

4. DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit ging der Frage nach, inwieweit sich eine lungenschädigende Beatmungstrategie (inspiratorischer Spitzendruck von 45 cm H₂O und ZEEP) auf die Kompartimentalisierung des proinflammatorischen Zytokins TNF- α in einem tierexperimentellen Modell auswirkt. Des Weiteren war zu klären, welchen Einfluss die Anwendung von PEEP in Höhe von 10 cm H₂O oder/und die präventive Gabe von exogenem Surfactant auf den Verlust der Kompartimentalisierung ausüben.

In unseren Versuchen kam es bei den Tieren sowohl nach intratrachealer als auch nach intraperitonealer Applikation von LPS zu einer signifikanten TNF- α Bildung im alveolaren bzw. systemischen Kompartiment - im Vergleich zu einer Stimulation der beiden genannten Kompartimente mit Kochsalzlösung. Die Anwendung der lungenschädigenden Beatmungstrategie führte zu einem Verlust der Kompartimentalisierung von TNF- α , was an den hohen Konzentrationen von TNF- α in den jeweils angrenzenden Kompartimenten deutlich wird. Die Dekompartimentalisierung war dabei nicht unidirektional, da es sowohl zu einem Übertritt in das systemische Kompartiment nach intratrachealer Stimulation mit LPS als auch in das alveolare nach intraperitonealer LPS Gabe kam. Die Anwendung einer lungenschützenden Beatmungsstrategie (PEEP in Höhe von 10 cm H₂O), die einem ventilationsbedingten Lungenschaden vorbeugen sollte, reduzierte die Verschiebung von TNF- α in das angrenzende, nichtstimulierte Kompartiment signifikant.

Wir konnten in unserer Studie weiterhin feststellen, dass die Zufuhr von exogenem Surfactant den Verlust der Kompartimentalisierung trotz lungenschädigender Beatmung (ZEEP) signifikant verminderte - im Vergleich zu den Gruppen, die ebenfalls ohne PEEP beatmet wurden und kein Surfactant erhalten hatten. Darüber hinaus zeigte der Vergleich der mit Surfactant vorbehandelten Gruppen untereinander eine signifikante Verminderung der Dekompartimentalisierung, wenn PEEP angewendet wurde, d. h. dass PEEP zusätzlich zu einer exogenen Zufuhr von Surfactant einem Verlust der Kompartimentalisierung weiter vorbeugt. Die synergistische Wirkung von PEEP und Surfactant wird dadurch deutlich. Unsere Studie demonstriert außerdem, dass Beatmung vormals gesunder Lungen zu einer Akkumulation hoher Werte

proinflammatorischer Mediatoren führen kann, deren systemische Bildung als Antwort auf eine intraperitoneale LPS Gabe erfolgte. In den Kontrollgruppen fanden sich hingegen nach intraperitonealer Kochsalzapplikation weder intraalveolar noch systemisch signifikant erhöhte TNF-alpha Werte [90, 91].

Es kann angenommen werden, dass Zytokine - und möglicherweise auch andere inflammatorische Mediatoren - die Lunge zusammen mit der Ödemflüssigkeit erreichen, die während eines Lungenschadens in die Alveolen einströmt [32]. Die Dekompartimentalisierung war in unserem Versuch bereits nach 20 Minuten lungenschädigender Beatmung offensichtlich und lässt darauf schließen, dass sogar relativ kurze Beatmungsperioden zu einer Translokation jener Moleküle führen können. Die Leckage inflammatorischer Mediatoren eines systemischen Entzündungsprozesses in die Lunge hinein ist unseres Wissens nach bisher noch nicht beschrieben worden. Es kann spekuliert werden, dass diese Beobachtung eine Erklärung für die hohe Inzidenz von Lungenversagen im Zusammenhang mit Multiorganversagen bieten könnte. Des Weiteren mag dies eine der Ursachen sein, warum die Lunge oft als eines der ersten Organe bei einem septischen Geschehen versagt [92].

