verhalten. In einer Studie aus dem Jahr 1998 wurden alle 36 Patienten vor der OLB gezielt mittels BAL und Serologie auf CMV untersucht und nur bei negativem Ergebnis chirurgisch biopsiert (Papazian et al. 1998). In der mikrobiologischen Untersuchung der OLB wurde in 50 % CMV festgestellt. Auch bei Patel et al. wurde CMV in drei Fällen

unerwartet gefunden (Patel et al. 2004). In der vorliegenden Studie war bei fünf von sieben Biopsien mit Keimnachweis ebenfalls CMV in der OLB festgestellt worden, dreimal davon unerwartet.

Therapiewechsel

Bei 15 Patienten (62,5 %) wurden in der Therapie der durch die offene Lungenbiopsie gewonnenen Diagnose Steroide eingesetzt, bei neun (60 %) davon wurde eine Steroidtherapie neu begonnen. Die Überlebenden erhielten zu 83 % (10) Steroide. 50 % aller Verstorbenen waren Immunsupprimierte, die keine Steroidbehandlung erhielten. Am niedrigsten war die Mortalität bei den Immunkompetenten mit 33 %. Ob dieses einfach nur an der besseren Abwehrlage oder aber dem hochfrequenten Einsatz von Steroiden liegt, ist in dieser Studie nicht abschließend zu klären.

Meduri et al. konnten in der fibroproliferativen Phase eines ARDS eine Verbesserung der Oxygenierung und der Prognose durch den Einsatz von Steroiden (Methylprednisolon) erreichen (Meduri et al. 1998).

Die offene Lungenbiopsie ist laut Papazian et al. eine sichere und gute Methode zur Diagnosesicherung bei ARDS-Patienten, bevor möglicherweise Steroide eingesetzt werden sollen. Nicht alle ARDS-Patienten zeigen in der Histologie eine Fibrose. Von 38 ARDS-Patienten mit einer potentiellen Indikation für eine Steroidtherapie haben nur 41 % in der OLB eine Fibrose gezeigt (Papazian und Gannier 2003).

Eine gezielte antivirale Therapie wurde bei immunsupprimierten Patienten in 27 % der Fälle eingeleitet. Hierbei handelte es sich ausnahmslos um eine Ganciclovirtherapie bei CMV-Nachweis in der OLB.

In einer prospektiven Studie wurde die OLB durchgeführt, wenn die Patienten nach vier Tagen nicht auf eine empirische Thrimethoprim-Sulfamethoxazol- und Erythromycin-Antibiotikatherapie ansprachen. Von 22 Patienten wurden 10 empirisch mit dieser Kombination behandelt, 80 % zeigten darunter eine Besserung der Symptome. Die verbleibenden 20 % zeigten in der OLB *Pneumocystis jirovecii* (Potter et al. 1985).

Während die antibiotische Therapie allein bei neutropenen Patienten mit diffusen Infiltraten in höchstens 30 % zu einer Verbesserung führt, kann eine verbesserte Antwort auf die Therapie in bis zu 60 % erzielt werden, wenn ein Antimykotikum

dazugegeben wird. Eine empirische Therapie mit einem Antimykotikum wird daher empfohlen (Maschmeyer et al. 2003). Bei klinischem Verdacht auf eine Pilzinfektion spielt die empirische Therapie also eine große Rolle. Die OLB kann eine Pilzinfektion wegen des fleckigen Auftretens nicht sicher ausschließen. Alle Patienten in der vorliegenden Studie sind bei entsprechendem Verdacht antifungal behandelt worden. Dagegen ist eine kalkulierte Therapie gegen das Cytomegalievirus oder *Pneumocystis jirovecii* wegen der hohen Toxizität nicht zu empfehlen. Es gilt also, die Risiken einer empirischen Therapie und die Risiken der OLB gegeneinander abzuwägen. Eine Therapieänderung wurde in der vorliegenden Studie in 83 % durchgeführt. 57 % dieser Patienten haben überlebt. Wenn keine Therapieänderung erfolgt ist, bedeutet dies aber nicht, dass die Biopsie erfolglos war. Auch der Ausschluss einer Diagnose durch die OLB, die eine Therapieänderung nötig gemacht hätte, rechtfertigt die OLB. So konnte von insgesamt vier Fällen (16 %), in denen von einer Therapieänderung abgesehen wurde, in 50 % ein Malignom ausgeschlossen werden, in 25 % eine Graft versus Host-Erkrankung und in weiteren 25 % eine Beteiligung der Lunge bei M. Crohn. Durch die Ausschlussdiagnosen insgesamt (54 %) konnte den Patienten in vielen Fällen eine möglicherweise gefährliche Therapie erspart werden. Eine Limitierung der Therapie wurde ausschließlich bei Patienten mit spezifischer Diagnose und infauster Prognose vorgenommen.

Die große Bedeutung eines infolge einer offenen Lungenbiopsie durchgeführten Therapiewechsels für das Überleben konnte eine prospektive Studie an 100 ARDS-Patienten zeigen, von denen 67 % aus der Gruppe mit Therapiewechsel (78 %) überlebten (Papazian et al. 2007). Vergleichbare Ergebnisse konnte auch die vorliegende Studie zeigen.

Offene Lungenbiopsie auf Station oder im OP

15 Patienten (62,5 %) dieser Studie sind in der Intensivstation biopsiert worden, die Entscheidung hierzu wurde individuell aus der Schwere des Krankheitsbildes getroffen. 11 Immunsupprimierte (73 %) wurden auf der Station biopsiert. Der Grund hierfür ist in der Schwere der Erkrankung vor dem Hintergrund der Immunsuppression und der damit verminderten Transportfähigkeit zu vermuten.

Die Patienten haben nicht mehr an Komplikationen davongetragen als die im OP biopsierten Patienten, insbesondere sind keine Wundinfektionen oder ähnliche infektiöse Komplikationen aufgrund der semisterilen Bedingungen eingetreten, und auch auf das Biopsieergebnis hat die Station als Ort des Eingriffs keine negativen Folgen gehabt. Allerdings liegt die Mortalität mit 53 % etwas über der Mortalität der im OP biopsierten Patienten (44 %). Dieses ist mit großer Wahrscheinlichkeit dadurch zu erklären, dass die im OP biopsierten Patienten gemäß SOFA-Score und Lung-Injury-Score weniger schwer krank waren.

Papazian et al. berichten, dass die OLB direkt auf der Station erfolgen kann, besonders wenn der Zustand der Oxygenierung des Patienten kritisch ist. Dieses wird als wichtiger Vorteil der OLB genannt (Papazian und Gannier 2003). In einer früheren Studie wurde der Eingriff auf der Station vorgenommen, wenn der $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ -Wert unter 120 mmHg lag (Papazian et al. 1998). Es traten ein Pneumothorax und ein Patient mit transfusionsbedürftiger Blutung auf, aber keine intraoperativen Komplikationen oder Todesfälle. Auch Kao et al. thorakotomierten auf der Intensivstation, wenn der FiO_2 -Wert 1 (100 %) erreichte und der PEEP-Wert bei mindestens 12 cmH₂O lag. Sie beobachteten konform zu dieser Studie ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Komplikationsrate. Bereits vor Jahrzehnten schlugen Hill et al. vor, die OLB bei Patienten mit akutem Lungenversagen auf der Intensivstation vorzunehmen (Hill et al. 1976).

