

Einfluss der postoperativen Beatmungsstrategie auf die inflammatorische Reaktion nach
herzchirurgischen Operationen mit extrakorporaler Zirkulation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von Jan Menzenbach
aus Neuwied

2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. C. Putensen

2. Gutachter: Prof. Dr. med. J. C. Kalff

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.05.2008

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der
Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Hoeft

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
2. Patienten und Methoden	13
2.1 Patientenkollektiv	13
2.2 Einschlusskriterien	13
2.3 Raucheranamnese	14
2.4 Intraoperative Anästhesie und Beatmung	14
2.5 Postoperative Routinebehandlung	15
2.6 Interventionen	15
2.7 Beatmungseinstellungen	16
2.8 Zielgrößen	17
2.9 Probengewinnung	18
2.10 Zytokinmessungen	18
2.11 Kontrollgrößen	20
2.12 Spirometrie	20
2.13 Blutgasanalysen	23
2.14 Statistik	24
3. Ergebnisse	26
3.1 Demographische Daten	26
3.2 Klinische Parameter	28
3.3 Beatmungsparameter	30
3.4 Blutgasanalysen	34
3.5 Mediatoren im Serum	36
3.6 Mediatoren in der BAL	38
3.7 Verlauf der TNF-Serumspiegel bei postoperativer Erhöhung	42
3.8 Beatmungs- und Intensivbehandlungsdauer	43
4. Diskussion	44
4.1 Maschinelle Beatmung	44
4.1.1 Indikationen	44
4.1.2 Überdruckbeatmung	44
4.2 Schädliche Wirkungen maschineller Beatmung	45

4.2.1 Beatmungsinduzierte Lungenschäden	45
4.2.2 Barotrauma	45
4.2.3 Ödeme und Gewebeschäden	45
4.2.4 Gesteigerte Permeabilität	46
4.2.5 Histologische Veränderungen	47
4.2.6 Volutrauma	48
4.2.7 Positive endexpiratorische Atemwegsdrücke	49
4.2.8 Schäden durch hohe Lungenvolumina	50
4.2.9 Schäden durch niedrige Lungenvolumina	50
4.2.10 Two-hit-Modell	51
4.2.11 Minimierung der zyklischen Volumen- und Druckschwankungen	52
4.2.12 Ventilation inhomogener Lungen	53
4.2.13 Beteiligung des zellulären Immunsystems an VILI	53
4.2.14 Beteiligung des humoralen Immunsystems an VILI	54
4.2.15 Dekompartimentalisierung	54
4.2.16 Aktivierung intrazellulärer Botenstoffe	55
4.2.17 Zusammenfassung beatmungsinduzierter Lungenschäden	55
4.3 VALI (Beatmungsassoziierte Lungenschäden)	56
4.3.1 Schwierigkeiten beim Nachweis von VALI	56
4.3.2 Differenzierung von VALI und anderen Lungenschäden	56
4.3.3 Definition von VALI	56
4.3.4 Prädisposition als Voraussetzung für VALI	56
4.3.5 ARDS als Prädisposition für VALI	57
4.3.6 Verbesserung des Verlaufes von ARDS durch protektive Beatmungsstrategien	58
4.4 Vom ARDS zum Multiorganversagen	59
4.4.1 Initiierung durch die Aktivierung von Alveolarmakrophagen	59
4.4.2 Beginn der inflammatorischen Kaskade	59
4.4.3 Infiltration des Alveolarraums durch neutrophile Granulozyten	60
4.4.4 Interaktion von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen	61
4.4.5 Ausdehnung pulmonaler Inflammation via systemische Zirkulation	61

