

1. EINLEITUNG

1.1. Einführung

Trotz der Weiterentwicklung und Optimierung intensivtherapeutischer Konzepte bleibt die Letalität des schweren akuten Lungenversagens (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS), das 1967 von Ashbaugh und Kollegen [1] erstmals beschrieben wurde, mit durchschnittlich 40 % bis 50 % sehr hoch [2]. Dabei versterben die Patienten in den letzten Jahren zumeist nicht mehr an der Hypoxämie [3], sondern überwiegend infolge eines Multiorganversagens und einer Sepsis. Diese Tatsache führte zu einem Umdenken bei Klinikern und Wissenschaftlern: Das ARDS wird zunehmend als wichtiger kausaler Faktor bei der Entwicklung eines entzündungsbedingten systemischen Erkrankungsprozesses angesehen und nicht mehr als ausschließlich pulmonales Problem betrachtet [4].

Interessanterweise lässt sich feststellen, dass ein Multiorganversagen (Multiple Organ Failure - MOF) einerseits die Haupttodesursache beim ARDS ist [5], andererseits aber auch die Mehrzahl der Patienten, die an einem MOF leiden, initial ein ARDS entwickeln [6]. Dass maschinelle Beatmung – essentieller Bestandteil in der Therapie des ARDS – per se für die Progression des akuten Lungenschadens verantwortlich sein könnte und des weiteren auch Mechanismen in Gang setzt, die zur Entwicklung eines MOF führen, ist eine Hypothese, die durch Ergebnisse von experimentellen und klinischen Studien zunehmend erhärtet wird [7, 8].

Die genauen Mechanismen, die der Schädigung der Lunge durch maschinelle Beatmung zugrunde liegen, sind noch nicht vollständig bekannt. Nach Anwendung hoher endinspiratorischer und gleichzeitig niedriger endexpiratorischer Lungenvolumina (hohe Beatmungsspitzen drücke und Zero Endexpiratory Pressure - ZEEP) wurden jedoch Permeabilitätsstörungen der alveolokapillären Membran nachgewiesen, die sich von denen, die beim ARDS auftreten, kaum unterscheiden [9]. Als eine Ursache für das Auftreten von Lungenschädigungen nach maschineller Beatmung wurde dabei anhand mehrerer Studien die beatmungsbedingte Beeinträchtigung des pulmonalen Surfactantsystems identifiziert [10]. Einige pathophysiologische

Charakteristika des ARDS lassen sich vor diesem Hintergrund eher durch die Anwendung maschineller Beatmung erklären als durch die Konsequenzen des primären Erkrankungsprozesses. Es stellt sich die Frage, welche Rolle beatmungsinduzierte Lungenschäden für die Entwicklung eines Multiorganversagens im Zusammenhang mit einem ARDS spielen.

Neue Studien deuten darauf hin, dass bestimmte Beatmungsmodi zu einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren in der Lunge führen können [11, 12]. Andererseits ist bei einer beatmungsinduzierten permeabilitätsgeschädigten Lunge die Kompartimentalisierung – also die lokale Begrenzung der Entzündungsfaktoren nicht mehr gewährleistet [13]. Das bedeutet in dem Fall, dass Entzündungsfaktoren nicht mehr auf das Kompartiment „Lunge“ beschränkt bleiben, sondern in das Kompartiment „Blutkreislauf“ übertreten. Die Translokation von Mediatoren, die eine systemische Entzündungsantwort des Organismus auslösen, könnte dementsprechend zur Entwicklung eines Multiorganversagens bei ARDS-Patienten infolge lungenschädigender Beatmungsstrategien beitragen.

Notwendig für eine normale Lungenfunktion und für die Aufrechterhaltung der Barriere zwischen den zwei Kompartimenten Lunge - Blutkreislauf ist der Surfactant. Dabei handelt es sich um einen oberflächenaktiven Stoff, der die Oberflächenspannung der Alveolen herabsetzt und so die normale Atmung überhaupt erst ermöglicht.

1.2. Das pulmonale Surfactantsystem

1.2.1. Historisches

La Place, ein französischer Mathematiker (1749 – 1827) war der erste, der auf oberflächenaktive Kräfte aufmerksam wurde und die Beziehung zwischen Kraft, Oberflächenspannung und Radius der Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche eines kugelförmigen Hohlkörpers/Blase beschrieb:

$$P = 2y/r$$

P = Innendruck des Hohlkörpers

y = Oberflächenspannung an der Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche

r = Radius eines kugelförmigen Hohlkörpers

Fast ein Jahrhundert später übertrug von Neergaard diese Gesetzmäßigkeit auf pulmonale Alveolen. Er zeigte, dass zur Dehnung einer luftgefüllten Lunge nahezu dreimal soviel Druck erforderlich ist wie zur Dehnung einer flüssigkeitsgefüllten Lunge [14]. Durch die Flüssigkeitsfüllung wird der Einfluss der Oberflächenspannung an der Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche eliminiert. Aufgrund dieser Feststellung folgerte er:

1) zwei Drittel der Retraktionskräfte in der Lunge entstehen durch das Phänomen der Oberflächenspannung, die an der Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche der Alveolen wirkt,

2) um die Oberflächenspannung an der Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche zu reduzieren und eine normale Atmung zu ermöglichen, muss eine oberflächenaktive Substanz mit geringer Oberflächenspannung vorhanden sein [14].

Erst 1959 wurde von Neergaards Entdeckung klinisch relevant: Als Avery und Mead nachweisen konnten, dass das Fehlen einer oberflächenaktiven Substanz in direktem Zusammenhang mit dem Auftreten von steifen Lungen bei unreifen Neugeborenen mit Atemnotsyndrom steht [15]. Diese oberflächenaktive Substanz wird pulmonaler Surfactant (Surface Active Agent) genannt.

1.2.2. Zusammensetzung des pulmonalen Surfactants

Pulmonaler Surfactant ist ein Komplex, der aus Phospholipiden (80-90%), neutralen Lipiden (5-10%) und wenigstens vier Proteinen (5-10%) besteht. Diese sogenannten surfactantspezifischen Proteine - SP-A, SP-B, SP-C, SP-D - sind nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung benannt [16, 17]. Surfactant wird von Alveolarzellen des Typs II synthetisiert, in den Lamellarkörperchen - einer intrazellulären Speicherform des Surfactant - aufgenommen und anschließend in die Alveolen sezerniert. Die Lipide formen einen dünnen wässrigen Film, welcher die pulmonalen Alveolen und terminalen Atemwege auskleidet. An der Oberfläche dieses Films bilden die Phospholipide eine Monolayer-Schicht. Die Lipidzusammensetzung von humanem Lungensurfactant ist relativ konstant.