Auch dürfen die Gefahren eines Krankentransportes von der Intensivstation zum OP nicht unterschätzt werden. Als Hochrisikotransport gelten Patienten mit einem PEEP > 5 cmH₂O und einer kontinuierlichen Katecholamininfusion (Szem et al. 1995). Demzufolge fielen knapp 80 % der hier untersuchten Patienten in die Kategorie „Hochrisikotransport“.

Außerdem ist eine erhöhte Inzidenz nosokomialer Pneumonien bei beatmeten Patienten in Abhängigkeit zu intrahospitalen Transporten beschrieben worden (Bercault et al. 2005). Und schließlich kann die Biopsie auf der Intensivstation unabhängig von OP-Kapazitäten durchgeführt werden, so dass sie personal- und kostenschonender vorgenommen werden kann.

Immunsupprimierte Patienten

Pulmonale Komplikationen gelten bei immunsupprimierten Patienten als eine Hauptursache für das Versterben der Patienten (Shorr et al. 2004). 75 % aller Verstorbenen waren in dieser Studie immunsupprimiert.

Beim Auftreten radiologischer Veränderungen stehen die Kliniker vor einer diagnostischen Herausforderung. Das Spektrum möglicher Differentialdiagnosen ist groß und die Radiologie ist selten eindeutig.

In der vorliegenden Untersuchung sind 80 % der Patienten nach Stammzelltransplantation (SCT) verstorben. Dieses entspricht der höchsten Mortalität, die in dieser Studie in einer Teilgruppe beobachtet wurde. Auch Huaranga et al. fanden bei beatmeten Patienten nach Stammzelltransplantation eine Überlebensrate von nur 18 % (Huaranga et al. 2000). Das Ergebnis deckt sich ebenfalls mit den Beobachtungen von Shorr et al., die bei SCT-Patienten unter Beatmung eine Mortalität von 90 % beobachtet haben (Shorr et al. 2004). Auch Shaikh et al. postulieren einen geringen Nutzen der offenen Lungenbiopsie bei SCT-Patienten (Shaikh et al. 2002). Trotzdem hatte in der vorliegenden Studie die offene Lungenbiopsie bei drei von fünf SCT-Patienten eine Therapieänderung zur Folge. Wegen des großen differentialdiagnostischen Spektrums in dieser Untergruppe war die Anzahl der durch die offene Lungenbiopsie ausgeschlossenen Diagnosen größer als in anderen Gruppen.

Das Cytomegalievirus (CMV) ist der häufigste Keim, der bei immunsupprimierten Patienten ohne HIV-Infektion gefunden wird (Shorr et al. 2004). Alle durch die offene Lungebiopsie entdeckten CMV-Fälle betrafen auch in dieser Studie immunsupprimierte Patienten. Weiter beschreiben Shorr et al., dass bis zu 50 % der Infiltrate nicht-infektiösen Ursprungs sind, und sie mit einer schlechten Prognose einhergehen. Die zugrunde liegenden Erkrankungen sind häufig Medikamententoxizität oder die Graft versus Host-Erkrankung. Es muss vor einer Steroidtherapie sehr genau darauf geachtet werden, dass eine Infektion ausgeschlossen ist. Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) hat hierbei eine Sensitivität für CMV von 22 % bis 61 %, bei *Pneumocystis jirovecii* soll sie sogar in 85 % bis 90 % diagnostisch sein (Shorr et al. 2004). In dieser Studie konnte die bronchoalveoläre Lavage einen Fall von *Pneumocystis jirovecii* bei einem immunsupprimierten Patienten nicht entdecken, in zwei Fällen wurden in der BAL

Viren und gleichzeitig in der offenen Lungenbiopsie das Cytomegalievirus gefunden. Es ist außerdem vor dem Hintergrund der Erregerdiagnostik die breite prophylaktische antibiotische und antimykotische Abdeckung dieser Patienten zu bedenken, die möglicherweise Einfluss genommen hat auf die Identifizierung der Krankheitserreger.

Eine Verzögerung der Diagnose einer Lungenerkrankung bei immunsupprimierten Patienten von über fünf Tagen erhöht die Mortalität um mehr als das dreifache (Shorr et al. 2004). Daneben verschlechtert auch die Notwendigkeit zur Beatmung die Prognose. Das Fortschreiten von Infiltraten ist ein besorgniserregendes Ereignis. Es muss immer nach infektiösen und nicht-infektiösen Ursachen gesucht werden. Dabei ist zu beachten, dass kein klinisches Symptom und kein radiologisches Zeichen eine Diagnosemöglichkeit ausschließen kann.

Diagramm 23 fasst das Vorgehen bei immunsupprimierten Patienten mit radiologischen Infiltraten zusammen (Shorr et al. 2004):

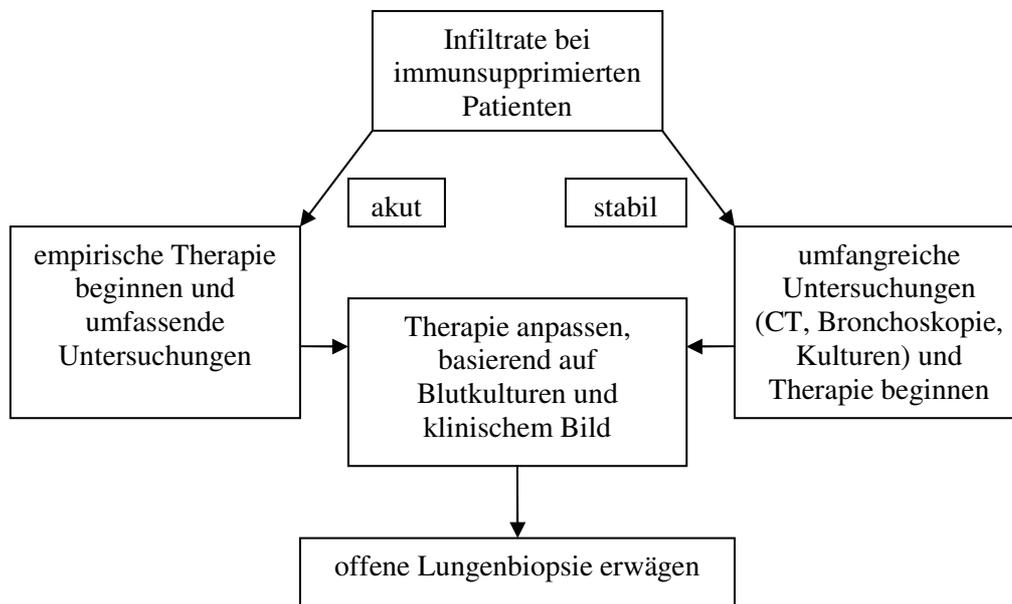


Diagramm 23: Infiltrate bei immunsupprimierten Patienten

In einer retrospektiven Studie an 63 immunsupprimierten Patienten wurde durch die offene Lungenbiopsie bei 62 % eine spezifische Diagnose gesichert. Bei beatmeten Patienten konnte keine spezifische Diagnose gewonnen werden. 56 % der Patienten waren zuvor bronchoskopiert worden. Die Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie war die häufigste Diagnose. Das Cytomegalievirus wurde nur bei einem Patienten festgestellt. In 57 % wurde ein Therapiewechsel herbeigeführt. 92 % der Patienten mit spezifischer Diagnose haben überlebt. Alle beatmeten Patienten sind gestorben. Als Hochrisikogruppe wurden beatmete Patienten und Patienten mit Neutropenie genannt (White et al. 2000).