4.4.6 Entwicklung von Multiorganversagen (MODS – multiple organ distress syndrome)	62
4.4.7 Verlauf von ARDS korreliert mit Zytokinspiegeln	63
4.4.8 Ergebnisse protektiver Beatmungsstrategien	64
4.4.9 Effekte permissiver Hyperkapnie	65
4.4.10 Mortalitätsraten von ARDS	69
4.4.11 Inzidenz von ARDS	71
4.5 SIRS	72
4.5.1 Inflammatorisches Syndrom	72
4.5.2 Postoperatives SIRS	73
4.5.3 Definition von SIRS	73
4.5.4 Prognostische Marker	73
4.6 SIRS nach herzchirurgischen Operationen	74
4.6.1 Modulation der Inflammation durch die Beatmungsstrategie	74
4.6.2 Inzidenz von SIRS nach Kardiochirurgie	74
4.6.3 Inzidenz von ARDS und MODS nach Kardiochirurgie	75
4.6.4 SIRS auslösende exogene Faktoren	76
4.6.5 Einfluss endogener Faktoren auf SIRS	77
4.6.6 Prognostische Marker für postoperativen Verlauf nach Kardiochirurgie	77
4.7 Rauchen und Inflammation	80
4.7.1 Oxidativer Stress	80
4.7.2 Auswirkungen auf inflammatorische Mediatoren	80
4.7.3 Einfluss der Raucheranamnese auf die Inflammation nach Kardiochirurgie	81
4.8 Bewertung unserer Ergebnisse	81
4.8.1 Intention unserer Studie	81
4.8.2 Anwendung hoher versus niedriger Tidalvolumina	82
4.8.3 Limitierungen unserer Studie	83
4.8.4 Ergebnisse anderer Studien	84
4.8.5 Bewertung unserer Ergebnisse	86
4.8.5.1 Postoperativer klinischer Verlauf	86
4.8.5.2 Auswirkungen der Beatmungsstrategie auf die pulmonalen Mediatorenkonzentrationen	88

4.8.5.3 Auswirkung der Beatmungsstrategie auf die systemischen Mediatorenkonzentrationen _____	89
4.8.5.4 Interindividuelle Unterschiede der inflammatorischen Antwort _____	90
4.8.5.5 Hyperkapnie und Azidose _____	90
5. Zusammenfassung _____	92
6. Literaturverzeichnis _____	94
Danksagung _____	126
Lebenslauf _____	127

1. Einleitung

Maschinelle Beatmung dient der Gewährleistung von Oxygenierung und Ventilation. Aufgrund dieser Wirkung wird sie als Therapie bei respiratorisch insuffizienten Patienten oder bei iatrogenen Atemsuppression während operativer Eingriffe eingesetzt. Des Weiteren können kritisch kranke Patienten im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie von der Atemarbeit entlastet werden. Die Dauer der maschinellen Beatmung variiert hierbei von Minuten bis Wochen oder gar Jahren bei chronisch ateminsuffizienten Patienten.

Neben den gewünschten therapeutischen Wirkungen wurden an zahlreichen Tiermodellen unerwünschte Wirkungen maschineller Beatmung sowohl in Form von Lungengewebeschäden, interstitiellen und alveolären Ödemen, die zur Beeinträchtigung von Lungenmechanik und Lungenfunktion führen als auch in Form von pulmonaler Inflammation mit Beteiligung zellulärer und humoraler Komponenten des Immunsystems, die bei Übertritt in die Blutbahn zur systemischen Inflammation führen, nachgewiesen.

In ihrer Gesamtheit werden diese negativen Auswirkungen als beatmungsinduzierte Lungenschädigungen (ventilator induced lung injury – VILI) bezeichnet. Als pathogenetische Mechanismen werden Lungenüberdehnung durch hohe Tidalvolumina respektive durch hohes endinspiratorisches Lungenvolumen (Volutrauma), sowie zyklischer Alveolarkollaps durch niedriges endexpiratorisches Lungenvolumen (Atelektrauma) und Initiierung einer Inflammation durch Aktivierung immunkompetenter pulmonaler Zellen durch mechanische Belastung (Biotrauma) verantwortlich gemacht.

Diese Mechanismen kommen vermehrt bei konventioneller Beatmungsstrategie mit hohen Tidalvolumina und niedrigem endexpiratorischem Atemwegsdruck respektive Lungenvolumen zum Tragen. Eine Minderung der beatmungsinduzierten Lungenschädigungen konnte in verschiedenen Tiermodellen durch lungenprotektive Beatmungsstrategien mit niedrigen Tidalvolumina zur Vermeidung von Lungenüberdehnung und ausreichend hohem positiven endexpiratorischem Atemwegsdruck (positive endexpiratory pressure – PEEP) und Lungenvolumen zur Vermeidung von zyklischem Alveolarkollaps erreicht werden.