Dipalmitoylphosphotidylcholin (DPPC) ist das vorherrschende Lipid, dem die Fähigkeit zur Reduktion der Oberflächenspannung hauptsächlich zugeschrieben wird. Zusätzlich spielen anionische Phospholipide, weitestgehend aus Phosphotidylglycerol bestehend, Phosphotidylinositol und Phosphotidylserin bei der Sicherstellung notwendiger biophysikalischer Eigenschaften des Surfactantkomplexes eine wichtige Rolle. DPPC liegt bei Körpertemperatur in kristalliner Form vor. Phosphotidylglycerol ist in der Lage, den Schmelzpunkt von DPPC zu senken und es in den flüssigen Aggregatzustand zu überführen. Nur so ist die oberflächenspannungssenkende Wirkung von DPPC gegeben. Über die Funktion der neutralen Lipide, die sich hauptsächlich aus Cholesterol und freien Fettsäuren zusammensetzen, herrscht derzeit noch Unklarheit und ist Gegenstand aktueller Forschung.

Die surfactantspezifischen Proteine können u.a. nach ihren hydrophilen bzw. hydrophoben Eigenschaften unterschieden werden. SP-A und SP-D gehören der ersten, SP-B und SP-C der zweiten Gruppe an. Beim SP-A handelt es sich um ein vielfach glykosyliertes Protein mit einem Molekulargewicht von 32-36 KD. In isolierter Form bindet es an Phospholipide, modifiziert deren Struktur, Oberflächeneigenschaften sowie Metabolismus und scheint damit eine wichtige Rolle für die Funktion des Surfactant zu spielen [18]. Die Interaktion des SP-A mit Mikroorganismen und Alveolarmakrophagen betreffende neuere Untersuchungen lassen vermuten, dass sich die biologische Funktion von SP-A nicht nur auf die Surfactant – und

lungenstabilisierende Wirkung beschränkt, sondern auch für die Infektionsabwehr der Lunge wichtig ist [19, 20]. SP-B und SP-C zeichnen sich durch ihre hydrophoben Eigenschaften und ihr relativ geringes Molekulargewicht aus. Sie sind zusammen mit den Phospholipiden in der Lage, die Oberflächenspannung an der Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche der Alveolen sehr schnell und drastisch zu reduzieren. Besonders die Kombination mit SP-B erreicht dabei Werte, die annähernd denen von natürlichem humanen Surfactant entsprechen [21]. Beim zuletzt entdeckten surfactantspezifischen Protein SP-D handelt es sich um ein hydrophiles Glykoprotein, das ähnliche Eigenschaften wie SP-A zu besitzen scheint, jedoch keine Interaktion mit Phospholipiden zeigt [22].

1.2.3. Funktion des pulmonalen Surfactants

Die normalen physiologischen Funktionen des pulmonalen Surfactantsystems sind:

a) Mechanische Stabilisierung der Alveolen

Die zur Öffnung der Alveolen erforderliche Kraft wird - gemäß dem Gesetz von LaPlace - durch die Oberflächenspannung an der Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht und dem Radius der terminalen Lungeneinheiten bestimmt. Pulmonaler Surfactant verringert die Oberflächenspannung an der Grenzschicht und ermöglicht so eine normale Atmung mit geringstem Kraftaufwand. Normalerweise würde eine hohe statische Oberflächenspannung während der Expiration zu einem Kollaps der Alveolen führen. Pulmonaler Surfactant stellt sicher, dass bei Verkleinerung des Alveolarradius die Oberflächenspannung auf vernachlässigbare Werte fällt und so die Stabilität der Alveolen gesichert wird [23].

b) Stabilisierung der kleinen Atemwege

Pulmonaler Surfactant gewährleistet des Weiteren die Stabilität der peripheren Atemwege. Ein Mangel kann deshalb eine Atemwegsobstruktion oder den Kollaps der terminalen Bronchioli verursachen [24]. Dies konnte im Tiermodell bestätigt werden, indem man den pulmonalen Surfactant gezielt zerstörte. Es wurde daraufhin gezeigt, dass der erforderliche Druck zur Öffnung der kollabierten Bronchien bei etwa 20 cm H₂O lag [25]. Neben der mechanischen Stabilisierung besitzt Surfactant auch eine Transportfunktion für Mucus und inhalierte Partikel [25]. Darüber hinaus funktioniert der

Surfactant als ein Anti-Klebefaktor, der die Entstehung von starken adhäsiven Kräften sowohl zwischen Mucuspartikeln als auch zwischen Mucus und der Bronchialwand verhindert [26]. Eine zusätzliche - bisher kaum diskutierte - Funktion des Surfactant ist möglicherweise die Maskierung von Rezeptoren der glatten Muskulatur gegenüber Substanzen, die eine Kontraktion einleiten und dadurch zur Atemwegsobstruktion führen können. Dies bedeutet, dass auch Asthma mit Störungen des Surfactantsystems in Zusammenhang stehen könnte [27].

c) Schutz vor Lungenödem

Eine weitere Funktion des pulmonalen Surfactantsystems besteht in der Stabilisierung des Flüssigkeitsgleichgewichts in der Lunge. Es dient damit als Schutz vor Lungenödem [28]. Der normale onkotische Druck von Plasma beträgt 37 cm H₂O. Er wirkt dem onkotischen Druck interstitieller Proteine von 18 cm H₂O, dem hydrostatischen Kapillardruck von 15 cm H₂O und dem durch die Oberflächenspannung erzeugten Sog von 4 cm H₂O entgegen (weiterführende Beschreibung siehe 1.3.1.). Normalerweise kommt es zu keiner Flüssigkeitsansammlung in den Alveolen, zumindest solange die Zugkraft im pulmonalen Interstitium den Druckgradienten, der durch die Oberflächenspannung an der alveolaren Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht erzeugt wird, übersteigt. Ein Surfactantdefizit würde zur Erhöhung der Oberflächenspannung und damit zu einer Zunahme des in die Alveole gerichteten Druckgradienten führen, es resultiert ein pulmonales Ödem.

d) Surfactant und lokale Abwehrmechanismen

Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass Surfactant bei der Infektionsabwehr eine wichtige Rolle spielt. Surfactant und insbesondere SP-A verstärken die antibakteriellen und antiviralen Abwehrmechanismen der Alveolarmakrophagen. Über einen spezifischen Rezeptor bindet SP-A an Alveolarmakrophagen, stimuliert deren Chemotaxis und dient u.a. als Opsonin bei der Phagozytose des Herpes simplex - Virus [29, 30].