Bei HIV-Patienten wird generell eine signifikante Beeinflussung der Therapie mit einem guten Gewinn durch die offene Lungebiopsie beschrieben (Miller et al. 1995).

ARDS-Patienten

Die aktuellen Studien differieren, was den Anteil der ARDS-Patienten an der Gesamtpopulation betrifft. Im Vergleich zu Kao, Papazian und Patel, die ausschließlich ARDS-Patienten untersuchen, erfüllen in dieser Studie 67 % die klinischen Kriterien des ARDS zum Zeitpunkt der offenen Lungenbiopsie. Diese Kriterien allerdings bedürfen einer gesonderten Betrachtung:

Eine prospektive Studie aus dem Jahr 2003 an 46 Patienten auf zwei Intensivstationen konnte zeigen, dass der Gebrauch eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) bei der Beatmung der Patienten dazu führte, dass bereits nach sechs Stunden bei der Hälfte der Patienten und nach 24 Stunden bei fast allen Patienten die Hypoxämiekriterien der „North American and European Consensus Conference (NAECC)“ ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$) nicht mehr erfüllt wurden. Der Lung-Injury-Score dagegen blieb stabil. Dies resultierte in der Forderung, den PEEP-Wert in die Definition des ARDS aufzunehmen, was allerdings bisher nicht geschehen ist (Estenssoro et al. 2003). Dieser Umstand führte bei der vorliegenden Studie zu der Entscheidung, auch Patienten einzuschleusen, die einen Quotienten von > 200 beziehungsweise $> 300 \text{ mmHg}$ aufwiesen.

Die radiologischen Kriterien werden auf das Vorhandensein bilateraler Verschattungen beschränkt, unter Ausschluss eines kardial bedingten Lungenödems. Es gibt weder quantitativen Unterscheidungen noch klare Maßstäbe, um ein ALI von einem ARDS zu unterscheiden.

Diese Definition ist lediglich beschreibend und bezieht die Ursache des Lungenschadens nicht mit ein. Obwohl sie einen akuten Beginn der Erkrankung fordert, liefert sie keine Definition, was in Anbetracht eines ALI / ARDS als akut zu werten ist. Ihre größte Schwachstelle jedoch sind die unspezifischen radiologischen Kriterien.

Eine neue Studie unterstreicht die nur moderate Übereinstimmung (47,6 %) klinischer ARDS-Kriterien mit histopathologischen Ergebnissen, die in den Autopsien von 138 beatmeten Patienten gewonnen wurden (Ferguson et al. 2005).

Aus diesen Gründen ist eine klinisch charakterisierte Gruppe von ARDS-Patienten möglicherweise nicht so homogen, wie angenommen. Auch lässt sich nicht einschätzen, in wie weit die vorliegenden Studien über histopathologisch nachvollziehbare ARDS-Fälle berichten. Deshalb ist es nur schwer vorstellbar, innerhalb dieser Gruppe die Nutzung der offenen Lungebiopsie als diagnostisches Mittel zu limitieren, zumal die Ergebnisse bezüglich der Überlebensrate (47 % – 50 %) in den Studien mit ARDS-Patienten höher sind im Vergleich zur Gruppe der ARDS-Patienten der vorliegenden Studie (35 %) (Papazian et al. 1998; Patel et al. 2004; Kao et al. 2006).

Verschiedene Gesichtspunkte

Histologische Auswertung

11 der insgesamt 24 offenen Lungenbiopsien wurden von zwei Pathologen begutachtet, die unabhängig voneinander an zwei verschiedenen Krankenhäusern tätig sind. Sie stimmten in acht Fällen (73 %) mit ihrer Diagnose überein. Bei zwei Patienten (18 %) trafen sie widersprüchliche oder verschiedenen Aussagen. Bei einer Biopsie (9 %) war die Diagnose gegensätzlich.

In einer postmortalen Untersuchung an 39 Verstorbenen haben vier Pathologen das Lungengewebe auf eine Pneumonie untersucht. Die Prävalenz einer Pneumonie wurde von den Pathologen wie folgt angegeben; Pathologe A: 38 %, Pathologe B: 31 %, Pathologe C: 23 %, Pathologe D: 18 % (Corley et al. 1997). Auch der Goldstandard der histologischen Diagnose bietet somit keine einhundertprozentige Genauigkeit der Diagnosestellung.

Zeitpunkt der offenen Lungenbiopsie

In verschiedenen Studien wurde der Aspekt untersucht, ob der Zeitpunkt der offenen Lungebiopsie eine relevante Bedeutung hat. Lachapelle et al. fanden bei früh biopsierten Patienten (innerhalb von sieben Tagen nach Beginn des respiratorischen Versagens) einen signifikanten Unterschied in der Anzahl spezifischer Diagnosen und in der Überlebensrate im Vergleich zu später biopsierten Patienten (spezifische Diagnosen: 100 % versus 52 %; Überleben: 70 % versus 14 %) (Lachapelle und Morin 1995). Dieses lässt sich in der vorliegenden Studie nicht bestätigen. Auch Kao et al. untersuchten ausschließlich Patienten innerhalb von sieben Tagen nach Intubation. Sie fanden in 44 % der Patienten eine spezifische Diagnose und eine Überlebensrate von 50 % (Kao et al. 2006). Der Zeitpunkt der Thorakotomie scheint demnach keinen entscheidenden Einfluss zu haben.

Zusammenfassung

Um die offene Lungebiopsie abschließend bewerten zu können, ist es nötig, sich noch einmal die klinische Situation, die einen Entschluss für oder gegen die offene Lungenbiopsie fordert, in Erinnerung zu rufen: Trotz umfangreicher diagnostischer Techniken ist es bei einer kleinen Gruppe beatmeter Intensivpatienten mit respiratorischem Versagen nicht möglich, die Ursache des ALI / ARDS zu klären. Neben der Wahl einer empirischen Therapie mit allen Unwägbarkeiten und Gefährdungen des Patienten hat der klinisch tätige Arzt die Aussicht, mittels der offenen Lungenbiopsie eine histologische Diagnose zu gewinnen und damit die Ätiologie des ALI / ARDS zu erkennen. Die Häufigkeit und die hohe Mortalität des ALI / ARDS zeigen die Notwendigkeit einer effektiven und damit gezielten Therapie. Dies setzt jedoch die Kenntnis der Ursache voraus. Neben dem direkten diagnostischen und damit auch therapeutischen Gewinn der offenen Lungenbiopsie müssen auch die weniger gut zu quantifizierenden Auswirkungen beachtet werden. Dazu gehört eine Beschränkung des umfangreichen Therapieregimes.

In dieser Studie erbrachte die offene Lungenbiopsie in 71 % ein spezifisches histologisches Ergebnis. Es gab keinen Fall, in dem die OLB vollkommen ergebnislos verlief. Bei 83 % der biopsierten Patienten wurde als Reaktion auf das histologische Ergebnis die Therapie geändert. Nur bei zwei Patienten kam es zu größeren Komplikationen, es war kein Todesfall mit der Biopsie verbunden. Darüber hinaus konnte diese Studie die gute Durchführbarkeit der offenen Lungenbiopsie im Intensivbett demonstrieren.

Eine strenge Indikationsstellung zur offenen Lungenbiopsie muss bei immunsupprimierten Patienten mit ARDS und Patienten nach Stammzelltransplantation erfolgen, aus diesen Gruppen verstarben 80 %. Ob diese erhöhte Mortalität in erster Linie auf Komplikationen, die durch den Eingriff entstanden sind oder vielmehr auf die Schwere der Erkrankung dieser Patienten zurückzuführen ist, kann die vorliegende Studie nicht abschließend klären.