Am Menschen konnten die geschilderten Lungenschädigungen aus ethischen Gründen nicht durch Versuche als beatmungsinduziert nachgewiesen werden, auch wenn die gleichen, oben aufgeführten pathogenetischen Mechanismen angenommen werden. Die Internationale Konsensus Konferenz für Intensivmedizin definierte 1999 die bei Patienten mit akutem Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome - ARDS) während der maschinellen Beatmung auftretenden Lungenschädigungen als beatmungsassoziierte Lungenschädigungen (ventilator associated lung injury – VALI) (International Consensus Conference in Intensive Care Medicine, 1999). Als Voraussetzung für das Auftreten dieser Schäden postulierte die Konferenz die Prädisposition durch akute Lungenschädigung (acute lung injury – ALI) oder akutes Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome – ARDS). Eine Differenzierung zwischen VALI und der Progression des zugrunde liegenden ARDS ist hierbei kaum möglich.

Die Entwicklung von VALI wird durch reduziertes Lungenvolumen (baby lung) und Inhomogenität der Lungen im Rahmen der vorbestehenden Lungenerkrankung begünstigt. Durch VALI als zweites schädigendes Ereignis (second hit) kann der Krankheitsverlauf von ARDS (first hit) eskalieren und mit hoher Mortalität behaftet sein. Die Verkettungen solcher schädlicher Ereignisse, die sich durch ihre Kombination zu einem größeren Schaden verstärken, werden auch als Zwei- respektive Mehr-Ereignis-Modelle (two-hit-models / multiple-hit-models) diskutiert.

Ein wichtiger Faktor für den Verlauf des ARDS ist seine inflammatorische Komponente. Initiiert durch immunkompetente Alveolarmakrophagen wird die Inflammation im Verlauf durch Mediatorenausschüttung und Neutrophileninfiltration der Lunge gekennzeichnet. Krankheitsverlauf und Letalität korrelieren mit dem Fortbestehen erhöhter Mediatoren-Serumspiegel. Meduri et al. (1995 a) fanden in den Serumspiegel der Interleukine II-6 und II-1 β verlässliche Prädiktoren für eine geringe Überlebenschance.

Die hohen Mortalitätsraten des ARDS konnten durch lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina von 6 ml/kg Körpergewicht erstmals deutlich gesenkt werden. Die lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina ist bislang die einzige spezifische Therapie im Rahmen des ARDS, die zu einer signifikanten Senkung der Mortalität des Krankheitsbildes geführt hat.

Die größte Studie zur Evaluation dieser Beatmungsstrategie führte das ARDS Network des National Institute of Health multizentrisch an 861 Patienten durch, bis sie aufgrund signifikanter Ergebnisse abgebrochen wurde. Es konnte hier eine Senkung der Mortalität um 22% (31,0% versus 39,8%), sowie eine Verkürzung der Beatmungsdauer und der Dauer von Organversagen gegenüber konventioneller Beatmung mit Tidalvolumina von 12 ml/kg Körpergewicht gezeigt werden (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000). Als Korrelat zu diesen positiven Effekten wurden niedrigere Interleukin (IL)-6-Serumspiegel festgestellt.

Der Zusammenhang zwischen Beatmungsstrategie und inflammatorischer Reaktion konnte durch Ranieri et al. (1999 a) bei ARDS Patienten anhand bronchoalveolärer und plasmatischer Konzentrationen mehrerer inflammatorischer Mediatoren bestätigt werden. Des Weiteren konnten diese eine signifikante Korrelation verschiedener Mediatoren mit der Ausprägung von Multiorganversagen zeigen (Ranieri et al., 2000). Da die hohe Letalität des ARDS durch Multiorganversagen und nicht durch respiratorische Insuffizienz bedingt wird, sahen sie hierin eine Erklärung der Ergebnisse ARDS Network Studie, bei der niedrigere Il-6-Spiegel in Verbindung mit gesenkter Mortalität gefunden worden waren.

