

Neues Diagnoseverfahren des akuten Lungenversagens

J. Bialy, HZY

Einleitung

Das akute Lungenversagen oder auch Schocklunge kann durch eine Vielzahl unterschiedlicher Ursachen ausgelöst werden wie z.B. Mehrfachverletzungen nach Unfällen, entzündlichen Erkrankungen von Organen oder auch als Folge eines operativen Eingriffs. Diese provozieren eine vermehrte Flüssigkeitseinlagerung aus dem Blut ins Interstitium (Zwischenzellraum) der Lungen und verursachen damit eine Störung der Gasaustauschstrecken. In diesen Gasaustauschstrecken (Abb. 1) wird der lebensnotwendige Sauerstoff aus der Atemluft durch verschiedene Medien der Lunge zu den Erythrocyten im Blut transportiert und dort angelagert, wobei eins dieser Medien das Interstitium ist. Umgekehrt diffundiert das Kohlendioxid von den Erythrocyten in die Atemluft und wird mit dieser ausgeatmet. Entscheidend für die zunehmende Flüssigkeitseinlagerung ins Interstitium als Folge der Schocklunge sind zwei Faktoren [1,2]:

- Erhöhte Permeabilität der Lungenkapillaren
- Anstieg des hydrostatischen Druckes in den Lungenkapillaren.

In den USA wird das Phänomen der Schocklunge schon lange untersucht und beschrieben.

Deshalb wird diese Krankheit in der Fachliteratur als **ARDS** (**A**cute **R**espiratory **D**istress **S**yndrome) bezeichnet [3,4]. In den USA treten jedes Jahr etwa 150 000 neue Fälle auf. Da in Europa prozentual etwa gleichviel Patienten

davon betroffen sein dürften, bedeutet dies auch hier eine hohe Zahl von Erkrankungen.

Die Symptome des akuten Lungenversagens können schleichend oder über Zeiträume von Stunden oder Tagen nach einem auslösenden Ereignis auftreten. Dies erschwert eine frühe und sichere Diagnose, die entscheidend für eine wirksame Therapie ist. Eine frühe Diagnostik ist aber gerade deshalb von entscheidender Bedeutung, weil eine im späten Stadium erkannte Erkrankung in der Regel nur durch eine für den Patienten sehr aggressive Therapie geheilt oder gelindert werden kann. Eine solche Therapie bedeutet im Extremfall den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, mit deren Hilfe die Funktion der Lungen auf ein Minimum herabgesetzt wird, um die Beseitigung der Ursachen für die Funktionsstörung zu erleichtern. Nachteil dieser Therapie ist, dass nur wenige Intensivstationen hierfür eingerichtet sind. Dies bedeutet auch, dass neben der außerordentlich kostenintensiven Therapie (zirka 10 000,- DM pro Tag) auch hohe Transportrisiken und -kosten für den Patienten von einer Klinik in die andere entstehen. Die Forderung nach einer bereits in der Frühphase des akuten Lungenversagens einsetzbaren Diagnostik, die auch einfach und damit auf nahezu jeder Intensivstation anwendbar ist, konnte in den letzten Jahren nicht erfüllt werden.

Die Hauptabteilung Zyklotron hat in enger Zusammenarbeit mit der anästhesiologischen Abteilung der Universitätsklinik in Freiburg

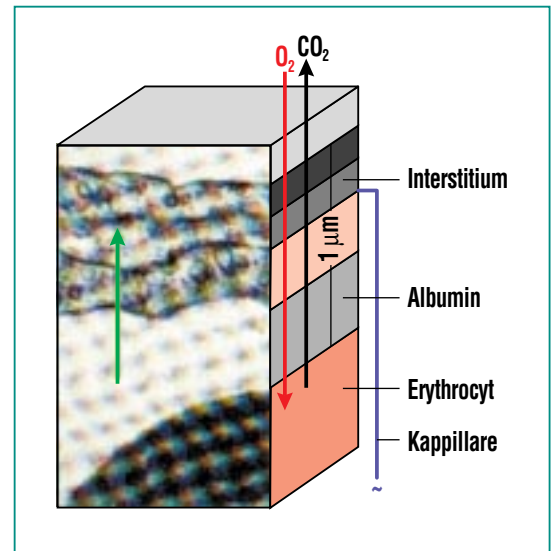


Abb. 1: Diffusionsmedien, die die Atemgase beim Austausch in der Lunge zu passieren haben. Bei einem kapillaren Leck diffundiert mehr Albumin ins Interstitium. Als Folge wird die Diffusionsstrecke für die Atemgase gestört. Die Erythrocyten verbleiben wegen ihrer Größe, auch im Falle eines Lecks, in den Kapillaren.