Die veröffentlichten Resultate bezüglich der Rate an spezifischen Diagnosen und therapeutischen Anpassungen sind in der internationalen Studienlage vergleichbar. Dieses unterstreicht den Wert der offenen Lungenbiopsie auch in unterschiedlichen

klinischen Situationen, wie zum Beispiel bei immunsupprimierten oder onkologischen Patienten oder bei Patienten mit ARDS.

Wegen der Seltenheit der Indikation zur offenen Lungenbiopsie und der unterschiedlichen Charakteristika der Patienten in verschiedenen Intensivstationen wird es nicht möglich sein, allgemein gültige Richtlinien aufzustellen. So lange keine Multi-centre-Studien vorliegen, müssen die Schlüsse aus den veröffentlichten Daten gezogen werden.

Die Limitierungen einer retrospektiven Studie und die begrenzte Möglichkeit zur prospektiven Forschung bei diesen schwer kranken Patienten werden es schwierig gestalten, endgültige Aussagen zur Anwendung und Durchführung der OLB zu treffen. Eine randomisierte Studie, etwa in Form eines Vergleichs zwischen empirischer Therapie und OLB, erscheint schwer vorstellbar.

Schlussfolgerung

Die präsentierten Daten zeigen, dass die offene Lungenbiopsie mit akzeptablem Risiko bei beatmeten Patienten im Intensivbett durchgeführt werden kann. Das geringe Risiko der Komplikationen macht die offene Lungenbiopsie im klinischen Szenario des akuten Lungenversagens unklarer Ätiologie zu einer alternativen diagnostischen Option. In einer ausgewählten Patientengruppe liefert die offene Lungenbiopsie vielseitige Informationen, die oft das therapeutische Vorgehen beeinflussen. Unter Berücksichtigung der zuvor veröffentlichten Studien erscheint es verantwortbar, die offene Lungebiopsie als diagnostische Standardprozedur in dieser Patientengruppe zu empfehlen, wenn zuvor eine komplette Diagnostik inklusive Labor, Serologie, Radiologie und bronchoskopischer Untersuchungstechniken ohne Ergebnis geblieben ist.

Bildanhang

Im Bildanhang zu dieser Studie sollen exemplarisch einige mikroskopische Aufnahmen der Präparate gezeigt werden, die aus dem Material der offenen Lungenbiopsie von Patienten, die in die Studie eingeschlossen worden sind, hergestellt wurden.

Die Bilder 1, 2 und 3 zeigen die Histologie des Patienten mit Lungenbeteiligung eines Morbus Crohn.

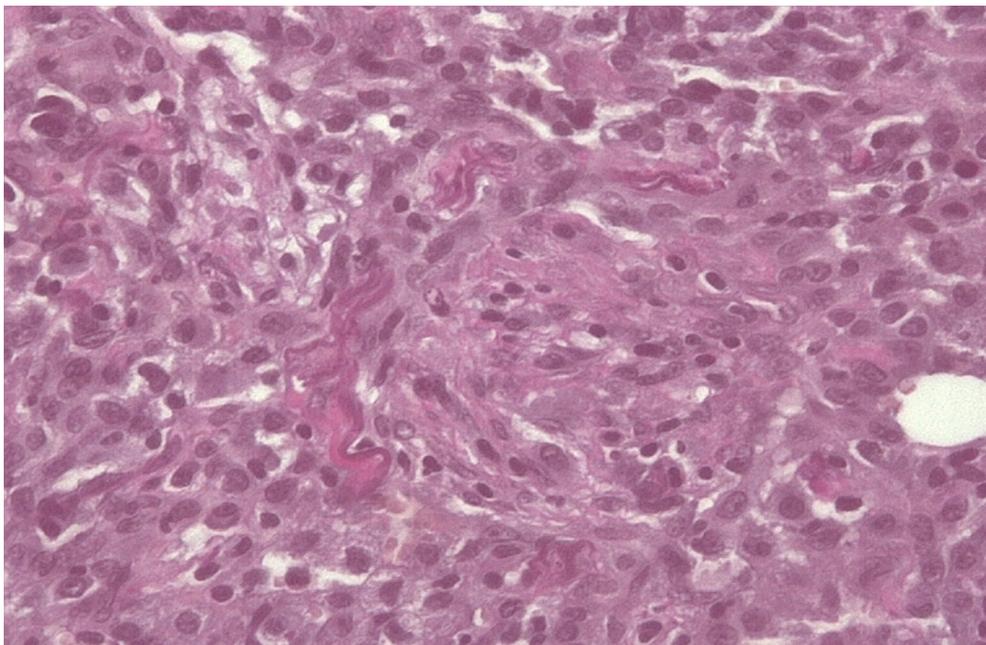


Bild 1: Lungenbeteiligung bei Morbus Crohn

Bild 1 zeigt ein angedeutetes Granulom ohne Riesenzellen (250-fache Primärvergrößerung).

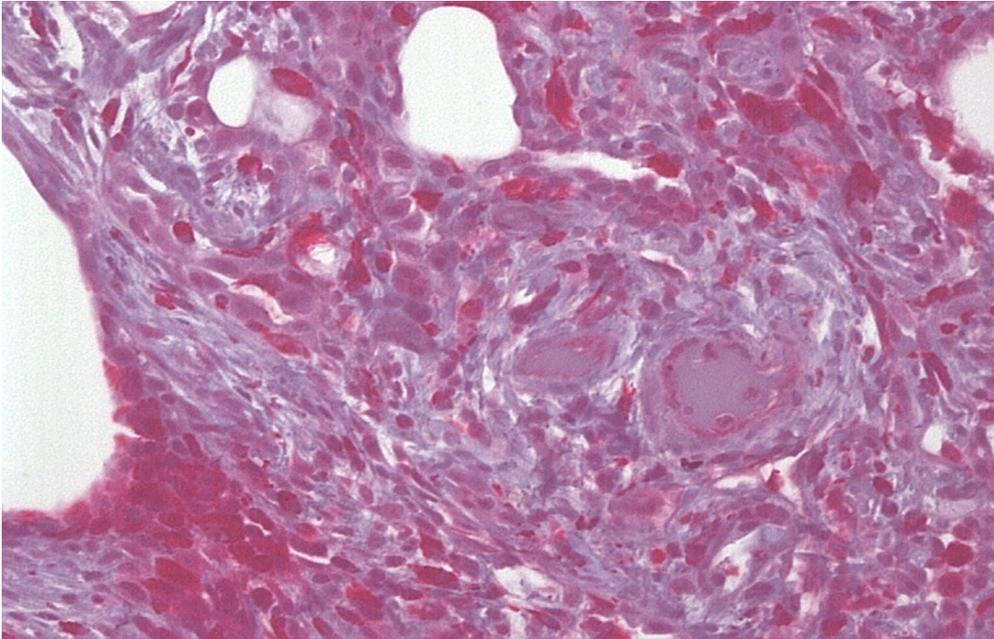


Bild 2: Lungenbeteiligung bei Morbus Crohn

Bild 2 ist in 250-facher Primärvergrößerung aufgenommen, die besondere Darstellung erfolgt durch eine CD-68-Immunreaktion. Dargestellt ist ein Granulom mit zwei geordneten Riesenzellen.

