

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Virchow-Klinikum
und der Abteilung für experimentelle Intensivmedizin
der Erasmus-Universität Rotterdam

DISSERTATION

Beatmungsinduzierter Lungenschaden führt zum Verlust der
Kompartimentalisierung von TNF- α —
Therapeutische Beeinflussung durch PEEP und Surfactant

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Ulrike Nora Lachmann

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Udo Kaisers
2. Prof. Dr. med. F. König
3. Prof. Dr. med. M. Bauer

Datum der Promotion: 22. Juni 2007

1.	Einleitung.....	5
1.1.	Einführung.....	5
1.2.	Das pulmonale Surfactantsystem.....	7
1.2.1.	Historisches.....	7
1.2.2.	Zusammensetzung des pulmonalen Surfactants.....	8
1.2.3.	Funktion des pulmonalen Surfactants.....	9
1.2.4.	Funktionelle Veränderungen aufgrund eines gestörten Surfactantsystems.....	10
1.3.	Mechanismen einer beatmungsinduzierten Lungenschädigung.....	12
1.3.1.	Physiologie des Flüssigkeitsgleichgewichts an der alveolokapillären Membran.....	12
1.3.2.	Störung dieses Gleichgewichts durch maschinelle Beatmung.....	14
1.3.3.	Beeinflussung des Surfactantsystems durch Beatmung.....	15
1.3.4.	Einfluss von positiven endexpiratorischen Drücken (PEEP) auf beatmungsinduzierte Lungenschäden.....	17
1.3.5.	Einfluss maschineller Beatmung mit PEEP auf das Surfactantsystem.....	18
1.4.	Beatmungsinduzierte Lungenschädigung und ihre Rolle bei der Entwicklung systemischer Erkrankungen.....	20
1.5.	Fragestellung und Überlegungen zum Versuchsaufbau.....	23
2.	Materialien und Methoden.....	25
2.1.	Versuchsanordnung.....	25
2.2.	Operative Verfahren und Vorbereitung des Experiments.....	26
2.3.	Maschinelle Beatmung und Monitoring.....	28
2.4.	Laborchemische Analysen und Bestimmung der lungenmechanischen Parameter.....	28
2.4.1.	Druck / Volumen - Beziehung.....	29
2.4.2.	Bestimmung der maximalen Compliance (C_{max}).....	29
2.4.3.	Bestimmung des Grünwaldindex.....	29
2.4.4.	Bronchoalveoläre Lavage.....	30
2.4.5.	Bestimmung der Proteinkonzentration.....	30
2.4.6.	Bestimmung der Surfactantaggregate.....	30
2.4.7.	Messung der Zytokine.....	31
2.5.	Statistische Auswertung.....	32

3.	Ergebnisse.....	33
3.1.	Zytokinmessungen.....	33
3.2.	Blutgase und mittlerer arterieller Blutdruck.....	36
3.3.	Druck / Volumenkurven.....	40
3.4.	Laborwerte.....	41
3.4.1.	Grünwaldindex.....	41
3.4.1.	Maximale Compliance.....	41
3.4.3.	Proteinkonzentrationen in der Lavage.....	41
3.4.4.	Surfactantsystem.....	42
4.	Diskussion.....	46
5.	Zusammenfassung.....	57
6.	Literaturverzeichnis.....	59
6.1.	Verzeichnis der Abkürzungen.....	68
	Erklärung.....	70
	Lebenslauf.....	71
	Danksagung.....	72

6.1. Verzeichnis der Abkürzungen

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom (schweres akutes Lungenversagen)
MOF	Multiple Organ Failure (Multiorganversagen)
ZEEP	Zero Endexpiratory Pressure (endexpiratorischer Druck 0)
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure (positiver endexpiratorischer Druck)
DPPC	Dipalmitoylphosphatidylcholin
KD	KiloDalton
VILI	Ventilation-Induced Lung Injury (beatmungsinduzierte Lungenschädigung)
BAL	Bronchoalveolare Lavage
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
IL	Interleukin
IFN	Interferon
V _T	Tidalvolumen (Atemzugvolumen)
LPS	Lipopolysaccharid
PIP	Peak Inspiratory Pressure (inspiratorischer Spitzendruck)
LA	Large Aggregats (aktive Surfactantkomponenten)

SA	Small Aggregats (inaktive Surfactantkomponenten)
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
C_{\max}	Maximale Compliance
PaO_2	Arterielle Sauerstoffspannung
$PaCO_2$	Arterielle Kohlendioxidspannung
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck

ERKLÄRUNG

Ich, Ulrike Lachmann, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Beatmungsinduzierter Lungenschaden führt zum Verlust der Kompartimentalisierung von TNF- α - Therapeutische Beeinflussung durch PEEP und Surfactant“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 22. Mai 2006

Ulrike Nora Lachmann

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt als erstes meiner Familie, die mich bei allen meinen Vorhaben stets tatkräftig unterstützt hat. Besonders danke ich meinem Bruder Robert, der sich für alle meine Probleme Zeit nahm und tatsächlich auf fast jede Frage eine Antwort wusste. Wenn unsere Schreibtische auch etwa 1000 Kilometer weit voneinander entfernt standen, dank des Internets schrumpfte diese Distanz fast gegen Null und wichtige Dinge konnten in aller Ausführlichkeit und ohne Zeitbegrenzung sofort erörtert werden. Dieser Umstand trug nicht unwesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Auf fachlicher Seite danke ich meinem Vater Prof. Burkhard Lachmann, der für die wissenschaftliche Inspiration sorgte und mir das experimentelle Arbeiten in seiner Rotterdamer Abteilung ermöglichte. In diesem Zusammenhang sei auch Jack, Vanessa und Laraine gedankt, die mir dort stets hilfreich zur Seite standen.

Herrn Prof. Udo Kaisers danke ich für die Betreuung meiner Promotionsarbeit in Berlin und die aufmunternden Gespräche, die mir in der einen oder anderen schwierigen Phase geholfen haben.

Vielen Dank auch Herrn Prof. Stefan Uhlig, der mir in seiner Abteilung Lungenpharmakologie des Forschungszentrums Borstel wertvolle Einblicke in die Arbeit eines molekularbiologischen Labors gab und mir die Messungen der Zytokinwerte ermöglichte.

Nicht vergessen seien all die anderen Helfer, die mich mit Tipps, Tricks und guten Ratschlägen versorgten.