die Doppel-Isotopen-Szintigrafie, ein nuklearmedizinisches Diagnoseverfahren, entwickelt und in einer klinischen Studie in Freiburg auf seine Funktionstüchtigkeit hin geprüft. Die Studie sollte neben dem diagnostischen Wert des von uns entwickelten Verfahrens vor allem auch die Möglichkeit des Therapiemonitorings unter medikamentöser Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid evaluieren. Die Therapie der Schocklunge mit Stickstoffmonoxid, das der Atemluft des Patienten in sehr geringen Mengen beigemischt wird, ist nur wirksam, wenn sie in einer sehr frühen Phase des Krankheitsverlaufes eingesetzt wird und spielt bis heute, wegen der unzureichenden Frühdiagnostik, keine entscheidende Rolle.

Diagnostisches Verfahren

Beim Krankheitsverlauf des akuten Lungenversagens unterscheidet man eine Frühphase bei beginnender Permeabilitätsstörung von einer durch Fibrosierung gekennzeichneten Spätphase [5]. Eine Fibrose ist eine Gewebeveränderung die, wenn sie in der Lunge entsteht, dort zu einer Versteifung führt und ein Ausdehnen der Lunge erschwert. Dieser Zustand bedeutet einen irreversiblen Schaden, der nicht mehr therapiert werden kann. Der in Abb. 2 dargestellte Krankheitsverlauf des akuten Lungenversagens zeigt, dass alle bisher in der klinischen Praxis

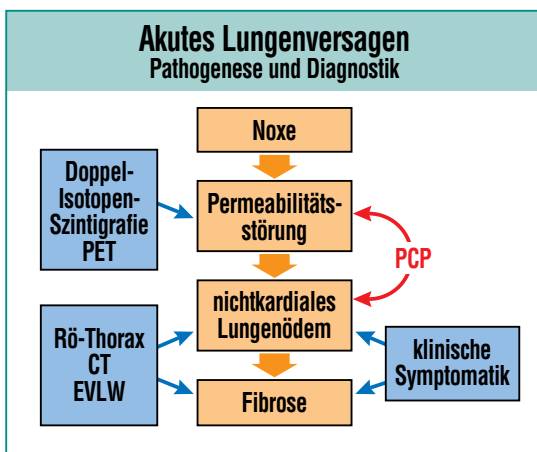


Abb. 2: Zwei Verfahren erlauben zur Zeit eine frühzeitige Diagnose eines beginnenden akuten Lungenversagens. Die Doppel-Isotopen-Szintigraphie ist mit, im Vergleich zur PET-Kamera, einfacheren technischen Mitteln zu realisieren und damit auch auf der Intensivstation einsetzbar. Alle anderen Verfahren sind erst nutzbar, wenn durch einen erhöhten pulmonalkapillaren Druck (PCP) ein nicht-kardiales Lungenödem und Fibrose vorliegt. Diese Techniken erlauben außerdem keine dynamische Erfassung einer fortschreitenden Erkrankung.

durchführbaren Diagnoseverfahren erst zu einem sehr viel späteren Stadium der Erkrankung, nämlich bei einem bereits ausgebildeten Lungenödem, anwendbar sind. Dies liegt an ihrer sehr unempfindlichen Messmethode, die erst bei einer massiven Einlagerung von Flüssigkeit ins Interstitium eine verlässliche Diagnose zulassen. Diese sind das Röntgen-Thorax, das CT(Computer Tomografie) und das EVLW(Extra Vaskuläres Lungen Wasser)-Verfahren. Neben ihrer sehr geringen Empfindlichkeit erlauben sie außerdem nur „Momentaufnahmen“ des Krankheitszustandes, die keine Aussage über den fortschreitenden Prozess der Erkrankung zulassen. Dynamische Darstellungen des Krankheitsverlaufes sind also nicht möglich. Zwei Verfahren werden zur Zeit in der Literatur genannt, die bereits in einer sehr frühen Phase einer beginnenden Permeabilitätsstörung eine ausreichend empfindliche Diagnose erlauben. Diese sind die Positron Emission Tomografie (PET) und die Doppel-Isotopen-Szintigrafie. Die PET-Kamera, ein in der Nuklearmedizin weitverbreitetes bildgebendes Messverfahren, kann jedoch wegen ihrer Größe nicht auf der Intensivstation stationiert werden. Ebenso verbietet sich in der Regel der Transport des Patienten zum Standort der PET-Kamera in der nuklearmedizinischen Abteilung. Die Doppel-Isotopen-Szintigrafie jedoch bietet die besten Voraussetzungen.