1.2.4. Funktionelle Veränderungen aufgrund eines gestörten Surfactantsystems

Störungen des Surfactantsystems können durch verschiedene Faktoren verursacht werden. Verletzungen der alveolokapillären Membran führen durch eine Erhöhung der Permeabilität zum Ödem. Die Folge sind eine Verdünnung oder Auswaschung von Surfactant und / oder die Inaktivierung von Surfactant durch Plasmakomponenten, wie z.B. Fibrin(ogen), Albumin, Globulin und Transferrin, Hämoglobin und Zellmembranlipide [31, 32]. Diese Komponenten inhibieren die pulmonale Surfactantfunktion in dosisabhängiger Weise [32]. Des Weiteren kann der pulmonale Surfactant durch folgende Mechanismen gestört werden:

- Abbau von Surfactant durch Lipasen und Proteasen;
- Peroxidierung von Phospholipiden durch freie Radikale;
- Verlust von Surfactant in die Luftwege durch maschinelle Beatmung mit großen Atemzugvolumina;
- gestörte Synthese, Speicherung oder Freisetzung von Surfactant durch direkte Schädigung der Typ-II-Zellen [33, 31].

Die Beeinträchtigung der Funktion des pulmonalen Surfactants hat weitreichende Konsequenzen für die Lungenfunktion. Eine verringerte Funktionstüchtigkeit von Surfactant wird unabhängig von der Primärursache folgende direkte oder indirekte Effekte haben:

- Verminderte Lungencompliance;
- Verminderte funktionelle Residualkapazität (FRC);
- Atelektasen und Vergrößerung des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts;
- Verminderter Gasaustausch und respiratorische Azidose;
- Hypoxie mit anaerobem Metabolismus und metabolischer Azidose und
- pulmonales Ödem mit weitergehender Inaktivierung von Surfactant durch Plasmabestandteile.

1.3. Mechanismen einer beatmungsinduzierten Lungenschädigung

1.3.1. Physiologie des Flüssigkeitsgleichgewichts an der alveolokapillären Membran

Die alveolokapilläre Barriere setzt sich aus drei extrazellulären Räumen zusammen, die durch das kapilläre Endothel bzw. das alveolare Epithel getrennt werden:

- 1) das Gefäßlumen
- 2) das Interstitium und
- 3) die Flüssigkeit im Alveolarlumen

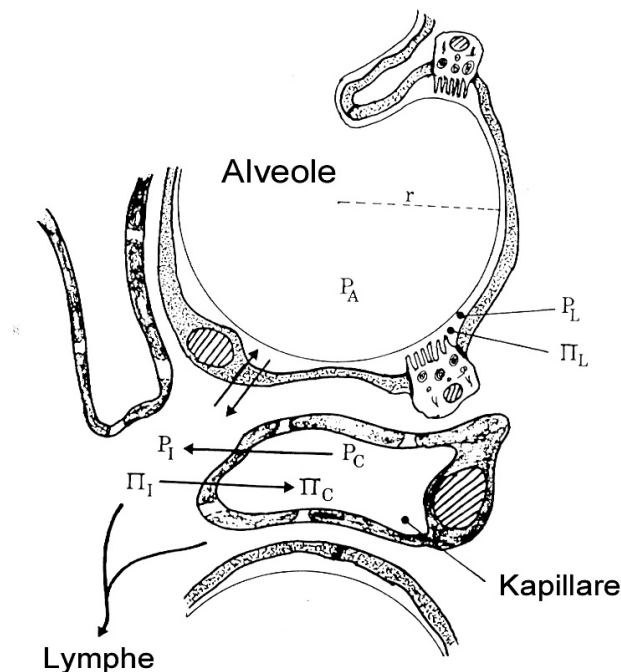


Abbildung 1.

Schematische Darstellung einer alveolokapillären Einheit. Gezeigt werden die verschiedenen Kräfte, welche die Flüssigkeitsbalance zwischen den drei Kompartimenten der alveolokapillären Membran beeinflussen (modifiziert nach Verbrugge).

- P_C - hydrostatischer Druck in der Kapillare
- P_A - Partialdruck in der Alveole
- P_L - hydrostatischer Druck des alveolaren Flüssigkeitsraumes
- P_I - interstitieller Druck
- Π_C - plasmakolloidonkotischer Druck
- Π_I - interstitieller kolloidonkotischer Druck

a: Flüssigkeitsbalance an der Kapillarmembran

Die treibenden Kräfte, die für einen Austausch von hydrophilen Stoffen durch die Kapillarwand verantwortlich sind, werden durch verschiedene Faktoren bestimmt [34, 35],

- den auswärts gerichteten hydrostatischen Druck (P_c), der sich mit dem Grad der Füllung der Kapillare erhöht und in den unteren Teilen der Lunge am größten ist;
- die einwärts gerichtete onkotische Druckdifferenz, welche durch den Unterschied zwischen dem plasmakolloidonkotischen Druck (Π_c) und dem interstitiellen kolloidonkotischen Druck (Π_i) bestimmt wird;
- die alveoläre Oberflächenspannung, bestimmt durch die Anziehungskräfte der Moleküle an der Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche;
- den interstitiellen Lymphfluss, welcher auch zum Aufbau eines sub-atmosphärischen Drucks im Interstitium beiträgt und so Flüssigkeitsfiltration fördert [36].

b: Flüssigkeitsbalance über dem alveolären Epithel

Ein Austausch von Flüssigkeit findet auch über dem alveolären Epithel zwischen interstitiellem und alveolären Flüssigkeitsraum statt [34], (siehe Abbildung 1):