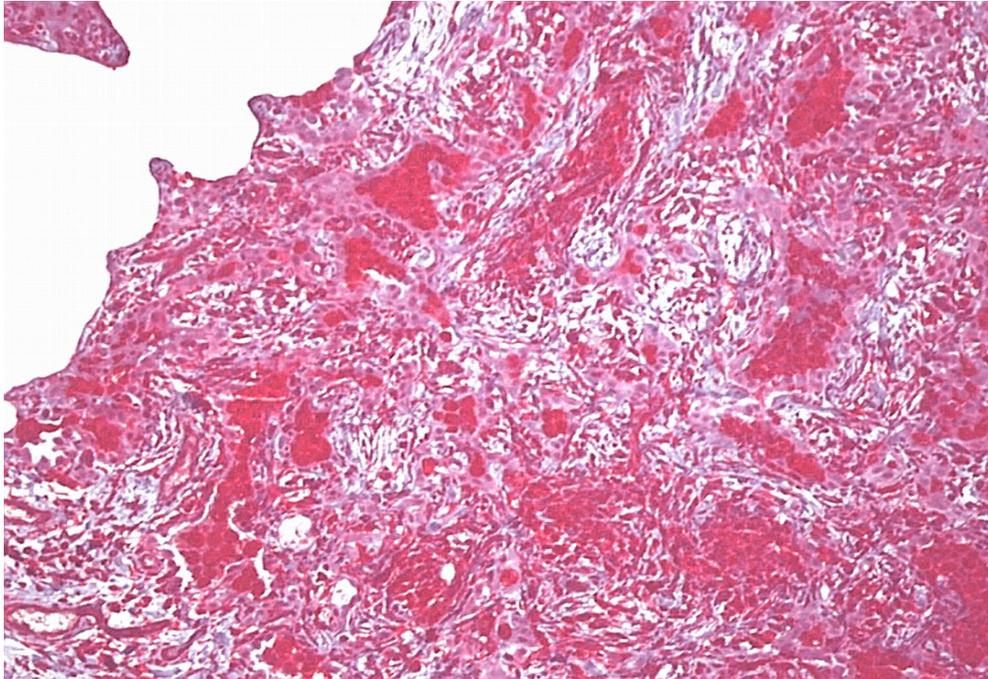


Bild 3: Organisierende Pneumonie bei Morbus Crohn-Beteiligung

35-fache Primärvergrößerung, CD-68-Immunreaktion zur Darstellung der Makrophagen. Es lässt sich kaum ein regelhaft gestaltetes, erhaltenes Lungenparenchym erkennen. Es zeigt sich ein verbreitertes Interstitium (weniger angefärbte Areale) mit Fibrose und entzündlichen Infiltraten aus Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und wenigen eosinophilen Granulozyten. Die Alveolen sind vollständig durch Granulationsgewebe ausgefüllt. Dieses ist Ausdruck einer begleitenden organisierenden Pneumonie.

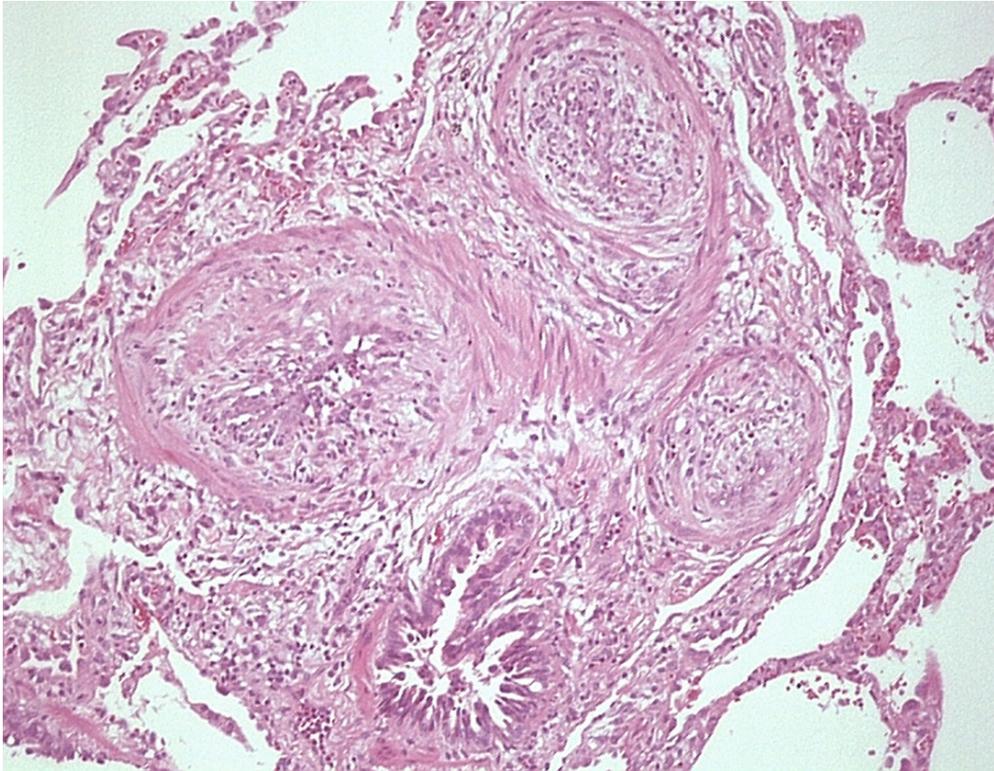


Bild 4: ARDS bei GvHD

Schwerste GvHD der Lunge mit ARDS (ca. 2 Wochen alt) mit hyalinen Membranen, Intimafibrose und wenig Entzündungszellen. Die GvHD entwickelt sich als Reaktion auf eine Knochenmarks-/Stammzelltransplantation, bei der zytotoxische T-Lymphozyten des transplantierten Knochenmarks den Empfängerorganismus angreifen. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 100-fache Primärvergrößerung.

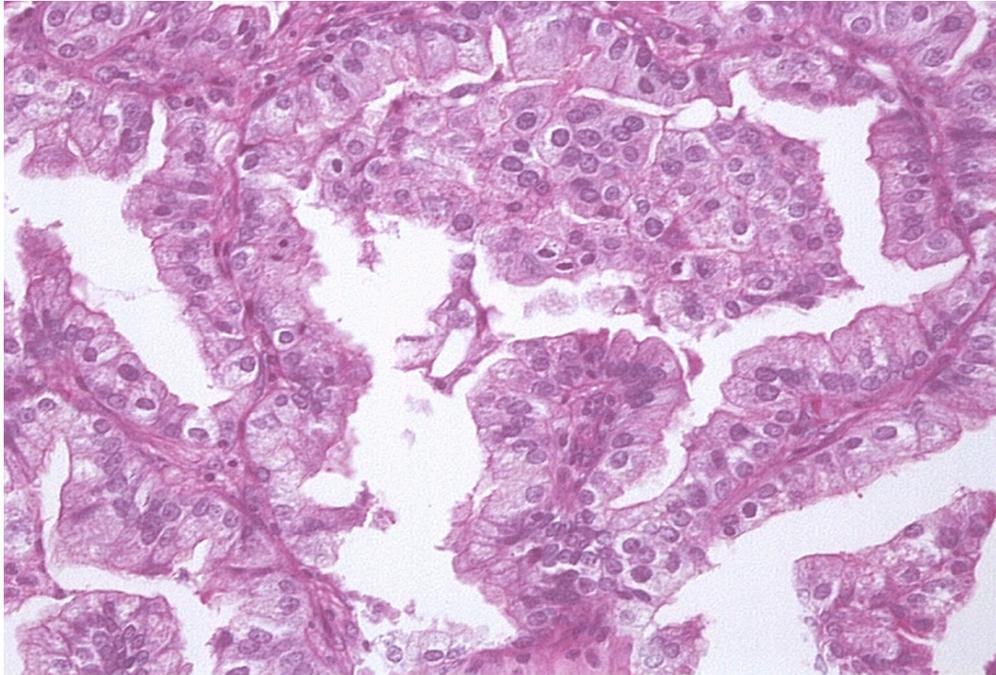


Bild 5: Bronchoalveoläres Karzinom

PAS-Färbung, 250-fache Primärvergrößerung. Adeno-papilläres Geschwulstgewebe, welches aus hohen Zylinderepithelien besteht. Die Tumorzellen sitzen tapetenartig auf den Alveolarsepten.