In einer Metaanalyse von 101 internationalen klinischen Untersuchungen zu Verlauf und Überlebensraten des ARDS stellt Krafft et al. eine durchschnittliche Letalität von bis zu 50% fest [2]. Bestätigt wird dies durch die kürzlich publizierte Studie von Luhr und Kollegen, welche die Mortalität von Patienten mit akutem respiratorischen Versagen in Schweden, Dänemark und Island, die länger als 24 Stunden intubiert und beatmet wurden, ebenfalls mit mehr als 40% angeben [93]. Dessen ungeachtet gibt es sicherlich einige intensivtherapeutische Abteilungen, die mit weit geringeren Letalitätsraten aufwarten [94]. Betrachtet man die angewandten PEEP-Werte in der skandinavischen Studie und in einer weltweiten Analyse von Esteban et al. [95] muss festgestellt werden, dass ein Großteil der beatmeten Patienten ohne bzw. mit einem sehr niedrigen PEEP-Wert beatmet wird. Applikation eines suffizienten PEEP - Levels ist jedoch notwendig, um das wiederholte, bei jedem Atemzyklus auftretende Kollabieren und Wiedereröffnen der Alveolen zu verhindern und damit einer strukturellen Schädigung der alveolokapillären Membran vorzubeugen. Wie in der Arbeit von Mead und Kollegen demonstriert wurde, sind die Kräfte, die auf das fragile Gewebe nicht gleichmäßig geblähter Lungen wirken, eben nicht nur auf die angewandten transpulmonalen Drücke

zurückzuführen, sondern vielmehr auf die Scherkräfte, die zwischen offenen und geschlossenen Alveolen entstehen [43]. Klinisch relevant wird diese Beobachtung durch die Tatsache, dass bei akuten Lungenschäden eben solche heterogenen Veränderungen innerhalb der Lunge vorliegen. Kollabierte Gebiete kommen neben offenen Arealen vor, was in einer ungleichmäßigen Verteilung der Beatmungsvolumina und -drücke resultiert. Gattinoni und Kollegen [96] konnten nachweisen, dass sich in den Lungen von ARDS-Patienten gesundes, rekrutierbares Gewebe neben erkranktem, auf Druckveränderungen nicht ansprechendem Gewebe findet. Die gesunden Anteile können dabei auf nur 20 bis 30% der gesamten gasaustauschenden Einheiten reduziert sein. Wenn man annimmt, dass nur 25% der Lunge ventiliert werden, würden sogar kleine Zugvolumina von 10 ml/kgKG bei volumenkontrollierter Beatmung zu einem vier mal höheren Atemzugvolumen von also 40 ml/kgKG in diesen Lungenregionen führen. Daher werden die Beatmungsvolumina - angewendet während des konventionellen Managements dieser Patienten - vor allem auf die rekrutierbaren und wahrscheinlich gesünderen Areale wirken und deren Überdehnung hervorrufen. Anhaltende regionale Überblähung kann vorbestehende Läsionen verstärken [97]. Dies unterstreicht die Annahme, dass in dieser Situation eine druckkontrollierte Beatmung bevorzugt werden sollte, bei welcher der alveolare Druck nie den eingestellten inspiratorischen Spitzendruck übersteigt [98].

Durch Scherkräfte kann es nicht nur zu einer Ruptur mit nachfolgendem Verlust der Barrierefunktion des alveolaren Epithels kommen, sondern es kann auch eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren aufgrund geschädigter endothelialer oder epithelialer Zellen bzw. Stimulierung von Dehnungsrezeptoren resultieren. Des Weiteren führen hohe inspiratorische Drücke zu epithelialer Überdehnung und Ausweitung von interzellulären Verknüpfungspunkten, was wiederum einen Verlust der Barrierefunktion der alveolokapillären Membran verursacht. Beides führt letztendlich zu einer Zunahme der Permeabilität, Einstrom von Plasma und damit zu einem pulmonalen Ödem. Es ist allgemein akzeptiert, dass erhöhte intraalveolare Proteinwerte ein Zeichen für ein alveolares Ödem sind. Unsere Ergebnisse bestätigen den günstigen Einfluss von PEEP und exogenem Surfactant auf die Ödembildung [56, 63]. Sowohl PEEP als auch Surfactant waren in unserer Studie unabhängig voneinander in der Lage, die Proteinkonzentrationen in der bronchoalveolaren Lavageflüssigkeit signifikant zu vermindern. Surfactant stabilisiert die alveolokapilläre Membran und ist auf diese