- Der hydrostatische Druck (P_L) des alveolären Flüssigkeitsraumes ist gleich dem Druck der Gase im Luftraum (P_A), minus dem Druck, der zur Kompensation der Kollapsneigung der Alveolen (P_{Kollaps}) - verursacht durch die retraktiven Kräfte an der Luft-Flüssigkeit-Grenzschicht - benötigt wird. Diese Neigung zum Kollaps wird durch das La Place`sche Gesetz begründet und ist normalerweise in einer Alveole sehr gering ($P_{\text{Kollaps}} = 2\gamma/r$). Je nach Zustand der Alveole kommt es zu einem Flüssigkeitsstrom in die Alveole hinein oder aus der Alveole heraus;
- Der interstitielle Druck (P_i) ist negativ, was den Flüssigkeitsausstrom aus der Alveole in das Interstitium fördert;
- Das Epithel ist für Proteine normalerweise nicht permeabel. Dadurch wird ein großer onkotischer Druckgradient zwischen dem alveolären und interstitiellen Flüssigkeitsraum aufgebaut;
- Außerdem existiert ein aktiver Transport von Natrium aus dem Lungenlumen heraus, was einen aktiven Wassertransport aus dem Alveolarlumen in das Interstitium hinein bedingt.

1.3.2. Störung des Flüssigkeitsgleichgewichts an der alveolokapillären Membran durch maschinelle Beatmung

Trotz anfänglich kontroverser Diskussion über den Zusammenhang zwischen maschineller Beatmung und auftretenden Lungenschäden [37], konnte inzwischen anhand verschiedener Tiermodelle demonstriert werden, dass maschinelle Beatmung mit hohen inspiratorischen Volumina für die Schädigung der Lunge und das Auftreten von Lungenödem verantwortlich ist; wobei keine grundsätzlichen morphologischen Unterschiede zum ARDS bestehen. Es wurde gezeigt, dass nach Lungenüberdehnung sowohl der erhöhte kapilläre Filtrationsdruck als auch die veränderte mikrovaskuläre Proteindurchlässigkeit zum Lungenödem beitragen. Das pulmonale Ödem wird als hydrostatisch bezeichnet, wenn die Ursache in einem erhöhten Filtrationsdruck liegt, die Permeabilität des Endothels für Proteine jedoch intakt ist. Dies ist beim Permeabilitätsödem nicht der Fall; hier kommt es aufgrund von Membranschädigungen zu einem Einstrom von Plasmaproteinen. Die Differenzierung zwischen den beiden Formen ist nicht eindeutig, weil einerseits eine erhöhte Permeabilität die Anfälligkeit der Lunge für eine vermehrte Filtration verstärkt und andererseits hohe kapilläre Drücke schließlich zu Permeabilitätsveränderungen führen können [38].

Ein grundlegender Mechanismus der Lungenschädigung beruht auf dem Überdehnen von Endothel und Epithel und der daraus folgenden Störung des intra/interzellulären Gefüges. Dies führt zu einem Verlust der alveolokapillären Barrierefunktion. Die Auswirkungen einer Überdehnung auf die epitheliale Durchlässigkeit ist *in situ, ex vivo* an flüssigkeitsgefüllten Lungenlappen untersucht worden, um den Einfluss der Oberflächenspannung auszuschließen. Während der statischen Entfaltung wird das Epithel zunehmend gedehnt und die entstehenden Zwischenräume zwischen den Alveolarzellen werden irreversibel mit Wasser gefüllt. Eine freie Diffusion von kleinen Partikeln und Albumin über die epitheliale Barriere wird hierdurch ermöglicht [39, 40]. Diese Vorstellung von der beatmungsbedingten Lungenschädigung durch epitheliales Dehnen geht auf die bahnbrechenden Arbeiten von Mead und Kollegen aus dem Jahr 1970 zurück. Sie demonstrierten, dass bei unregelmäßig belüfteten Lungen die Kräfte, die auf das brüchige Lungengewebe einwirken, nicht nur durch die angewandten transpulmonalen Drücke bedingt sind, sondern vielmehr durch die interstitiell auftretenden Scherkräfte zwischen offenen und geschlossenen Alveolen [41]. Eine

Alveole mit beeinträchtigtem Surfactantsystem wäre für einen endexpiratorischen Kollaps prädisponiert und gegenüber solchen Scherkräften besonders anfällig. Scherkräfte können durchaus die Hauptursache für epitheliale Einrisse und dem damit verbundenen Verlust der Barrierefunktion des Epithels sein. Sie führen des Weiteren zu einem beträchtlichen Anstieg des lokalen mikrovaskulären transmuralen Drucks. Ein wichtiger Hinweis auf diesen Mechanismus ergibt sich aus der Beobachtung, dass selbst Beatmung mit niedrigen Lungenvolumina zu einer morphologischen Schädigung führen kann, falls die Lungen ein beeinträchtigtes Surfactantsystem aufweisen [42].

1.3.3. Beeinflussung des Surfactantsystems durch Beatmung

Bereits im Jahre 1959 konnten Mead und Kollegen in ihrer Pionierarbeit den progressiven Abfall der pulmonalen Compliance bei beatmeten Hunden nachweisen [43]. Greenfield und Mitarbeiter, die eine verringerte Oberflächenspannung in den Lungenextrakten von Hunden - beatmet mit inspiratorischen Spitzendrücken von 28-32 cm H₂O für 1-2 Stunden - feststellten, interpretierten solche lungenmechanischen Veränderungen als Folge einer Störung des pulmonalen Surfactantsystems [44]. Bisher wurden zwei grundlegende Mechanismen der Surfactantinaktivierung durch maschinelle Beatmung beschrieben. Eine erste Ursache liegt in der verstärkten Surfactantfreisetzung durch Pneumozyten des Typs II in die Alveolen und dem anschließenden Verlust in die Atemwege. Der zugrunde liegende Mechanismus ist in nachfolgender Abbildung beschrieben (siehe Abbildung 2).