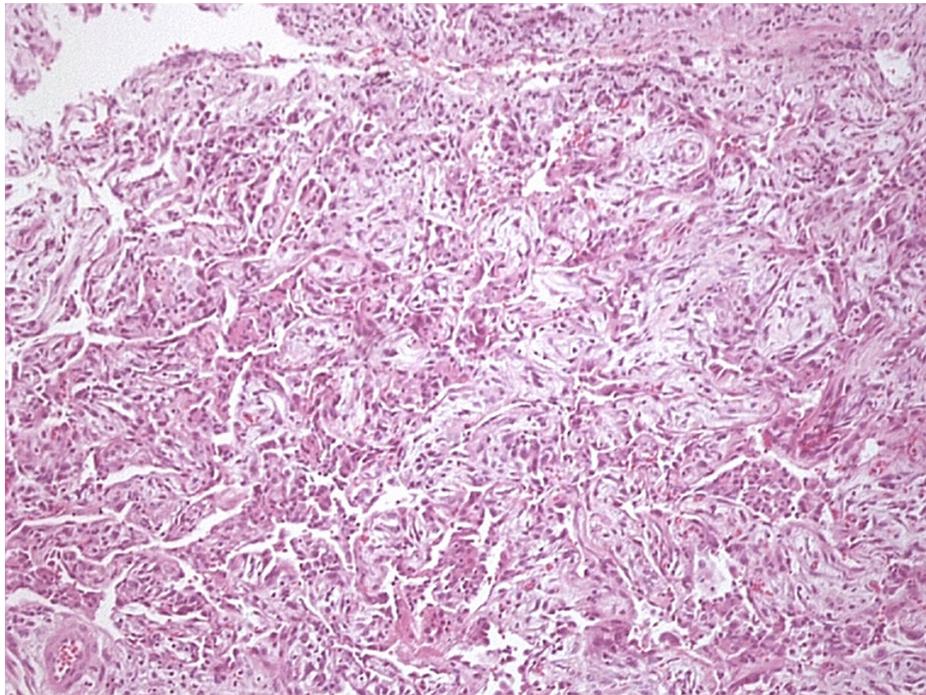


Bild 6: Desquamative interstitielle Pneumonie

Es finden sich nur teilweise regulär entfaltete Alveolarlichtungen in dem Präparat. Die Septen sind verbreitert, intraalveolär finden sich schaumige Makrophagen (100-fache Primärvergrößerung).

Die Beschreibung dieser Erkrankung als „desquamativ“ könnte den Eindruck erwecken, dass das dominante histologische Merkmal die Desquamation des Epithels wäre. Es gilt aber inzwischen als gesichert, dass es sich um intraalveoläre Akkumulationen von Makrophagen handelt, nicht um Epithelien.

Die Akkumulationen von Makrophagen in den meisten der distalen Atemwege sind in der Histologie gut zu erkennen. Die Alveolarsepten sind verdickt durch inflammatorische Infiltrate aus Plasmazellen und Eosinophilen, die von plumpen kuboidalen Pneumozyten bedeckt werden. Auch Lymphozytenaggregate sind möglich.

Die Prognose bei DIP ist gut. Unter einer Steroidtherapie überleben 70% der Patienten die nächsten 10 Jahre. Die Mortalität beträgt 27,5 % (Michaelson et al. 2000).

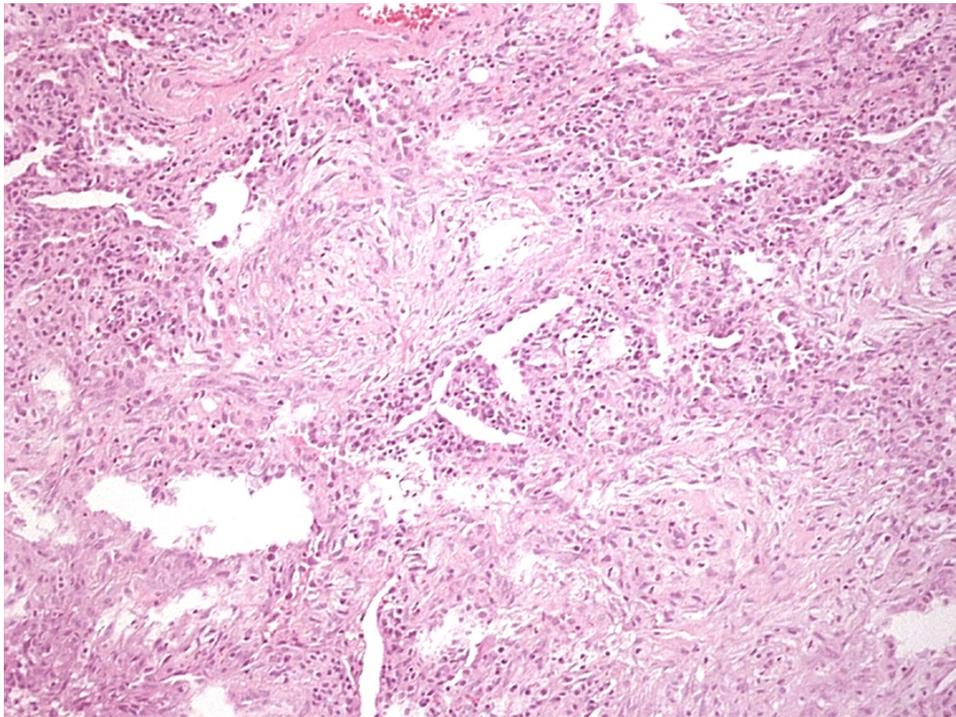


Bild 7: Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie

Die alveoläre Architektur ist im Prinzip noch erhalten, intraluminal finden sich jedoch zahlreiche, verzweigte, zellreiche Bindegewebspfröpfe, welche das Parenchym weitgehend ausfüllen. Die Septen sind verbreitert (100-fache Primärvergrößerung).

Der synonyme Ausdruck „kryptogene organisierende Pneumonie“ vermeidet Verwechslungen mit Erkrankungen der Luftwege, und er beschreibt die wesentlichen histologischen Merkmale: die Organisation in den Ductuli alveolares und den Alveolen selbst („organisierende Pneumonie“). Die Organisation in den Bronchiolen („Bronchiolitis obliterans“) muss nicht vorhanden sein. Die organisierende Pneumonie bezieht sich dabei sowohl auf infektiöse als auch auf nicht-infektiöse Ursachen. Es gibt einige Erkrankungen, die mit der BOOP assoziiert sind:

1. organisierender diffuser Alveolarschaden,
2. organisierende Infektionen,
3. Organisation distal von Obstruktionen,
4. organisierende Aspirationspneumonie,
5. organisierende Schäden, die durch toxische Einflüsse entstanden sind,
6. extrinsische allergische Alveolitis / hypersensitive Pneumonie,
7. eine sekundäre Reaktion auf eine chronische Bronchiolitis,
8. eine Reparationsreaktion um andere Prozesse herum (American Thoracic Society / European Respiratory Society 2001).