Das in der Hauptabteilung Zyklotron für die Funktionsdiagnostik in der Nuklearmedizin entwickelte *engymetrische* Messverfahren [6,7] wurde durch geringe Ände-

rungen so modifiziert, dass es für die Doppel-Isotopen-Szintigrafie verwendet werden kann. Das *engymetrische* Messverfahren (griech. *engys=nahe bei*) bedeutet, dass die gammaempfindlichen Messsonden beim Patienten direkt auf die zu diagnostizierenden Organe gelegt werden. Das *Engypan*-Messsystem ist ein nach diesem Verfahren entwickeltes miniaturisiertes, tragbares Gerät. An einem „hand held“-Computer können bis zu sechs tragbare gammaempfindliche Messsonden betrieben werden, wobei jede Sonde bis zu zwei Radioisotope simultan messen kann. Die so ermittelten Aktivitätskurven können in einem beliebigen Zeitprotokoll erfasst und noch während der Messung dargestellt und ausgewertet werden.



Abb. 3: Das tragbare Engypan-Messsystem besteht aus einem Handy-Computer mit berührungssensitivem Grafikdisplay zur Visualisierung der Messdaten und gammaempfindlichen Sonden mit Spannungsversorgung und Verstärker. Für die Messung des akuten Lungenversagens wurde die Software so modifiziert, dass die Diagnoseergebnisse simultan zur Therapie grafisch dargestellt werden.

Bei der von uns entwickelten Methode der Doppel-Isotopen-Szintigrafie werden die Erythrocyten aus dem Eigenblut des Patienten mit dem Radioisotop ^{51}Cr markiert. Dieses Radioisotop kann deshalb nur in den Kapillaren nachgewiesen werden. Als zweiter Tracer dient in vitro markiertes $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Humanalbumin, welches im Falle eines kapillaren Lecks in das Interstitium diffundieren kann. Durch Anreicherung im Interstitium wird dann die Aktivität des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ relativ zum ^{51}Cr langsam ansteigen. Die Aktivitäten beider Radioisotope werden mit drei tragbaren energie-selektiven *Engypan*-Sonden bestimmt, von denen je eine Sonde über der linken und rechten Lunge und eine über dem Herzen plaziert wird. Simultan zu den Aktivitätsverhältnissen von ^{51}Cr und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in der Lunge (links/rechts getrennt) wird das Verhältnis beider Radioisotope im Herzen zur Bestimmung des Aktivitätsverhältnisses im arteriellen Blut gemessen. Der transvaskuläre pulmonale Albuminflux wird, als Maß für die Diffusion des Plasmas ins Interstitium, mittels des **NI** (**N**ormalized **I**ndex) quantifiziert [8]. Dabei erfolgt die Normalisierung der Werte durch den Bezug der Aktivitätsverhältnisse auf die zu Beginn ($t = 0$) der Messerfassung gemessenen Werte. Der **NI** wird mit folgender Formel berechnet:

$$\text{NI} = \frac{(A(^{99\text{m}}\text{Tc})/A(^{51}\text{Cr}))_{\text{Lunge}}(t)}{(A(^{99\text{m}}\text{Tc})/A(^{51}\text{Cr}))_{\text{Herz}}(t)} \cdot \frac{(A(^{99\text{m}}\text{Tc})/A(^{51}\text{Cr}))_{\text{Lunge}}(t=0)}{(A(^{99\text{m}}\text{Tc})/A(^{51}\text{Cr}))_{\text{Herz}}(t=0)}$$

NSI = Steigerung des NI über der Zeit

(krankhaft: $> 2 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$)

nach Roselli u. Riddle (1989)

$A(^{99\text{m}}\text{Tc})$ – gemessene Aktivität $^{99\text{m}}\text{Tc}$

$A(^{51}\text{Cr})$ – gemessene Aktivität ^{51}Cr

Der **NI** entspricht dem Verhältnis des normalisierten $A(^{99\text{m}}\text{Tc})/A(^{51}\text{Cr})$ -Wertes über der Lunge zu dem normalisierten $A(^{99\text{m}}\text{Tc})/A(^{51}\text{Cr})$ -Wert über dem Herzen.