Ein zweiter Mechanismus, der die mit maschineller Beatmung verknüpften Surfactantveränderungen beschreibt, basiert auf der Beobachtung, dass die Veränderung der alveolaren Oberflächenverhältnisse zu einer Umwandlung der oberflächenaktiven großen Surfactantaggregate in oberflächeninaktive kleine Aggregate führt [45, 46, 10]. Weiterhin kann es durch den beatmungsbedingten Schaden der epithelialen und endothelialen Barriere sogar zu einem Verlust von Surfactantbestandteilen in den Blutstrom kommen [47]. Noch wichtiger ist allerdings die Tatsache, dass die sich einstellende Proteinfiltration in den intraalveolären Raum zu einer dosisabhängigen Inaktivierung von Surfactant führt [48, 32]. Da Surfactant limitierend auf den Proteintransport über die alveolokapilläre Barriere wirkt, führt der

Verlust von Surfactant zu vermehrter Proteininfiltration und initiiert auf diese Weise einen sich selbst verstärkenden Mechanismus der Surfactantinaktivierung.

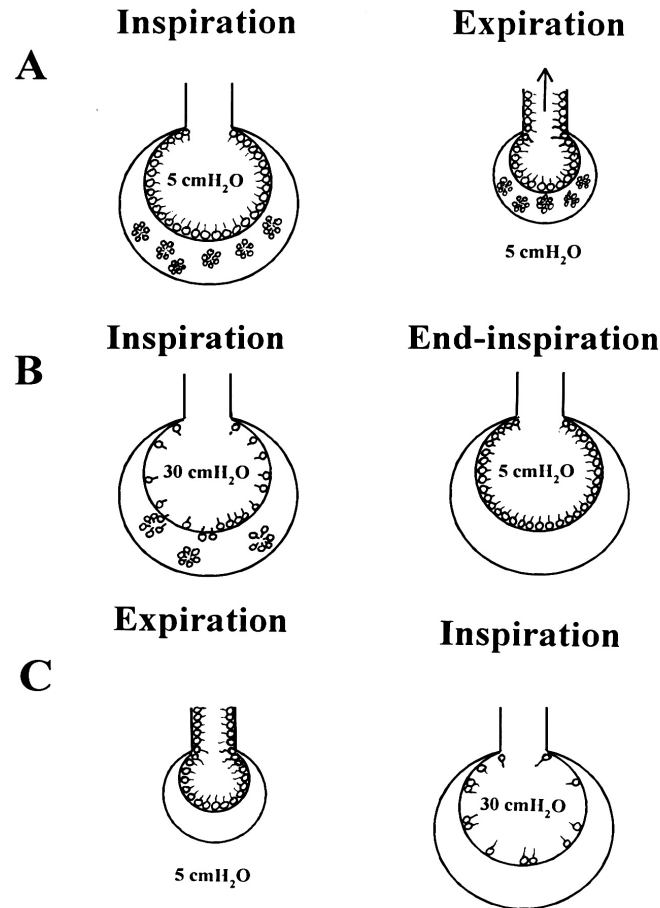


Abbildung 2.

Umsatz von Surfactant in der gesunden Lunge (A) und während Beatmung (B, C)

(A) Balance zwischen Synthese, Freisetzung und Verbrauch von Surfactant in der gesunden Lunge. Die beschriebenen Drücke repräsentieren die zur Öffnung der Alveole notwendigen Drücke. An der Oberfläche und Hypophase (Mizellen) sind genügend Surfactantmoleküle vorhanden. Die Mizellen liefern das Surfactant, welches die während der Expiration in die proximalen Atemwege verloren gegangenen Moleküle ersetzt.

(B) Imbalance zwischen Synthese, Freisetzung und Verbrauch von Surfactant aufgrund maschineller Beatmung. Zu Beginn der Inspiration besteht ein Mangel an Surfactantmolekülen. In der Hypophase stehen jedoch ausreichend Moleküle zum Ersatz zur Verfügung. Am Ende der Inspiration befindet sich prinzipiell ausreichend Surfactant an der Oberfläche.

(C) Mit der nächsten Expiration werden aktive Surfactantmoleküle in großer Zahl in die proximalen Atemwege befördert und es befinden sich keine Ersatzmoleküle mehr in der Hypophase, dadurch kommt es im Verlauf zu einer Surfactantmangelsituation.

1.3.4. Einfluss von positiven endexpiratorischen Drücken (PEEP) auf beatmungsinduzierte Lungenschäden

Sehr frühe Studien beschäftigten sich mit der Wirkung eines ansteigenden PEEP Niveaus bei der Beatmung mit konstanten Atemzugvolumina, was zu einer Erhöhung der funktionellen Residualkapazität führt. Diese Studien zeigten, dass die Applikation von PEEP den Shunt reduzierte [49, 50], die Oxygenierung sowie die Atemmechanik verbesserte [51]. Diese Resultate wurden auf die Wiedereröffnung von Alveolen, einhergehend mit einer Umverteilung der Ödemflüssigkeit von intraalveolär nach interstitiell, zurückgeführt [52, 53]. In diesen Studien wurde aber auch eine partielle Verstärkung der Ödembildung durch hohe PEEP-Werte bei volumenkontrollierter Beatmung nachgewiesen [50, 54]. Lungenüberblähung in Verbindung mit PEEP mag eine Erklärung dafür sein [55]. Es ist heute jedoch unbestritten, dass eine Beatmung mit PEEP und kleinen Atemzugvolumina der Bildung eines pulmonalen Ödems entgegenwirkt [55, 56, 57, 9].

Direkte Auswirkungen von PEEP auf das Lungenparenchym wiesen Dreyfuss und Webb in tierexperimentellen Studien nach. Bei Ratten, die mit einem inspiratorischen Spitzendruck von 45 cm H₂O beatmet wurden, konnte bereits 5 Minuten nach Beginn des Experiments eine Schädigung des Endothels festgestellt werden, die sich rasch auf das Epithel ausbreitete und dort nach 20 Minuten manifest war [58]. In einer anschließenden Studie konnte durch den Einsatz eines PEEP-Wertes von nur 10 cm H₂O die endotheliale Schädigung vermindert und die Struktur des alveolären Epithels erhalten werden [9].