Auf herzchirurgische Operationen mit kardiopulmonalem Bypass reagieren Patienten mit einer postoperativen inflammatorischen Reaktion. Als auslösende Faktoren dieser systemisch inflammatorischen Antwort (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) werden vor allem chirurgisches Trauma, Blutkontakt mit körperfremden Oberflächen und Ischämie-Reperfusionsschäden verantwortlich gemacht.

Im Rahmen eines SIRS kann der postoperative Verlauf durch kardiozirkulatorische oder pulmonale Dysfunktion bis hin zum Versagen mehrerer Organe oder Organsysteme in Form eines Schocks, ARDS, akuten Nierenversagens, akuten Leberversagens oder disseminierter intravasaler Gerinnung beeinträchtigt werden.

Auch bei Patienten an denen keine klinische Auswirkungen eines postoperativen SIRS nach Herzchirurgie zu erkennen sind, können erhöhte Konzentrationen inflammatorischer Mediatoren als Marker einer stattfindenden Immunantwort auf den operativen Stimulus im Serum nachgewiesen werden.

Ziel unserer Studie war es, den Einfluss der postoperativen Beatmungsstrategie auf bronchoalveoläre und plasmatische Spiegel inflammatorischer Mediatoren zu

untersuchen. Wir bestimmten hierzu deren Konzentrationen zweistündlich im Serum während 6 Stunden postoperativer Beatmung und einmalig aus der bronchoalveolären Lavage (BAL) am Ende dieses Beobachtungszeitraumes.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

44 Patienten im Alter von 51 bis 78 Jahren, die elektiv und komplikationslos unter Einsatz einer sogenannten Herz-Lungen-Maschine mit extrakorporaler Blutzirkulation und Oxygenierung in Allgemeinanästhesie am Herzen operiert wurden, bildeten das untersuchte Kollektiv. Bei der Art der Operationen handelte es sich um venöse oder arterielle Revaskularisationen von Koronararterien, sowie Herzklappenersätze oder Kombinationen daraus.

Die Ethikkommission des Uniklinikums Bonn hatte gegen die Durchführung der Studie, die auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes von 1983 und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen erfolgte, keine ethischen Bedenken. Die schriftliche Einwilligung der Patienten wurde mindestens einen Tag vor der geplanten Herzoperation und Einschluss in die Studie eingeholt.

2.2 Einschlusskriterien

Voraussetzung zum Einschluss in die Studie war die Vollendung des 18. Lebensjahres und die schriftlich bekundete Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Patienten unter medikamentöser oder konstitutionell bedingter Immunsuppression wurden ebenso wie Patienten mit erhöhten Leukozytenzahlen ($>10 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) oder klinischen Zeichen einer systemischen oder pulmonalen Infektion, wie Fieber ($>38,5^\circ\text{C}$), purulentem Sputum oder pulmonalen Infiltraten in der präoperativen Röntgen-Thoraxaufnahme, nicht in die Studie eingeschlossen, um die Einflüsse einer diesbezüglichen Prädisposition des Immunsystems auf die von uns untersuchte postoperative Entzündungsreaktion zu filtern.

Auch Patienten die postoperativ eine schwere Herzinsuffizienz entwickelten und hochdosierter exogener Katecholaminzufuhr ($>10\mu\text{g}/\text{min}$ Adrenalin oder Noradrenalin) bedurften, wurden von der Studie ausgeschlossen, um das Risiko für postoperative Komplikationen im Untersuchungskollektiv zu minimieren und um immunmodulatorische Effekte, die diesen Substanzen zugesprochen werden, auf die postoperative inflammatorische Antwort zu begrenzen. Wurden Patienten während der Studiendauer mit einer intraaortalen Ballonpumpe behandelt oder einer operativen Revision

unterzogen, führte dies ebenfalls zum Studienausschluss, um Unregelmäßigkeiten im Studienablauf und dem definierten operativen Stimulus zu vermeiden.

Intra- und postoperative Blutverluste die durch Transfusion von mehr als 4 Erythrozytenkonzentraten oder gefrorenem Frischplasmas während der Operation oder der Studie behandelt wurden, führten ebenfalls zum Ausschluss von der Studie, um sowohl Verdünnungseffekte bezüglich der postoperativ im Serum bestimmten Mediatorkonzentrationen als auch immunologische Reaktionen auf Massivtransfusionen körperfremder Blutkomponenten als maßgebliche Einflussgrößen auf die Zytokinmessungen auszuklammern. Des Weiteren sind Schock und Massivtransfusion Prädiktoren für die Entwicklung von ARDS. Deshalb wurden diesbezüglich Prädisponierte, auch zu Gunsten der Patientensicherheit, nicht in die Studie eingeschlossen.