Literaturverzeichnis

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

Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK (2006) Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury / ARDS in respiratory ICU in North India. *Chest* 130:724-729

American Thoracic Society / European Respiratory Society (2002) International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277-304

Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedemann HP, Raventos AA, Lemaire F, Long W, Zaccardelli DS, Pattishall EN (1996) Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 334:1417-1421

Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, Alia I, Brochard L, Stewart T, Benito S, Tobin MJ, Elizalde J, Palizas F, David CM, Pimentel J, Gonzales M, Soto L, Dèmpaire G, Pelosi P (2004) Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 30:612-619

Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM, Consensus Committee (1998) The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. *Intensive Care Med* 24:378-398

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2: 319-323

Atabai K, Matthay MA (2002) The pulmonary physician in critical care – 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. *Thorax* 57:452-458

Azoulay E, Cohen Y, Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Adrice C, Moine P, de Lassence A, Timsit JF (2004) Practices in non-neutropenic ICU patients with Candida-positive airway specimens. *Intensive Care Med* 30:1384-1389

Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, de Lassence A, Darmon M, Zahar JR, Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Cohen Y, Mourvillier B, Schlemmer B, Outcomerea Study Group (2006) Candida colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia. *Chest* 129:110-117

Bauer TT, Monton C, Torres A, Cabello H, Fillela X, Maldonado A, Nicolas JM, Zavala E (2000) Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls. *Thorax* 55:46-52

Bellingan GJ (2002) The pulmonary physician in critical care – 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* 57:540-546

Bercault N, Wolf M, Runge I, Fleury J-C, Boulain T (2005) Intrahospital transport of critically ill ventilated patients: A risk factor for ventilator-associated pneumonia – a matched cohort study. *Critical Care Medicine* 33:2471-2478

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (1994) Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 20:225-232

Berthiaume Y, Lesur O, Dagenais A (1999) Treatment of adult respiratory distress syndrome: plea for rescue therapy of the alveolar epithelium. *Thorax* 54:150-160

Brown JK, Haft JW, Bartlett RH, Hirschl RB (2006) Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: extracorporeal life support and liquid ventilation for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Semin Respir Crit Care Med* 27:416-425

Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F (2004) Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 30:51-61

Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R (1999) Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Critical Care Medicine* 27:2172-2176

Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, Delos MA, Jamart J, Evrard PA, Gonzales MR, Installe EJ (2003) Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J* 21:489-494

Burt ME, Flye MW, Webber BL, Wesley RA (1981) Prospective evaluation of aspiration needle, cutting needle, transbronchial, and open lung biopsy in patients with pulmonary infiltrates. *Ann Thorac Surg* 32:146-153

Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, Basset F, Gibert C (1995) Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152:231-240

Cho MH, Malhotra A, Donahue DM, Wain JC, Harris RS, Karpaliotis D, Patel SR (2006) Mechanical ventilation and air leaks after lung biopsy for acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg* 82:261-266

Chuang ML, Lin IF, Tsai YH, Vintch JR, Pang LC (2003) The utility of open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates as related to respiratory distress, its impact on decision making by urgent intervention, and the diagnostic accuracy based on the biopsy location. *J Intensive Care Med* 18:21-28

Cordingley JJ, Keogh BF (2002) The pulmonary physician in critical care 8: ventilatory management of ALI / ARDS. *Thorax* 57:729-734

Corley DE, Kirtland SH, Winterbauer RH, Hammar P, Dail DH, Bauermeister DE, Bolen JW (1997) Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists. *Chest* 112:458-465

David M, Weiler N, Heinrichs W, Neumann M, Joost T, Markstaller K, Eberle B (2003) High-frequency oscillatory ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 29:1656-1665

Dunn IJ, Marrie TJ, MacKeen AD, Bhan V, Janigan DT (1994) The value of open lung biopsy in immunocompetent patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Chest* 106:23-27

el-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, de la Bellacasa JP, Gonzales J, Ramirez J, del Bano D, Hernandez C, de Anta MTJ (1997) Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 156:583-590

Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, Schoenfeld D, Matthay MA, Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2001) Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 164:321-236

Ellis ME, Spence D, Bouchama A, Antonius J, Batarbashi M, Khougeer F, De Vol EB (1995) Open lung biopsy provides a higher and more specific diagnostic yield compared to broncho-alveolar lavage in immunocompromised patients. Fungal Study Group. *Scand J Infect Dis* 27:157-162

Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales HS, Saenz G, Moseinco M, Bachetti P (2003) Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 29:1936-1942

Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Aramburu JA, Najera L, Stewart TE (2005) Acute respiratory distress syndrome: Underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Critical Care Medicine* 33:2228-2234

Flabouris A, Myburgh J (1999) The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 115:811-817

Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A (2006) Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 27:327-336

Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L, Latini R, Prone-Supine Study Group (2001) Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345:568-573

Gaussorgues P, Piperno D, Bachmann P, Boyer F, Jean G, Gerard M, Leger P, Robert D (1989) Comparison of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage to open lung biopsy for the bacteriologic diagnosis of pulmonary infections in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 15:94-98

Ghamande S, Rafanan A, Dweik R, Arroliga A, Mehta AC (2002) Role of transbronchial needle aspiration in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 121:985-989

Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, Giamarellou H (2002) Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med* 28:1351-1356

Hill JD, Ratliff JL, Parrott JC, Lammy M, Fallat RJ, Koeniger E, Yaeger EM, Whitmer G (1976) Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency: lung biopsy as a diagnostic tool. *J Thorac Cardiovasc Surg* 71:64-71

Huaranga AJ, Leyva FJ, Giralt SA, Blanco J, Signes-Costa J, Velarde H, Champlin RE (2000) Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 28:1014-1017

Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Mehta AC (2004) Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 125:712-722

Kao KC, Tsai YH, Wu YK, Chen NH, Hsieh MJ, Huang SF, Huang CC (2006) Open lung biopsy in early-stage acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 10:R106

Lachapelle KJ, Morin JE (1995) Benefit of open lung biopsy in patients with respiratory failure. *Can J Surg* 38:316-321

Langleben D, de Marchie M, Laporta D, Spanier AH, Schlesinger RD, Stewart DJ (1993) Endothelin-1 in acute lung injury and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 148:1646-1650

Lewandowski K, Lewandowski M (2006) Epidemiology of ARDS. *Minerva Anestesiol* 72:473-477

Luce JM (1998) Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26:369-376

Marshall R, Bellingan G, Laurent G (1998) The acute respiratory distress syndrome: fibrosis in the fast lane. *Thorax* 53:815-817

Martin C, Papazian L, Payan M-J, Saux P, Gouin F (1995) Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 107:196-200

Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H, Heussel CP, Kiehl M, Lorenz J (2003) Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 82:S118-S126

Matthay MA, Zimmermann GA (2005) Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol* 33:319-327

Mäurer J, Kendzia A, Gerlach H, Pappert D, Hierholzer J, Falke KJ, Felix R (1998) Morphological changes in chest radiographs of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Intensive Care Med* 24:1152-1156

McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME, Schoene RB, Maunder RJ, Hudson LD (1994) Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 150:90-94

Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Wunderink RG, Tolley E, Winer Muram HT, Khare V, Eltorkey M (1994) Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 105:1516-1527

Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K (1995) Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. *Chest* 107:1062-1073

Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA (1998) Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 280:159-165

Meduri GU, Kanangat S, Stefan J, Tolley E, Schaberg D (1999) Cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α enhance in vitro growth of bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 160:961-967

Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, Eltorky M, Chrousos GP (2005) Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha-mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 12:321-338

Michaelson JE, Aguayo SM, Roman J (2000) Idiopathic pulmonary fibrosis: A practical approach for diagnosis and management. *Chest* 118:788-794

Miller RF, Pugsley WB, Griffiths MH (1995) Open lung biopsy for investigation of acute respiratory episodes in patients with HIV infection and AIDS. *Genitourin Med* 71:280-285

Miller WT, Jr., Tino G, Friedburg JS (1998) Thoracic CT in the intensive care unit: assessment of clinical usefulness. *Radiology* 209:491-498

Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S (1999) The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* 25:686-696

Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988) An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138:720-723

O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D, Kollef MH (1997) Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Critical Care Medicine* 25:440-446

Olmann MA, White KE, Ware LB, Warren LS, Benveniste EN, Zhu S, Pugin J, Matthay M (2004) Pulmonary edema fluid from patients with early lung injury stimulates fibroblast proliferation through IL-1 β -induced IL-6 expression. *The Journal of Immunology* 172:2668-2677

Papazian L, Thomas P, Bregeon F, Garbe L, Zandotti C, Saux P, Gaillat F, Drancourt M, Auffray JP, Gouin F (1998) Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 88:935-944

Papazian L and Gainnier M (2003) Indications of BAL, lung biopsy, or both in mechanically ventilated patients with unexplained infiltrations. *Eur Respir J* 21:383-384

Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, Donati Y, Bonnet M, Zandotti C, Thomas P (2007) A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 35:755-762

Papin TA, Grum CM, Weg JG (1986) Transbronchial biopsy during mechanical ventilation. *Chest* 89:168-170

Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, Mark EJ, Wain J, Thompson TT, Malhotra A (2004) The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest* 125:197-202

Pincus PS, Kallenbach JM, Hurwitz MD, Clinton C, Feldman C, Abramowitz JA, Zwi S (1987) Transbronchial biopsy during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 15:1136-1139

Potter D, Pass HI, Brower S, Macher A, Browne M, Thaler M, Cotton D, Hathorn J, Wesley R, Longo D (1985) Prospective randomized study of open lung biopsy versus empirical antibiotic therapy for acute pneumonitis in nonneutropenic cancer patients. *Ann Thorac Surg* 40:422-428

Rao VK, Ritter J, Kollef MH (1998) Utility of transbronchial biopsy in patients with acute respiratory failure. *Chest* 114:549-555

Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD (2005) Incidence and outcome of acute lung injury. *N Engl J Med* 353:1685-1693

Shaikh ZH, Torres HA, Walsh GL, Champlin RE, Kontoyiannis DP (2002) Open lung biopsy in bone marrow transplant recipients has a poor diagnostic yield for a specific diagnosis. *Transpl Infect Dis* 4:80-84

Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP (2004) Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient. *Chest* 125:260-271

Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network (2006) Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1671-1684

Szem JW, Hydo LJ, Fischer E, Kapur S, Klemperer J, Barie PS (1995) High-risk intrahospital transport of critically ill patients: safety and outcome of the necessary "road trip". *Crit Care Med* 23:1660-1666

Tamm M, Traenkle P, Grilli B, Soler M, Bolliger CT, Dalquen P, Cathomas G (2001) Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Chest* 119:838-843

Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, Kelly KM, Smith TC, Small RJ, Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group (2004) Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:1603-1609

ten Cate H, Schoenemakers SH, Franco R, Timmermann JJ, Groot AP, Spek CA, Reitsma PH (2001) Microvascular coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 29:95-97

Toledo-Pereyra LH, DeMeester TR, Kinealy A, MacMahon H, Churg A, Golomb H (1980) The benefits of open lung biopsy in patients with previous nondiagnostic transbronchial lung biopsy. A guide to appropriate therapy. *Chest* 77:647-650

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

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707-710

Walmrath D, Grimminger F, Pappert D, Knothe C, Obertacke U, Benzing A, Gunther A, Schmehl T, Leuchte H, Seeger W (2002) Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on gas exchange and haemodynamics. *Eur Respir J* 19:805-810

Ware LB (2005) Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: impact on clinical trial design. *Crit Care Med* 33:S217-222

Warner DO, Warner MA, Divertie MB (1988) Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *American Review of Respiratory Disease* 137:90-94

Weg JG, Anzueto A, Balk RA, Wiedemann HP, Pattishall EN, Schork MA, Wagner LA (1998) The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:341-346

Welty-Wolf KE, Carraway MS, Ortel TL, Piantadosi CA (2002) Coagulation and inflammation in acute lung injury. *Thromb Haemost* 88:17-25

White DA, Wong PW, Downey R (2000) The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am J Respir Crit Care Med* 161:723-729

Woodside KJ, van Sonnenberg E, Chon KS, Loran DB, Tocino IM, Zwischenberger JB (2003) Pneumothorax in patients with acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, detection, and treatment. *J Intensive Care Med* 18:9-20

Danksagung

Dankbar bin ich all jenen, die mir bei der Durchführung der Dissertation behilflich waren.

Im Besonderen bedanke ich mich herzlich bei Herrn Privatdozent Dr. med. A. Meyer für die Bereitstellung des interessanten Themas, die zur Verfügung gestellten Arbeitsmittel und seinen fortwährenden Beistand.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Dr. med. H. J. Baumann für die wertvolle und engagierte Unterstützung meiner Arbeit in allen theoretischen und praktischen Fragen, das geduldige und produktive Korrekturlesen sowie die freundliche Arbeitsatmosphäre.

Ich danke Herrn Dr. med. S. Kluge für seine Zusammenarbeit, seine stete Hilfsbereitschaft und seine versierten Lösungsvorschläge bei strukturellen und inhaltlichen Fragen.

Bei Herrn Professor Dr. med. G. Kreymann bedanke ich mich sehr für die Möglichkeit der Mitarbeit auf der Medizinischen Intensivstation und seinen erfahrenen Rat bei intensivmedizinischen und allgemeinen Fragestellungen.

Herr Professor Dr. med. M. Amthor war mir eine große Stütze in allen pathologischen Belangen. Hierfür und für das bereitwillige Überlassen der histologischen Aufnahmen bedanke ich mich sehr.

Lebenslauf

Name: Lorenz Balke
geboren: 19.11.1978 in Kiel

Schullaufbahn

1985 – 1989: Grundschule Gettorf
1989 – 1998: Humboldt – Gymnasium Kiel, Abitur

Bundeswehr

09 / 1998 – 06 / 1999: Grundwehrdienst

Praktische Erfahrung

10 / 1999 – 03 / 2000: Ausbildung zum Rettungssanitäter und anschließende Tätigkeit als Rettungssanitäter beim DRK Kiel

Studium

04 / 2000 – 06 / 2006: Medizinstudium an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Berufstätigkeit

seit 12 / 2006: Assistenzarzt in der I. Medizinischen Klinik des Diakoniekrankenhauses Rotenburg an der Wümme, Chefarzt Prof. Dr. med. J. Potratz

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:.....