Weise in der Lage, den Transfer von Proteinen und anderen Molekülen über die Membran zu limitieren. Ein gestörtes Surfactantsystem führt zu einem Influx von Flüssigkeit und Proteinen in den Alveolus [99], was sich in unserer Studie durch die erhöhten Proteinwerte in der Lunge bei den Tieren, die ohne PEEP beatmet wurden und keine Vorbehandlung mit Surfactant erfuhren, zeigte. Dass lungenschädigende Beatmungsstrategien die Funktion und Morphologie des Surfactantsystems empfindlich beeinträchtigen, ist durch andere Untersuchungen hinreichend belegt [10] und wird auch in unserer Studie anhand der erhöhten Werte für den Quotienten aus inaktiven und aktiven Surfactantaggregaten in den entsprechenden Gruppen deutlich. Dafür sprechen ebenso die Ergebnisse des Grünwald-Index und der maximalen Compliance, einem Marker für die Elastizität der Lunge, die in den Gruppen ohne PEEP und ohne Surfactant signifikant niedriger ausfielen. Interessanterweise übertreffen die Werte für C_{max} in den mit PEEP beatmeten Gruppen dabei noch den Wert der Kontrollgruppe. Dies könnte darauf hinweisen, dass durch die Beatmung mit großen Volumina die bei jeder chirurgischen Intervention auftretenden Atelektasen in der Lunge wieder eröffnet werden. Außerdem führt Hyperinflation zu einer vermehrten Freisetzung des Surfactant in die Alveole, was zu Beginn die Elastizität der Lunge erhöht. Kommt es danach jedoch zu einer wiederholten Verkleinerung der Oberfläche des Lungenbläschens mit nachfolgender Kompression des die Alveole auskleidenden Surfactantfilms, resultiert ein Verlust von Surfactant in die Atemwege [61], was in unserer Studie die erhöhte Steifigkeit der Lungen (verminderte C_{max} und erniedrigte Volumenwerte in den Druck/Volumen-Kurven) in den Gruppen, die zwar mit den gleichen inspiratorischen Drücken von 45 cm H₂O, aber ohne PEEP beatmet wurden, erklären könnte. PEEP konserviert demnach den endogenen Surfactantbestand. Deutlich wird dies, da die Surfactantfunktion (SA / LA Ratio), die nach Vermehrung des Bestandes durch Zufuhr von exogenem Surfactant und lungenschädigender Ventilation gemessen wurde, vergleichbar war mit der nach PEEP Anwendung und ohne exogene Applikation von Surfactant. Vermehrt man die Menge an aktivem Surfactant wird nicht nur einem Abfall der arteriellen Oxygenierung vorgebeugt und die Surfactantfunktion verbessert, sondern vielmehr auch der Verlust der Kompartimentalisierung von TNF- α signifikant reduziert. Surfactant, für dessen Erhalt und Schutz ein adäquater PEEP bei maschineller Beatmung unabdingbar ist, verhinderte den Influx von Plasmaproteinen und TNF- α in die Lunge ebenso wie den Transfer von alveolarem TNF- α in den Kreislauf.

Obwohl bei der Entwicklung eines alveolaren Ödems der Flüssigkeitsstrom einwärts gerichtet ist, demonstriert unsere Studie, dass nach Verletzung der alveolokapillären Membran Zytokine aus dem alveolaren in das vaskuläre Kompartiment übertreten können. Ein ähnlicher Mechanismus könnte die Entwicklung einer Bakteriämie nach Pneumonie erklären. Verbrugge und Mitarbeiter konnten an einem Rattenmodell nachweisen, dass Beatmung ohne PEEP eine Bakteriämie nach Pneumonie fördert. Die Tiere wurden mit *Klebsiella pneumoniae* infiziert und wiesen vor dem Beginn der Ventilation negative Blutkulturen auf. Nach der dreistündigen Beatmung ohne PEEP ließen sich bei 70% der Tiere positive Blutkulturen nachweisen, ein Anzeichen dafür, dass Bakterien aus der Lunge auf die vaskuläre Seite der alveolokapillären Membran übergetreten sein mussten. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht vollständig bekannt, allerdings war PEEP in der Lage, diese Translokation zu verhindern [100]. Die Entwicklung von pulmonalem Ödem war dabei wahrscheinlich ein Schlüsselfaktor für die vermehrte Bakteriämie in der Gruppe, die ohne PEEP beatmet wurde. Einerseits scheint die Ödemflüssigkeit dosisabhängig die antibakterielle Aktivität der Alveolar-makrophagen abzuschwächen, welche für die pulmonale Abwehr von *Klebsiella pneumoniae* essentiell ist, andererseits resultiert eine ebenfalls dosisabhängige Inhibition des pulmonalen Surfactant, was sich in Störungen des Gasaustausches mit nachfolgender Hypoxämie zeigt. Auch in unserer Studie hatten die PaO₂-Werte in den Gruppen ohne PEEP-Applikation signifikant abgenommen. Zufuhr von exogenem Surfactant war in der Lage, eine normale Oxigenierung auch ohne PEEP über die Zeit aufrechtzuerhalten.