2.3 Raucheranamnese

Da eine Raucheranamnese eventuell über eine chronische inflammatorische Aktivierung des Bronchialepithels durch Zigarettenrauch einen Einfluss auf die postoperative Zytokinausschüttung hat, wurde dies prospektiv untersucht.

So wurden je 11 Raucher und 11 Nichtraucher den beiden Beatmungsgruppen zugelost. Als Raucher wurden Patienten definiert, die innerhalb der letzten drei Monate vor der Operation geraucht haben.

2.4 Intraoperative Anästhesie und Beatmung

Die Allgemeinanästhesie zur Herzoperation wurde standardisiert mit Midazolam 0,05-0,1 ml/kg und Sufentanil 1,0 µg/kg induziert und mit bis zu 0,6 Volumenprozent Isofluran unter kontinuierlicher Infusion von 0,5-1,0 µg/kg/h Sufentanil aufrechterhalten. Muskelrelaxierung wurde mit 0,1-0,2 mg/kg Pancuronium bewirkt.

Zur perioperativen Kreislaufüberwachung gehörten das Einbringen eines arteriellen Katheters zur invasiven Blutdruckmessung vor Narkoseinduktion, sowie die Ableitung eines 5-Pol-Elektrokardiogramms und eines pulsoxymetrischen Signals. Ergänzt wurden diese Maßnahmen durch das Messen zentralvenöser Drücke und die Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie bei Bedarf.

Die intraoperative maschinelle Ventilation erfolgte im drucklimitierten Beatmungsmodus mit Narkosegeräten des Fabrikates Julian[®] (Dräger, Lübeck, Deutschland). Die Atemzugvolumina betragen hierbei 8-10 ml/kg idealen Körpergewichtes.

Während der kardiopulmonalen Bypasszeit, in der die Oxygenierung des Blutes durch extrakorporale Zirkulation durch die Herz-Lungen-Maschine gewährleistet wurde, fand keine Ventilation der Lungen statt, sondern ein kontinuierlicher Überdruck von 5 cm Wassersäule auf den Atemwegen wirkte einem Kollabieren der Alveolen entgegen. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurde die maschinelle Beatmung wie oben geschildert wieder aufgenommen.

Lediglich während des Transportes der Patienten aus dem Operationssaal zur Intensivstation fand eine manuelle Beatmung mit dem Kreisteil Oxator[®] (Dräger, Lübeck, Germany) statt.

Eine perioperative Antibiotikaphylaxe erfolgte als einmalige Gabe von 1,5 g Cefuroxim als Kurzinfusion und wurde bei Allergie gegen β -Laktam-Antibiotika mit 600 mg Clindamycin durchgeführt.

2.5 Postoperative Routinebehandlung

Die postoperative Routineüberwachung bestand in invasiver Blutdruckmessung (Katheter in einer Arteria radialis), Pulsoxymetrie, und Ableitung eines 5-Pol-Elektrokardiogramms (AS/3[®], Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland).

Während der Studiendauer fand eine passive Erwärmung der Patienten aus der intraoperativ induzierten Hypothermie heraus statt.

Um einen arteriellen Mitteldruck von >70 mmHg zu gewährleisten, erhielten die Patienten kristalloide und vereinzelt kolloidale Infusionen, falls erforderlich in Verbindung mit Katecholamintherapie, sodass eine in dieser Phase regelmäßig auftretende Vasodilatation kompensiert wurde.