Eine verminderte mikrovaskuläre Filtration durch Kompression von Kapillaren ist einer der diskutierten Mechanismen, durch den ein vorteilhafter Effekt von PEEP erklärt werden könnte. Durch mehrere Tierexperimente am geschlossenen Thorax konnte ein durch PEEP bedingter Abfall des Herzminutenvolumens und eine damit verbundene Verminderung des mikrovaskulären Filtrationsdrucks demonstriert werden [49, 59]. Bei Ratten, die während der Beatmung einem inspiratorischen Spitzendruck von 45 cm H₂O ausgesetzt waren, glaubte man, dass das endinspiratorische Lungenvolumen - unabhängig vom PEEP-Niveau - der entscheidende Faktor bei der Entstehung des Lungenödems sei [60]. Die Infusion von Dopamin, die zur Vermeidung eines arteriellen

Blutdruckabfalls erfolgte, verhinderte zumindest teilweise den durch PEEP bedingten Rückgang des Lungenödems [60]. Die durch PEEP erzielten Effekte wie verringerter Proteineinstrom und Verminderung der Permeabilitätsstörung wurden dem niedrigeren hydrostatischen Lungenkapillardruck und dem damit auch verringerten Filtrationsdruck zugeschrieben [60]. Solche Effekte treten jedoch nur bei PEEP-Werten auf, die oberhalb der Werte liegen, die zur Kompensation der Retraktionskräfte der Alveolen notwendig sind und die deshalb zur Kompression der Kapillaren zwischen den Alveolen führen. Trotz der Dopamininfusion – und damit ähnlicher arterieller Druckverhältnisse – entwickelten die Tiere, die mit PEEP beatmet wurden, weniger Ödem, als die Tiere, die ohne PEEP beatmet wurden. Dies weist darauf hin, dass die reduzierte Filtration nicht der ausschließliche Grund für die Herabsetzung des Ödems durch PEEP ist, sondern dass andere Faktoren ebenfalls eine Rolle spielen.

1.3.5. Einfluss maschineller Beatmung mit PEEP auf das Surfactantsystem

Im Vergleich zu nicht beatmeten Kontrolltieren konnte im oben beschriebenen Rattenmodell von Dreyfuss eine signifikante Umwandlung von aktiven zu inaktiven Surfactantaggregaten als Folge einer Überdehnung der Lunge festgestellt werden. Ein PEEP von 10 cm H₂O war in der Lage, diese Konversion von großen zu kleinen Aggregaten zu verhindern [10]. Die Ergebnisse dieser Studie veranlassten zu der Annahme, dass der günstige Effekt von PEEP nach Überblähung mit inspiratorischen Spitzendrücken von 45 cm H₂O auf einer Reduktion des Proteineinstroms beruhe. Es kam zu einer verminderten Filtration infolge einer besser erhaltenen Surfactantfunktion [10].

In der Literatur sind zwei Mechanismen beschrieben worden, die den Konservierungseffekt von PEEP auf das Surfactantsystem während maschineller Beatmung erklären. Studien von Wyszogrodski et al. konnten eine Verhinderung des Abfalls der Lungencompliance und der Oberflächenaktivität durch PEEP zeigen, was auf einen verminderten Abbau des alveolären Surfactant hinweist [61]. Es wurde angenommen, dass der Alveolarkollaps durch PEEP verhindert und das endexpiratorische Alveolarvolumen auf einem höheren Niveau gehalten wird. Dies scheint dem exzessiven Verlust von Surfactant in die proximalen Atemwege während der Expiration entgegen zu wirken (siehe auch Abb. 2) [62].

Nachfolgende Studien von Veldhuizen und Kollegen zeigten, dass die Konversionsrate von aktiven zu inaktiven Surfactantaggregaten von den Beatmungsvolumina und der Zeit abhängig ist [45]. Die Aufrechterhaltung der normalen Surfactantfunktion durch PEEP wird der Verminderung zyklischer Veränderungen der alveolären Oberfläche zugeschrieben. Zur Überprüfung dieser Hypothese - wonach reduzierte Filtration aufgrund eines intakten Surfactantsystems für eine verminderte Ödembildung nach PEEP Applikation verantwortlich ist - initiierten Verbrugge und Mitarbeiter eine Studie an Ratten, bei der die Zufuhr von exogenem Surfactant der Beatmung mit hohen inspiratorischen Drücken ohne PEEP vorangestellt wurde [63]. Die Gabe von exogenem Surfactant in einer Dosierung von 200 mg/kg Körpergewicht war in der Lage, nach 20 Minuten Hyperinflation mit inspiratorischen Spitzendrücken von 45 cm H₂O und ZEEP die Oxygenierung und die lungenmechanischen Parameter der Tiere im normalen Bereich zu halten. Die Zufuhr von 400 mg/kg Körpergewicht reduzierte die intraalveoläre Akkumulation des Farbstoffes Evans blue, dessen Extravasation in vorangegangenen Versuchen eine gute Korrelation zu der Extravasation von ¹²⁵I-Albumin zeigte und als Marker für Permeabilitätsstörungen der alveolokapillären Membran dient [63, 64].

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass neben der endinspiratorischen Überdehnung während maschineller Beatmung die Inaktivierung von Surfactant eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung eines ventilationsassoziierten intraalveolären Ödems spielt und dass der protektive Effekt von PEEP auf die alveoläre Permeabilität von Plasma-proteinen zumindest teilweise auf seiner surfactanterhaltenden Wirkung beruht. Die Anwendung von PEEP zur Verhinderung des alveolären endexpiratorischen Kollapses scheint daher in der Lage, die beatmungsassoziierte Schädigung bei Lungen mit einem gestörten Surfactantsystem zu vermindern. Studien an isoliert-perfundierten Ratten-lungen [42] sowie an intakten Tieren [65, 66], die jeweils mit Kochsalz lavagiert wurden, zeigten signifikant weniger morphologischen Schaden, wenn Beatmungsstrategien angewandt wurden, die aufgrund ausreichend hoher PEEP-Werte die Alveolen während des gesamten Atemzyklusses offen hielten, im Gegensatz zu Strategien, die zu einem alveolären Kollaps am Ende der Ausatmung führten.

Es mag unwahrscheinlich sein, dass gesunde Lungen Schaden nehmen, wenn die terminalen Lungenabschnitte für kurze Zeit einem wiederholten Öffnen und Schließen

durch negative endexpiratorische Drücke ausgesetzt sind – was jedoch ohne Zweifel die Compliance reduziert und den Gasaustausch verändert [67]. Es ist allerdings anzunehmen, dass frühzeitige Surfactantveränderungen, welche durch maschinelle Beatmung per se ausgelöst werden können, die Lunge für eine beatmungsassoziierte Schädigung durch ständiges Öffnen und Schließen der alveolären Abschnitte prädisponieren [68].