Der **NSI** (**N**ormalized **S**lope **I**ndex) ist definiert als Steigung der Regressionsgeraden der **NI**-Werte auf der Zeitachse. Der **NSI** repräsentiert die Akkumulationsrate des Albumins im Lungeninterstitium. Er ist ein direktes Maß für den Fortschritt eines akuten Lungenversagens. Ein **NSI** $> 2 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ wird als krankhaft angesehen [9,10].

Klinische Ergebnisse

In der in Freiburg durchgeführten klinischen Studie wurden bisher etwa 40 Patienten untersucht. Bei allen Patienten bestand Verdacht auf akutes Lungenversagen. Ein Teil der Patienten wurde mit herkömmlichen Verfahren, wie dem Röntgen-Thorax-Verfahren, untersucht. Eine ergänzende Diagnose dieser Patienten mit der von uns entwickelten *engymetrischen* Doppel-Isotopen-Szintigrafie über einen längeren Zeitraum ($> 5 \text{ h}$) lieferte sehr viel detailliertere Ergebnisse, die sich vor allem durch die dynamische Darstellung der Krankheit erga-

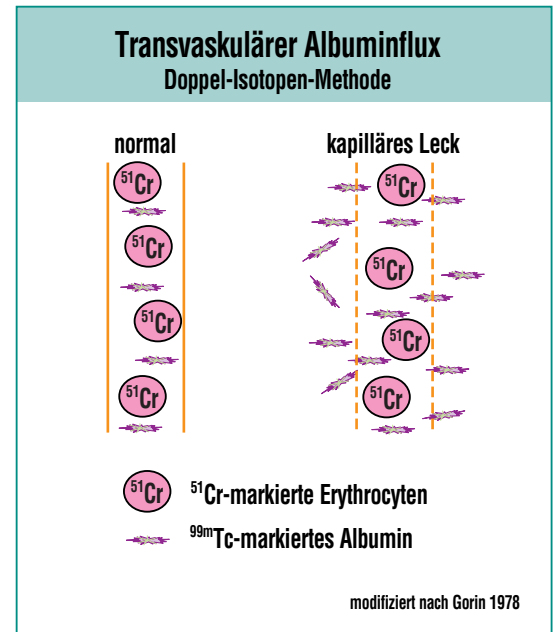


Abb. 4: Bei einer akuten Lungenfunktionsstörung erhöht sich die Flüssigkeitseinlagerung ins Interstitium als Folge einer Permeabilitätsänderung und gleichzeitig erhöhtem hydrostatischen Druck. Das Aktivitätsverhältnis der beiden zum Markieren der Erythrocyten und des Albumins verwendeten Radioisotope ist ein direktes Maß für den Krankheitszustand.

ben. Dies erleichterte eine sichere Unterscheidung zwischen einer stabilen und einer fortschreitenden Schädigung der Lungen.

Patienten, bei denen ein beginnendes Lungenversagen bereits in einer sehr frühen Phase diagnostiziert wurde, konnten durch eine geringe Beimischung von Stickstoffmonoxid zur Atemluft stabilisiert und therapiert werden. Das therapiebegleitende Langzeitmonitoring mit dem *engymetrischen* Messsystem ermöglicht dem Mediziner eine gezielte Dosierung des Stickstoffmonoxids über einen längeren Zeitraum hinweg.