2.6 Interventionen

Die Studie wurde angelegt, um den Einfluss unterschiedlicher Beatmungsstrategien auf die postoperative inflammatorische Reaktion nach herzchirurgischer Operation zu untersuchen. Dabei wurden als Interventionen die Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina (6 ml/kg idealem Körpergewicht) der Beatmung mit hohen Tidalvolumina

(12 ml/kg idealem Körpergewicht) einander gegenübergestellt. Das ideale Körpergewicht in Kilogramm wurde für weiblichen Patientinnen mit $45,5 + 0,91$ (Größe in cm -152,4) und für männliche Patienten mit $50 + 0,91$ (Größe in cm – 152,4) wie in der ARDSNet-Studie (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000) angesetzt. Die Studienbehandlung wurde unmittelbar postoperativ, nach Aufnahme der Patienten auf der Intensivstation und Randomisierung für die Intervention, begonnen und die folgenden 6 Stunden durchgeführt. Dazu wurden Standardventilatoren (Servo 300[®], Siemens, Erlangen, Deutschland) verwendet. Der Beatmungsmodus war maschinell volumenkontrolliert ohne Spontanatmungsanteil des Patienten. Dazu wurden die Patienten postoperativ, während der Studiendauer von 6 Stunden mit 0,1-0,2 µg/kg/h Sufentanil und 1-2 mg/kg/h Propofol analgosediert. Alle Patienten verblieben während der kompletten Studiendauer in Rückenlage.

2.7 Beatmungseinstellungen

Die Einstellung der Tidalvolumina mit 6 ml/kg oder 12 ml/kg erfolgte am Respirator im volumenkontrollierten Modus nach Berechnung des Idealgewichtes der Patienten (siehe oben).

Die applizierten Tidalvolumina wurden durch Spirometrie mittels Pneumotachographen (siehe unten) kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert, um das gewünschte Tidalvolumen pro Kilogramm Idealgewicht zu erzielen. Abweichungen bis 5% wurden hierbei toleriert.

Der inspiratorische Sauerstoffanteil des Atemgases (F_iO_2) und der positive endexpiratorische Atemwegsdruck (PEEP) wurden gemäß dem Algorithmus des ARDSnet (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000) (siehe Tabelle 1) aneinander angepasst. Als adäquate Oxygenierung wurde ein arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2) zwischen 70-100 mmHg bei möglichst niedrigem F_iO_2 angestrebt.

Tabelle 1 Zuordnung von F_iO_2 und PEEP gemäß des ARDSnet Algorithmus

F_iO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0
PEEP [mmHg]	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18	20	22	24

Die Atemfrequenz wurde so gewählt, dass der arteriell gemessene Kohlendioxidpartialdruck ($P_a\text{CO}_2$) zwischen 35 und 50 mmHg und der pH-Wert $>7,25$ gehalten wurde.

4 Stunden nach Studienbeginn wurden unter Normothermie und stabilen Beatmungseinstellungen erneut spirometrische Messungen durchgeführt und zur späteren Analyse aufgezeichnet.

2.8 Zielgrößen

Die Konzentrationen von diversen Mediatoren der Immunantwort im Serum und in der bronchoalveolären Lavage waren primäre Zielgrößen dieser Untersuchung, die immunmodulatorische Effekte der oben genannten Beatmungsstrategien auf die inflammatorische Antwort nach herzchirurgischer Operation widerspiegeln sollten.

Unter Mediatoren versteht man hierbei Botenstoffe beziehungsweise Substanzen, die kaskadenartig zusammenwirken und bestimmte Effekte wie etwa Synthese von Proteinen vermitteln, die sich in ihrer Summe zu einer komplexen Reaktion des Organismus im Sinne einer Immunantwort auf eine Noxe zusammensetzen. Diese, als humoral bezeichnete Komponente, steht in Wechselwirkung mit den zellulären Bestandteilen des Immunsystems. Es handelt sich überwiegend um Proteine oder mitogene Polypeptide, die von den an der Immunantwort beteiligten Zellen synthetisiert und sezerniert werden. Diese sogenannten Zytokine entfalten ihre Wirkung lokal, an benachbarten Zellen oder systemisch, bei Transport über die Blutbahn, an weiteren Zellen der Immunabwehr im Sinne einer Stimulation oder Inhibierung. Man unterscheidet dabei formal proinflammatorische Zytokine, die die Entzündungsreaktion verstärken von antiinflammatorischen, die die Entzündungsreaktion hemmen oder begrenzen. Diese klare Unterteilung erscheint aber nach neueren Erkenntnissen oft nicht mehr sinnvoll, da viele Zytokine komplexe Wirkungen haben.