1.4. Beatmungsinduzierte Lungenschädigung und ihre Rolle bei der Entwicklung systemischer Erkrankungen

Kolobow und Mitarbeiter stellten als erstes die Hypothese auf, dass beatmungsinduzierte Lungenschäden (ventilation-induced lung injury - VILI) bei der Entwicklung eines Multiorganversagens eine entscheidende Rolle spielen könnten. Nachdem sie bei Schafen eine Verschlechterung der meisten Vitalfunktionen im Verlauf einer Beatmung mit hohen inspiratorischen Volumina beobachtet hatten, schlussfolgerten die Autoren, dass Beatmung lokale inflammatorische Reaktionen auszulösen vermag und über die Ausbreitung von Entzündungsmediatoren und Bakterien zu der Entwicklung eines Multiorganversagens beitragen könnte [69]. Studien von Tremblay und Slutsky postulieren ein neues Konzept der Lungenschädigung, wobei der mechanische Stress – Überdehnung durch Beatmung – zu der Hochregulierung einer Entzündungsantwort führt [70], die sich durch neutrophile Infiltration in die Lunge und erhöhte Werte von Entzündungsmediatoren in der bronchoalveolaren Lavageflüssigkeit (BAL) ausdrückt [8, 71]. Dieses Konzept der beatmungsinduzierten Mediatorenfreisetzung als ein Resultat der Schädigung endothelialer oder epithelialer Zellen bzw. als Ergebnis stimulierter Dehnungsrezeptoren, die sich auf Endothel- und Epithelzellen sowie Makrophagen finden, ist ein Neues [72, 73, 74] und bedeutet zusammengefasst: Mechanischer Stress führt zu einer biologischen Antwort des Organismus.

In einigen Studien konnte inzwischen die Freisetzung von Entzündungsmediatoren durch maschinelle Beatmung nachgewiesen werden, so führte z. B. die Beatmung isolierter nicht-perfundierter Rattenlungen mit großen Atemzugvolumina und ohne PEEP zu der Produktion von inflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor

alpha (TNF- α), IL-1b, IL-6, IL-10, MIP-2 und IFN- γ im Lungengewebe. In derselben Studie stellten Tremblay und Kollegen eine verminderte Zytokinfreisetzung durch die Anwendung von 10 cm H₂O PEEP fest [11]. Zusätzlich induziert zu Überblähung führende maschinelle Beatmung nicht nur die Zytokinproduktion, sondern auch deren Freisetzung in den pulmonalen Kreislauf, wie von Bethmann und Kollegen bei isolierten, perfundierten Mäuselungen, die mit großen Atemzugvolumina beatmet wurden, zeigen konnten [12]. Dabei genügen 30 Minuten Hyperinflation, um eine signifikante Freisetzung von IL-6 in das Perfusat auszulösen [75].

Ranieri et al. dokumentiert bei ARDS-Patienten im Rahmen einer klinischen Studie signifikant geringere Zytokinkonzentrationen in der bronchoalveolaren Lavageflüssigkeit und im Serum nach lungenprotektiven Beatmungsstrategien (PEEP = 15 cm H₂O; Tidalvolumen (V_T) = 6 ml/kgKG) [76]. Auch die ersten Ergebnisse der ARDS Network-Study demonstrieren Ähnliches: ARDS-Patienten, die mit 6 ml/kgKG statt mit 12 ml/kgKG Tidalvolumen beatmet worden waren, wiesen nach 3 Tagen geringere Werte für die proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-8 und IL-10 im Plasma auf [77].

Interessanterweise erleiden die vielen tausend Patienten, die seit Jahrzehnten während der Allgemeinnarkose beatmet werden, keine Lungenschädigungen. Dementsprechend scheint die maschinelle Beatmung gesunder Lungen per se kein ausreichender Stimulus für die Freisetzung von Entzündungsmediatoren zu sein. Dies konnte anhand von Versuchen mit Ratten [78, 79] und auch bei Menschen gezeigt werden. Wrigge et al. ventilerte Patienten ohne Lungenerkrankungen zum einen mit großen Atemzugvolumina (V_T) und ZEEP und zum anderen mit niedrigen Atemzugvolumina mit bzw. ohne PEEP. Nach einer Stunde ließen sich im Plasma keine signifikant erhöhten Werte für Zytokine nachweisen, wenn auch ein geringer Anstieg der IL-6 Werte in der mit großen Atemzugvolumina beatmeten Gruppe auffiel [80]. Dies könnte darauf hinweisen, dass die grundlegenden Mechanismen der beatmungsinduzierten Mediatorenfreisetzung auch bei Patienten ohne vorbestehenden Lungenschaden zum Tragen kommen.

Da sich schädliche Beatmungsregime vor allem bei vorgeschädigten oder infizierten Lungen negativ auswirken, scheint ein Schädigungsmechanismus zu existieren, der auf zwei Säulen steht. Zu Beginn generiert ein initialer Stimulus eine akute

inflammatorische Reaktion, die in diesem Moment noch vom Organismus beherrscht wird. Ein zweiter Faktor - z. B. maschinelle Beatmung - scheint dann zu dem Verlust dieser Kontrolle oder auch Kompartimentalisierung zu führen und die Entwicklung einer systemischen inflammatorischen Antwort zu fördern, die die normalen Regulationsmechanismen überfordert und schlussendlich zum Multiorganversagen und Tod führt.