Wenn auch in unserer Studie - ähnlich der oben zitierten von Verbrugge et al. - PEEP einem Verlust der Kompartimentalisierung vorbeugen konnte und so den Übertritt von Zytokinen signifikant reduzierte, lässt sich anhand des Designs unserer Studie nicht verifizieren, ob bei gleicher Lungenüberdehnung der Verzicht auf PEEP oder das höhere Atemzugvolumen in den Gruppen ohne PEEP die Translokation von TNF- α verursachte. Allerdings konnte auch für niedrige Atemwegsdrücke mit kleinen Atemzugvolumina ein schädigender Einfluss auf die Lunge nachgewiesen werden, wenn die Applikation eines adäquaten PEEP-Levels ausblieb [42].

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen ventilationsbedingten Lungenschäden und der Leckage von Zytokinen über die alveolo-

kapilläre Membran. Unsere Daten stützen dabei die Resultate von Chiumello et al., die demonstrierten, dass bei geschädigten Lungen aufgrund intratrachealer Instillation von Hydrochloressigsäure, Beatmung mit großen Atemzugvolumina und ZEEP zu höheren Zytokinwerten im Serum führt, als Beatmung mit den gleichen Atemzugvolumina und einem PEEP von 5 cm H₂O [101]. Die Interpretation dieser Ergebnisse wird allerdings dadurch erschwert, dass der Lungenschaden bereits vor Beginn der Beatmung bestand. Außerdem bleibt die Frage bestehen, ob die erhöhten Zytokinwerte zur Lungenschädigung beitragen oder der Lungenschaden die Zytokinproduktion auslöste. Unsere Ergebnisse zeigen hingegen, dass schädigende Beatmungsstrategien allein bereits zu einem Verlust der Kompartimentalisierung von Zytokinen, deren Produktion durch LPS Gabe stimuliert wurde, führen können.

Obwohl einige Studien *ex vivo* erhöhte Konzentrationen für TNF- α in der bronchoalveolaren Flüssigkeit nach Beatmung mit niedrigen PEEP-Werten nachwiesen [11, 12], konnte Verbrugge et al. dieses bei intakten Ratten nicht feststellen [78]. TNF- α fand sich nur bei einer Kontrollgruppe, in der die Tiere nicht ventiliert wurden und LPS intraperitoneal erhalten hatten. Unterschiedliche Beatmungsstrategien ohne LPS Gabe führten dann zwar zu Veränderungen der Lungenfunktion, induzierten aber keine Produktion von TNF- α . Diese Resultate wurden von Ricard und Kollegen bestätigt, die *in vivo* keine Zytokinfreisetzung nach Erhöhung des mechanischen Stresses der Lunge durch Beatmung mit großen Hubvolumina feststellten [79].

In unserem Tiermodell war die TNF- α Produktion vor Beginn der Beatmung auf das stimulierte Kompartiment beschränkt [78]. Auch Tutor et al. zeigte, dass in isolierten Rattenlungen eine Stimulation mit LPS in einer kompartimentalisierten Antwort von TNF- α resultiert [13]. Nach Induktion des Lungenschadens durch alpha-Naphthylthiourea war jedoch die Kompartimentalisierung aufgehoben, resultierend in einem Übertritt von TNF- α in das Perfusat. Während hohe toxische Dosen von TNF- α selber eventuell zu der Entwicklung eines milden pulmonalen Ödems bei Rattenlungen *in vivo* beitragen können [102], zeigten die Versuche von Tutor et al., dass hohe TNF- α Konzentrationen allein nicht zum Kompartimentalisierungsverlust führen. Ähnliche Beobachtung machten auch Ghofrani und Mitarbeiter, die eine intakte Funktion der endothelialen und epithelialen Barriere trotz hoher intravaskulärer und alveolarer Werte für TNF- α vorfanden [83]. Obwohl wir einen Einfluss der Zytokine auf die vaskuläre

Permeabilität in unserem Model nicht ausschließen können, deutet die Tatsache, dass Tiere mit den höchsten TNF- α Werten im Serum (Gruppe 8) geringe TNF- α Werte in der Lavageflüssigkeit aufwiesen darauf hin, dass die pulmonale Kompartimentalisierung durch TNF- α allein nicht gestört wird. Unsere Annahme steht in Einklang mit den experimentellen Ergebnissen, die anhand eines murinen Peritonitis Modells gewonnen wurden, in welchem hohe Zytokinkonzentrationen im Serum nicht zu einer Erhöhung der alveolaren Zytokine und auch der Proteinwerte führten [103]. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass es durch den Kompartimentalisierungsverlust aufgrund einer verletzten alveolokapillären Barriere bei Beatmung mit ZEEP (Gruppe 5) neben TNF- α nicht auch zum Übertritt von LPS selbst in das angrenzende Kompartiment mit nachfolgender Bildung von TNF- α gekommen ist. Die hohen Werte für TNF- α im Serum dieser Gruppe könnten darauf hin deuten.