Das von uns untersuchte Spektrum von Mediatoren umfasst sowohl eher proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α , die Interleukine (Il) Il-2, Il-6 und Il-8, Interferon- γ und Granulozyten-Makrophagen Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) als auch eher antiinflammatorische Zytokine wie die Interleukine (Il) Il-4, Il-10.

2.9 Probengewinnung

Die Blutproben zur Bestimmung der Serumspiegel der Mediatoren wurden über den arteriellen Katheter, den alle Patienten zur invasiven Blutdruckmessung vor Narkoseeinleitung erhielten, in gerinnungshemmendes EDTA enthaltende Monovetten entnommen. Abnahmezeitpunkte waren bei Einschluss zur Bestimmung der postoperativen Ausgangsspiegel, sowie 2, 4 und 6 Stunden nach Einschluss, um deren Verlauf unter Einwirkung der unterschiedlichen Beatmungsstrategien zu erfassen.

Die arteriellen EDTA-Blutproben von 5ml wurden anschließend bei 1500 x g 5 Minuten lang zentrifugiert und das Plasma nach Abpipettieren bis zur Bestimmung der Zytokinpiegel aller Patienten in Serie bei -70°C tiefgefroren.

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) wurde am Ende der Studiendauer, nach 6 Stunden, mittels flexiblen Bronchoskops mit einem Volumen von 20 ml steriler isotonischer Kochsalzlösung in Segmenten des rechten Unterlappens durchgeführt und die Probe sofort in eine sterile Monovette aspiriert. Falls die postoperativ routinemäßig durchgeführte Röntgen-Thoraxaufnahme Anhalt für Dysektasen in diesem Lappen bot, wurde die BAL in einem nicht betroffenen Lappen entnommen. Die so gewonnene Lavageflüssigkeit wurde bei 500 x g 15 Minuten lang zentrifugiert und der Überstand ebenfalls bei -70°C bis zur Analyse aller Proben in Serie eingefroren.

2.10 Zytokinmessungen

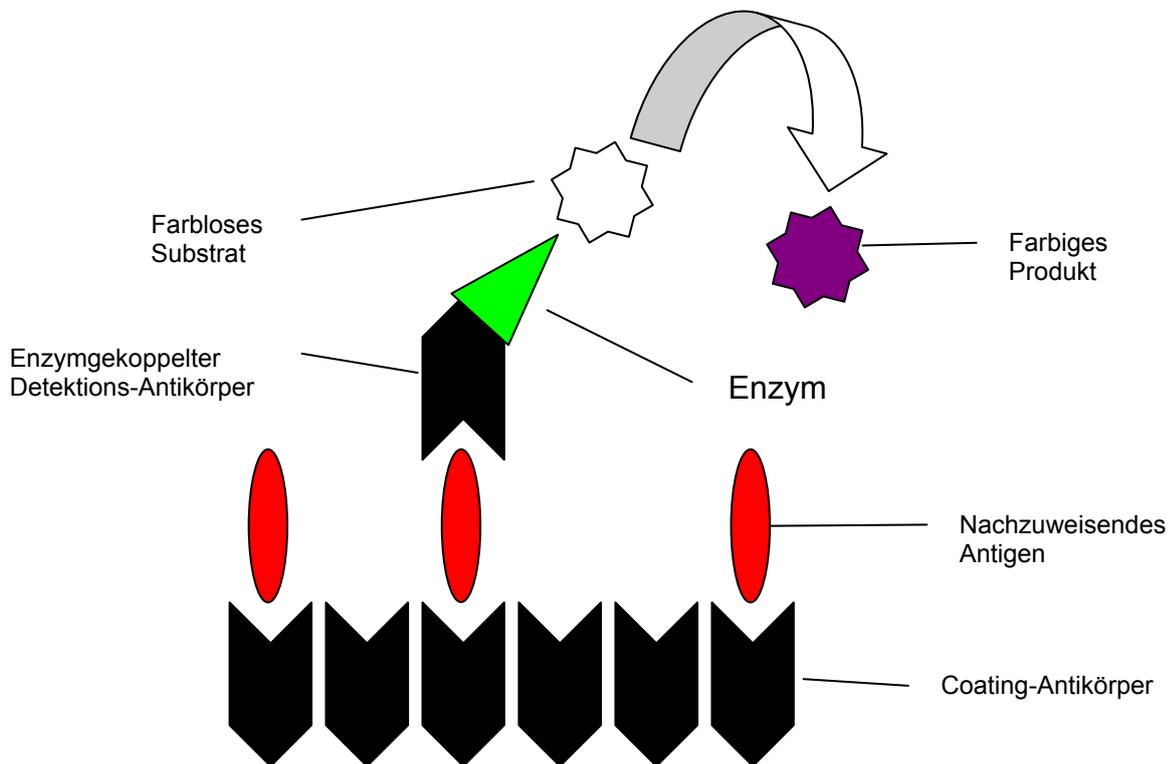
Der Nachweis der oben aufgeführten Mediatoren aus dem gewonnenen Plasma und BAL-Überstand wurde immunchemisch mittels enzymgekoppelten Immunadsorptionstests (Enzyme Linked Immunosorbent Assay - ELISA) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. S. Uhlig, Lungenforschungszentrum Borstel durchgeführt. Bei diesem Testverfahren können Proteine, Viren und auch niedermolekulare Verbindungen wie Hormone, Toxine oder Pestizide in unterschiedlichen Proben, wie Blutseren, Milch oder Urin nachgewiesen werden. Dazu werden Antikörper benutzt, die die nachzuweisende Substanz spezifisch als Antigen binden. Antikörper oder Antigen werden zuvor mit einem Enzym markiert. Nach Auswaschen der überschüssigen Antikörper und Zugabe des entsprechenden Substrates, weist die durch dieses Enzym katalysierte Reaktion, durch Farbumschlag