Das Konzept der Kompartimentalisierung impliziert die Vorstellung, dass die Antwort auf einen entzündlichen Stimulus dort regional beschränkt d.h. kompartimentalisiert bleibt, wo sie ausgelöst wird, so z. B. im Alveolarraum oder im Kreislauf [81, 82, 83]. In Experimenten an Ratten konnten Nelson und Mitarbeiter dies eindrucksvoll nachweisen [81]. Nach intravenöser bzw. intratrachealer Stimulation mit Lipopolysaccharid (LPS), einem Bestandteil der gramnegativen Bakterienwand, kam es zu einer Produktion von TNF- α , die jedoch streng auf das betroffene Kompartiment beschränkt blieb. Neunzig Minuten nach intravenöser LPS-Zufuhr erreichten die Werte für TNF- α einen Höchststand, die weitere 1 ½ Stunden später wieder auf fast nicht nachweisbare Konzentrationen zurückgingen. In der bronchoalveolaren Lavageflüssigkeit ließ sich kein TNF- α feststellen, obwohl sich im Plasma Werte bis zu 30.000 U/ml fanden [81]. Das Gleiche beschrieb Boujoukos et al. auch für Menschen, bei denen nach intravenöser Endotoxin Administration erhöhte Werte für TNF- α , IL-6 und IL-8 im Plasma gemessen wurden. In der bronchoalveolaren Lavageflüssigkeit konnten keine signifikant erhöhten Zytokinwerte gemessen werden [84]. Dies bedeutet, dass die Integrität der endothelialen und epithelialen Barrierefunktion in der Lunge trotz großer Quantitäten an LPS und TNF- α nicht verletzt wird. Eine Tatsache, die eine Studie von Tutor und Kollegen bestätigt. Intratracheale Zufuhr von LPS und TNF- α führten dort nicht zu Permeabilitätsstörungen der isoliert-perfundierten Rattenlungen. Im gleichen Experiment wurde außerdem untersucht, ob nach Verletzung der alveolokapillären Barriere durch intraperitoneale Gabe von alpha-Naphthylthiurea TNF- α weiterhin in der Lunge kompartimentalisiert bleibt oder ob es zu einer Leckage in das vaskuläre Kompartiment kommt. Es zeigte sich, dass alpha-Naphthylthiurea die vaskuläre Permeabilität signifikant erhöhte und zu einem deutlichen Influx von Flüssigkeit in die Lungen führte. Des Weiteren fanden sich im Perfusat große Mengen an TNF- α , die auf den Verlust der Kompartimentalisierung zurückzuführen sind [13]. Die Fähigkeit zur Kompartimentalisierung als ein wichtiger protektiver Mechanismus, der die

inflammatorische Antwort auf den geschädigten oder infizierten Bereich des Organismus begrenzt und damit vor Generalisierung und potentiell Schaden anderer Organe schützt, geht mit der Verletzung der alveolokapillären Barriere in der Lunge augenscheinlich verloren.

1.5. Fragestellung und Überlegungen zum Versuchsaufbau

Tutor et al. demonstrierte in seinen Versuchen an isolierten Rattenlungen den Verlust der Kompartimentalisierung von TNF- α nach chemisch induziertem Lungenschaden. Ziel der hier vorliegenden Studie war es, den Einfluss von maschineller Beatmung sowie einer exogenen Surfactantgabe auf die Kompartimentalisierung von Entzündungsmediatoren *in vivo* zu untersuchen. Dazu wurde die alveolare bzw. systemische Entzündungsreaktion durch intratracheale bzw. intraperitoneale Applikation von Lipopolysacchariden (LPS) induziert.

LPS ist als ein Bestandteil der Zellwand gramnegativer Bakterien in der Lage, über ein zirkulierendes LPS-bindendes Protein Makrophagen zu aktivieren. Es resultiert eine sofortige Produktion von TNF- α . Als sogenanntes „early response cytokine“ steht TNF- α am Anfang der Entzündungskaskade und trägt nach Verlust der körpereigenen Kontrollmechanismen zum Multiorganversagen bei Sepsis bei. Wir nutzten daher TNF- α als Marker, um den Effekt verschiedener Beatmungsstrategien auf die Kompartimentalisierung der durch LPS ausgelösten inflammatorischen Antwort zu untersuchen. Um zu kontrollieren, ob LPS in unserer Studie eine signifikante TNF- α Produktion zur Folge hat, erhielten 4 Gruppen lediglich eine intratracheale bzw. intraperitoneale Applikation von Kochsalz (NaCl).

In dem Tiermodell von Webb und Tierney [56] hatte maschinelle Beatmung mit hohen inspiratorischen Drücken und ohne positive endexpiratorische Drücke bei gesunden Ratten zu intra-alveolaren Ödemen geführt, was von Dreyfuss et al. sowie Verbrugge et al. bestätigt wurde [58, 10]. Die Autoren hatten darüber hinaus zeigen können, dass die Schädigung des Lungengewebes durch die Anwendung von 10 cm H₂O PEEP reduziert werden konnte. Vor diesem Hintergrund erhielten unsere Versuchstiere eine maschinelle Beatmung mit einem inspiratorischen Spitzendruck (peak inspiratory

pressure - PIP) von 45 cm H₂O entweder ohne PEEP (lungenschädigende Beatmungsstrategie) oder mit einem PEEP von 10 cm H₂O, der den endexpiratorischen Kollaps verhindern sollte.

Der Einfluss maschineller Beatmung und PEEP auf das Surfactantsystem, wurde in den Kapiteln 1.3.3. bzw. 1.3.5. beschrieben. Ein gestörtes Surfactantsystem erhöht die alveolare Permeabilität [85], Zufuhr von exogenem aktiven Surfactant kann die Barrierenfunktion der alveolokapillären Membran wiederherstellen und die Permeabilität herabsetzen [33]. Eine Vorbehandlung mit exogenem Surfactant, durch welche die Menge an aktiven Surfactantmolekülen an der alveolokapillären Membran erhöht wird, könnte demzufolge einen möglichen Kompartimentalisierungsverlust von TNF- α nach beatmungsinduziertem Lungenschaden vermindern. Um dies zu untersuchen, erhielten 4 Gruppen vor der Gabe von LPS zusätzlich exogener Surfactant verabreicht. Die hier vorliegende Arbeit sucht Antwort auf folgende Fragen:

- Wie wirkt sich eine lungenschädigende Beatmungsstrategie (inspiratorischer Spitzendruck von 45 cm H₂O und ZEEP) auf die Kompartimentalisierung von TNF- α in einem tierexperimentellen Modell aus?
- Lässt sich durch die Anwendung eines PEEP-Wertes von 10 cm H₂O und/oder die Zufuhr von exogenem Surfactant ein möglicher Verlust der Kompartimentalisierung von TNF- α vermindern?