Zytokine bilden eine Gruppe unterschiedlicher inflammatorischer Mediatoren, die von einer Vielzahl verschiedenster Zelltypen als Antwort des Organismus auf Stimuli wie Bakteriämie, Schock, Trauma und weitere produziert werden [104]. Sie binden an vielfältige Zielzellen und können in allen Organen physiologische und biochemische Reaktionen auf kritische Erkrankungen hervorrufen. Zytokine interagieren dabei mit hochspezifischen Rezeptoren, die sich auf der Oberfläche der Zielzellen befinden. Dies resultiert in einer Reihe von intrazellulären Signalwirkungen, die typischerweise zu einer *de novo* Proteinsynthese führen. Außerdem wird die Reaktion zwischen weiteren Zytokinen und der Zielzelle modifiziert. Werden diese Prozesse nicht entsprechend reguliert, kann es zu einer Verstärkung der inflammatorischen Kaskade kommen, was in einer Überproduktion von proinflammatorischen Mediatoren und einer nachfolgend unkontrollierten Aktivierung des Immunsystems resultiert. Dies kann wiederum zu einer Vielzahl von klinischen Krankheitsbildern, wie disseminierte intravasale Gerinnung, Niereninsuffizienz, akute Pankreatitis, multiples Organversagen und ARDS führen [76].

Alveoläre Entzündung, eine geschädigte endotheliale Membran und pulmonales Ödem sind die morphologischen Hauptmerkmale eines akuten Lungenschadens wie er beim ARDS vorkommt. Diese potentiell schwerwiegendste Form des Lungenschadens kann durch eine Vielzahl von direkten und indirekten Ereignissen ausgelöst werden und ist oft mit einer Sepsis assoziiert. Das ARDS ist ein entzündlicher Erkrankungsprozess, der durch eine akute neutrophile Alveolitis in Verbindung mit erhöhter pulmonal-vaskulärer

Permeabilität, neutrophiler Infiltration und Fibroproliferation charakterisiert ist. Hohe Werte für TNF- α wurden mit diesen pathologischen Konsequenzen in Zusammenhang gebracht [105]. Bei Patienten mit ARDS konnte eine Expression des TNF- α Gens in den Alveolarmakrophagen nachgewiesen werden [106]. Des Weiteren scheinen auch die Effekte von Endotoxinen auf die Lunge durch TNF- α , IL-1 und IL-8 vermittelt zu sein. Diese proinflammatorischen Zytokine aktivieren endotheliale Zellen sowie neutrophile Granulozyten, induzieren die Expression von Adhäsionsmolekülen und stoßen die Kaskade entzündlicher Reaktionen an. Besonders Neutrophile können durch Degranulation und Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen und lysosomalen Enzymen Gewebsschäden verursachen [13].

Weitere Anzeichen für die Relevanz von Zytokinen beim ARDS stammen von Untersuchungen mit Patienten, bei denen erhöhte Konzentrationen von IL-8 in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit festgestellt wurden, noch bevor sich klinische Hinweise auf ein ARDS fanden [107]. Außerdem wurde beobachtet, dass die Konzentrationen von TNF- α , IL-1 β , IL-6 und IL-8 bei Patienten, die an einem ARDS verstarben, höher waren, als bei Patienten, die überlebten [108]. Die Konzentrationen blieben bei den Verstorbenen über den gesamten Zeitraum erhöht, was die Ursache für eine verzögerte oder vollständig ausbleibende Beseitigung des pulmonalen und systemischen Entzündungsprozess gewesen sein könnte.

Um eine adäquate Oxygenierung des Organismus zu gewährleisten, bleibt maschinelle Beatmung nach wie vor essentieller Bestandteil bei der Therapie des ARDS. Allerdings stirbt nur ein sehr kleiner Teil der Patienten, die ein ARDS entwickeln, an einer Hypoxämie [3]. Ferring et al. stellt in seiner Analyse Multiorganversagen als Haupttodesursache bei Patienten mit ARDS fest [5]. Superinfektion ist die klassische Erklärung für die Entwicklung einer Sepsis bei einem ARDS. Durch die Ergebnisse mehrerer Studien wird jedoch auch ein anderer Mechanismus denkbar. Beim ARDS verliert die alveolare endothelial-epitheliale Membran ihre Barrierefunktion. Zytokine, die in der Lunge produziert werden, könnten in den Kreislauf übertreten und so eine systemische Entzündungsreaktion des Körpers auslösen. Lungenschädigende Beatmungstrategien, die durch hohe inspiratorische Volumina und wiederholtes Eröffnen und Kollabieren der Alveolen zu mechanischem Stress mit allen beschriebenen Konsequenzen führen, scheinen dabei eine Rolle zu spielen. Das