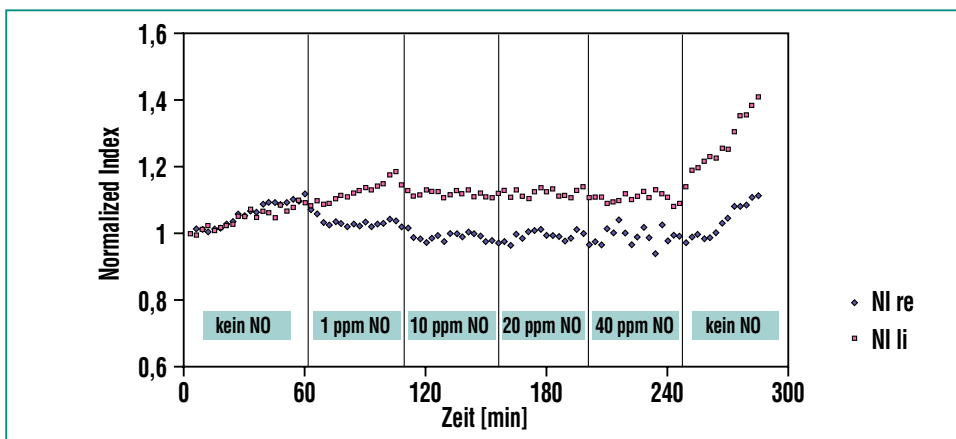


Abb. 5: Das Diagramm zeigt die Diagnoseergebnisse einer Patientin, die kontinuierlich ca. 5 Stunden überwacht wurde. Als Folge einer Lungenentzündung nach Mehrfachverletzung wurde eine vermehrte fortschreitende Flüssigkeitseinlagerung (mittelschwer) diagnostiziert. Die linke Lunge normalisierte sich bei Zugabe von 10 ppm NO und die rechte Lunge bei Zugabe von 1 ppm NO zur Atemluft. Warum beide Lungen unterschiedlich reagierten ist noch nicht bekannt. Vermutlich wurde das NO-Gas nicht homogen in den Lungen verteilt. Dieses Beispiel zeigt repräsentativ für alle Patientendaten, daß eine fortschreitende Flüssigkeitseinlagerung ins Interstitium bei frühzeitigem Erkennen durch Beimischen von NO-Gas zur Atemluft gestoppt, teilweise sogar rückgängig gemacht werden kann.

Diskussion

Die vorliegende klinische Studie zeigt, dass eine erfolgreiche Diagnostik bereits zu einer sehr frühen Phase eines akuten Lungenversagens einsetzen muss und kann. Zur Zeit erfüllen dieses zwei Verfahren: die PET-Kamera und die Doppelisotopen-Szintigrafie. Das letztere Verfahren erweist sich als überlegen, da es direkt vor Ort auf der In-

tensivstation anwendbar ist. Insbesondere lässt sich das bereits in der klinischen Funktionsdiagnostik bewährte *engymetrische* Messverfahren mit einem besonders leicht zu bedienenden und sehr kompakten Messsystem mit dem Vorteil eines therapiebegleitenden dynamischen Langzeitmonitorings realisieren. Dies kann von keiner anderen bisher üblichen Methodik in gleicher Weise erfüllt werden.

Literatur

- [1] Brieschal T., Benzing A., Geiger K.; *Intensivmed* 1993; 30: 312-7.
- [2] Staub NC.; *Physiol Rev* 1974; 54: 678-811.
- [3] Schuster DP.; *Chest* 1995; 107: 1721-6.
- [4] Bernard GR., Artigas A., Brigham KL et al.; *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
- [5] Seeger W.; *Intensivmed* 1992; 29: 201 – 18
- [6] Bialy J., Peters J.W., Schmitt M.; *Jahrestagung Medizinische Physik, Basel, 7.-9. Oktober 1992.*
- [7] Bialy J., Peters J.W., Schmitt M., Heinzmann H.; *Technische Information Karlsruhe, KFK, 1993.*
- [8] Roselli RJ., Riddle WR.; *J Appl Physiol* 1989; 67: 2343 – 50.
- [9] Basran GS., Byrne AJ., Hardy JG. *Nucl Med Commun* 1985; 6: 3-10.
- [10] Braude S., Nolop KB., Hughes JMB., et al.; *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1002-5.

Neben den methodischen Vorteilen des vorgestellten Diagnosesystems sei noch auf die Kosten eingegangen. Die extrem hohen Kosten (10 000,- DM pro Tag; Behandlungsdauer mehrere Tage), die bei der Therapie des akuten Lungenversagens unter Einbeziehung einer Herzlungenmaschine entstehen, provozieren die Frage, ob dieses Verfahren jedem Patienten zugänglich gemacht werden kann, zumal diese Technik nur in sehr wenigen Kliniken in Deutschland zur Verfügung steht.

Im Vergleich hierzu ist das *engymetrische* Messverfahren mit seinen äußerst geringen Investitions- und Betriebskosten für die Doppelisotopen-Szintigrafie zu nutzen. Vor allem bedeutet dieses Verfahren auch eine Breitenanwendung auf jeder Intensivstation, die von einer nuklearmedizinischen Klinik betreut werden kann.

Mitarbeiter an diesem Projekt: H. Heinzmann, J. W. Peters, M. Schmitt HZY.

Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. med. A. Benzing, Universitätsklinik Freiburg, für die Bereitstellung der Patientendaten und für einen Teil der grafischen Darstellungen.