Zusammentreffen von lungenschädigender Beatmung und höheren Konzentrationen inflammatorischer Marker in der bronchoalveolaren Flüssigkeit und im Plasma bei ARDS Patienten lassen auf eine Freisetzung jener Mediatoren aus der Lunge in den Kreislauf schließen. Klinische Hinweise darauf finden sich durch die Ergebnisse von Ranieri und Kollegen, die bei ARDS Patienten niedrigere Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine sowohl in der bronchoalveolaren Flüssigkeit als auch im Serum nachweisen konnten, wenn diese lungenprotektiv beatmet wurden, was in diesem Fall ein Atemzugvolumen von ca. 6 ml/kgKG und ein PEEP von 15 cm H₂O bedeutete [76]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Stuber et al.. Beatmung mit niedrigen PEEP-Werten und hohen Tidalvolumina hatte dort bei Patienten mit ALI zu einer Zytokinfreisetzung in den Kreislauf innerhalb einer Stunde geführt. Nach Übergang zu lungenprotektiver Beatmung hatten die Zytokinwerte wieder abgenommen [109]. Und auch in einer aktuellen Studie von Parsons und Kollegen konnte gezeigt werden, dass eine Beatmung von akut lungengeschädigten Patienten mit geringen Atemzugvolumina (6 ml/kgKG) im Vergleich zu konventionellen Atemzugvolumina (12 ml/kgKG) zu einer schnelleren Abnahme der Entzündungsantwort des Körpers führt [110].

Verstärkung des Entzündungsprozesses beim ARDS durch eine Erhöhung der Zytokinproduktion sowie die Zunahme der ohnehin bereits erhöhten Permeabilität der alveolokapillären Membran, durch die ein Transfer der intrapulmonalen Zytokine vom alveolaren in das systemische Kompartiment erleichtert wird, könnten als zwei beatmungsbedingte Mechanismen zu der Entwicklung eines Multiorganversagens bei ARDS beitragen. Welche wichtigen Konsequenzen der Schutz der Lunge vor zusätzlichen ventilationsbedingten Lungenschädigungen hat, machen die Ergebnisse von Beatmungsstudien bei ARDS Patienten deutlich. Dort konnte gezeigt werden, dass protektive Beatmungsstrategien - niedrige Atemzugvolumina und moderate bzw. hohe PEEP Level - mit einer geringeren Letalität beim ARDS verbunden sind als konventionelle Beatmungsstrategien [111, 112, 94]. Die Konsensus-Konferenz zu maschineller Beatmung schlägt bei ARDS Patienten ebenfalls vor, die Atemwegspitzendrücke durch eine Verminderung des Atemzugvolumens auf bis zu 5 ml/kgKG unter 35 cm H₂O zu halten. Außerdem wird die Anwendung von PEEP als vorteilhaft für die Oxygenierung erachtet und als ein möglicher Schutz vor weiterem Lungenschaden in Betracht gezogen [113]. Amato et al. überprüfte in einer Studie die Hypothese, dass

die Limitierung endinspiratorischer Volumina und die Anwendung von PEEP - und dadurch Verhinderung des endexpiratorischen Kollaps - die Letalität bei ARDS Patienten vermindert. Die Einstellungen am Ventilator wurden in der lungenprotektiven Beatmungsgruppe anhand der Daten der inspiratorischen Druck/Volumen-Kurven vorgenommen und resultierten in Atemzugvolumina von 4 bis 6 ml/kgKG und PEEP-Werten von 15 bis 20 cm H₂O im Gegensatz zu Atemzugvolumina von 10 bis 12 ml/kgKG und PEEP-Werten von 6 bis 8 cm H₂O in der Kontrollgruppe. Die lungenprotektive Beatmungsstrategie war mit signifikant verbesserten Überlebensraten verbunden [94].

Frühzeitige Surfactantveränderungen als ein Charakteristikum des ARDS spielen ebenfalls bei der Entwicklung eines ventilationsbedingten Lungenschadens eine kausale Rolle [46]. Besonders die Abnahme der funktionstüchtigen, großen Surfactantaggregate im Vergleich zu den funktionell minderwertigen, kleinen Aggregaten konnte für beide Situationen nachgewiesen werden [114, 115]. Des Weiteren wurde bei Beatmungsstrategien mit kleinen Atemzugvolumina eine geringere Konversionsrate von großen zu kleinen Surfactantaggregaten beobachtet als bei der Ventilation mit größeren Atemzugvolumina [46]. Diese verminderte Konversion war mit einer besseren Oxygenierung verbunden. Dies führte u.a. zu der Hypothese, dass eine enge Beziehung zwischen dem beatmungsbedingten Einfluss auf das Surfactantsystem und der Progression der Lungenschädigung bei Patienten mit schwerwiegendem respiratorischen Versagen aufgrund eines ARDS besteht. Malloy et al. untersuchte die Effekte von maschineller Beatmung auf das Surfactantsystem an einem Tiermodell mit Sepsis-induziertem Lungenschaden. Die Ergebnisse nach einer 90 Minuten andauernden Beatmungsperiode ließen auf eine vermehrte Empfänglichkeit der septischen Tiere für die schädigenden Effekte der Ventilation schließen. Dies zeigte sich allerdings nur, wenn es ohne PEEP Applikation zu einem wiederholten Kollabieren und Wiedereröffnen der Lungeneinheiten kam. Diese Tiere litten an einer Verschlechterung der Lungenfunktion, die mit signifikanten Veränderungen des endogenen Surfactantsystems einhergingen. Diese zeigten sich anhand einer Umkehrung des Verhältnisses von aktiven, großen zu inaktiven, kleinen Surfactantaggregaten sowie einer beeinträchtigten Funktion der verbleibenden großen Aggregate verglichen mit den großen Aggregaten der septischen Tiere, die mit PEEP beatmet wurden. Diese Beobachtungen stehen in Einklang mit früheren Studien, die

eine Abnahme der aktiven, großen Aggregate für eine Dysfunktion der Lunge mitverantwortlich machen [116].

In unserer Studie gelang es, durch die exogene Zufuhr von Surfactant einer Verschlechterung der Oxygenierung vorzubeugen sowie die Funktion des Surfactant (ersichtlich an der SA/LA Ratio) zu erhalten, obwohl ohne PEEP beatmet wurde. Dabei muss berücksichtigt werden, dass es sich um einen relativ kurzen Beobachtungszeitraum von 20 Minuten handelte. Längere Beatmungsperioden bedürften eventuell einer wiederholten Surfactantapplikation, um die Funktion aufrechtzuerhalten.

In einigen Studien wurde für Surfactant eine Modulation der TNF- α Produktion nach LPS Stimulation nachgewiesen. Talati und Kollegen zeigten, dass exogenes Surfactant in der Lage war, die durch LPS und Mykoplasmen induzierte TNF- α Produktion dosisabhängig zu unterdrücken [117]. Besonders das Surfactant Protein A (SP-A) scheint die Reaktion auf eine LPS induzierte Entzündung in der Lunge abzuschwächen, wie Borron et al. anhand von Experimenten mit SP-A insuffizienten Mäusen demonstrieren konnte. Diese Tiere wiesen nach intratrachealer Administration von LPS signifikant höhere Konzentrationen von TNF- α in ihrer bronchoalveolaren Lavageflüssigkeit auf als Tiere mit inaktivem SP-A [118].

In unseren Versuchen wurde ein natürlicher Surfactant benutzt, welches nur die beiden surfactantspezifischen Proteine SP-B und SP-C enthält. Ausschließen können wir einen Einfluss des Surfactant auf die TNF- α Produktion der Tiere nach intratrachealer LPS Applikation nicht, allerdings kommt dieser mögliche Effekt bei den intraperitoneal behandelten Tieren definitiv nicht zum Tragen. Die Verminderung der Dekompartimentalisierung von TNF- α in den Gruppen, denen LPS intraperitoneal appliziert wurde, lässt sich also einzig und allein auf die erhöhte Menge von aktivem Surfactant an der alveolokapillären Membran zurückführen.

Obwohl Surfactant den beatmungsbedingten Verlust der Kompartimentalisierung von TNF- α reduzieren konnte, ließ sich dieser Effekt durch zusätzliche Anwendung von PEEP noch weiter steigern. Surfactant und PEEP üben dementsprechend in den Lungen, die ein erhöhtes Risiko für eine beatmungsinduzierte Zytokinfreisetzung besitzen, eine positive synergistische Wirkung aus. Eine Anhebung bzw. Erhaltung des

aktiven Surfactant an der alveolokapillären Membran beeinflusst die Zytokinwerte in direkter Weise. Wir nehmen deshalb an, dass Strategien, die auf eine Erhaltung (adäquate PEEP-Werte) und Vermehrung des Surfactant (exogene Zufuhr) abzielen, sich vorteilhaft auf die Konzentration proinflammatorischer Mediatoren bei Patienten mit Risiko für ein ARDS auswirken könnten und die Letalität dieser Patienten herabsetzen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Letalität des akuten respiratorischen Versagens (ARDS) ist seit seiner Erstbeschreibung 1967 nicht abgesunken und mit durchschnittlich 40% bis 50 % immer noch sehr hoch. Die Patienten sterben in den letzten Jahren allerdings nicht mehr an der Hypoxämie. Multiples Organversagen und Sepsis nehmen den ersten Platz als Todesursachen bei den Betroffenen ein. Künstliche Beatmung ist einerseits die akut lebensrettende Therapieoption beim ARDS. Andererseits kann es aber auch durch eine Beatmung ohne positiv endexpiratorische Drücke und mit großen Atemzugvolumina zu einer Verschlechterung der Situation kommen, da die Lunge aufgrund einer Inaktivierung des Surfactantsystems zusätzlich geschädigt wird. Insbesondere die pulmonale bzw. vaskuläre Konzentration von inflammatorischen Mediatoren korreliert im weiteren Verlauf mit dem outcome der Patienten und demonstriert die Bedeutung des ARDS als einen ursächlichen Faktor bei der Entwicklung eines entzündungsbedingten systemischen Erkrankungsprozesses. Neuerdings wird vermutet, dass ein Verlust der Kompartimentalisierung von Entzündungsfaktoren nach Schädigung der alveolokapillären Membran zur Entstehung eines Multiorganversagens beitragen könnte. Das Konzept der Kompartimentalisierung impliziert dabei die Vorstellung, dass die Antwort auf einen entzündlichen Stimulus im Körper dort regional beschränkt d.h. kompartimentalisiert bleibt, wo sie ausgelöst wird, so z. B. im Alveolarraum oder im Kreislauf.

Wir untersuchten in unserer Studie den Einfluss von unterschiedlichen Beatmungsstrategien und exogenem Surfactant auf die Kompartimentalisierung von TNF- α nach Stimulation mit Lipopolysaccharid (LPS). Dazu wurden 125 männliche Sprague-Dawley Ratten randomisiert in 12 Gruppen á 10 Tieren und eine

Kontrollgruppe á 5 Tieren unterteilt. Abgesehen von der Kontrollgruppe erhielten jeweils 4 Gruppen entweder LPS oder Kochsalz intratracheal bzw. intraperitoneal verabreicht. 4 weitere Gruppen hatten vor der LPS Gabe zusätzlich exogenen Surfactant erhalten. Anschließend wurden die Tiere 20 Minuten lang mit einem inspiratorischen Spitzendruck von 45 cm H₂O ohne bzw. mit einem PEEP von 10 cm H₂O druckkontrolliert beatmet. Arterielle Blutdruckmessungen sowie Blutgasanalysen wurden 1, 10 und 20 Minuten nach Beginn der Ventilation vorgenommen. Nach dem Töten der Tiere erstellten wir die Druck/Volumen-Kurven der Lungen und führten eine bronchoalveolare Lavage zur Bestimmung der Proteingehalts und der Surfactantfunktion (SA/LA Ratio) durch. Die Konzentrationen von TNF- α wurden im Serum und in der bronchoalveolaren Lavageflüssigkeit gemessen. Diese zeigten in den mit LPS stimulierten Kompartimenten einen signifikanten Anstieg. Weiterhin führte Beatmung ohne PEEP zu einer Verschiebung von TNF- α in das nichtstimulierte Kompartiment. Durch die Beatmung mit PEEP gelang es, den Verlust der Kompartimentalisierung signifikant zu verringern. Exogenes Surfactant verhinderte trotz lungenschädigender Beatmung ohne PEEP die Dekompartimentalisierung signifikant. Bei einem Vergleich der mit Surfactant vorbehandelten Gruppen untereinander ließ sich für einen PEEP von 10 cm H₂O nochmals eine signifikante Reduzierung der Dekompartimentalisierung feststellen.

Lungenschädigende Beatmungstrategien können demnach zu einem Verlust der Kompartimentalisierung von inflammatorischen Zytokinen, die systemisch oder in der Lunge gebildet werden, führen. Diese Verschiebung von Zytokinen war in unserem Experiment nicht unidirektional, sondern erfolgte sowohl aus dem alveolaren in das systemische Kompartiment als auch in umgekehrter Richtung. Lungenprotektive Beatmungstrategien - ausreichende positiv endexpiratorische Drücke und niedrige Atemzugvolumina - tragen neben einer Surfactanttherapie zur Aufrechterhaltung der alveolokapillären Barrierefunktion in der Lunge bei und scheinen auf diese Weise einem Verlust der Kompartimentalisierung von Entzündungsmediatoren vorbeugen zu können.