die Substanz nach und macht sie einer quantitativen, photometrischen Analyse zugänglich.

Eine der ELISA-Techniken ist die sogenannte Sandwich-ELISA (Abbildung 1). Diese verwendet einen an eine Mikrotiterplatte gebundenen Coating-Antikörper, zum Binden des Antigens an die feste Phase und einen mit Enzym gekoppelten Detektionsantikörper in der flüssigen Phase. In der ersten Inkubationsphase wird das Antigen an die Mikrotiterplatte gebunden; die ungebundenen Bestandteile der Probe werden anschließend ausgewaschen. Es folgt darauf eine zweite Inkubationsphase mit Enzym beladenem Detektionsantikörper in der flüssigen Phase, der von der anderen Seite aus an das Antigen bindet. Anschließend werden seine Überschüsse ausgewaschen und Substrat (Chromogen) zugegeben, das in einer Farbreaktion durch das am Detektionsantikörper gebundene Enzym umgesetzt wird. Durch Photometrie wird die Intensität der Farbe bestimmt und so auf Quantität des Antigens geschlossen.

Abbildung 1

Sandwich-ELISA



Nach dem beschriebenen Prinzip wurden ELISA der folgenden Hersteller (Tabelle 2) gemäß deren Richtlinien, zur Bestimmung der Mediatoren im Plasma und im BAL-Überstand, angewendet.

Tabelle 2 Hersteller der ELISA

Mediator	Hersteller	Nachweigrenze
TNF- α IL-6	Biosource, Ratingen, Deutschland	<8pg/ml
IL-8	R&D Systems, Minneapolis, MI, USA	<3,5pg/ml
IL-2 IL-4 IL-10 IFN- γ GM-CSF	BIORAD, München, Deutschland	<10pg/ml

2.11 Kontrollgrößen

Außer den Zytokinkonzentrationen in Serum und BAL als Zielgrößen der Studie, wurden auch Kontrollgrößen des Studienprotokolls bestimmt. Hierunter fallen sowohl die erhobenen Beatmungsparameter zur Kontrolle und Dokumentation der Studienbehandlung als auch die Analysen der Blutgase, des pH-Wertes, der Hämoglobinkonzentration, der arteriellen und zentralvenösen Sauerstoffsättigung zur Sicherstellung der gewünschten Oxygenierung und Ventilation, sowie zur indirekten Kontrolle eines adäquaten Herzzeitvolumens und Sauerstoffangebotes.

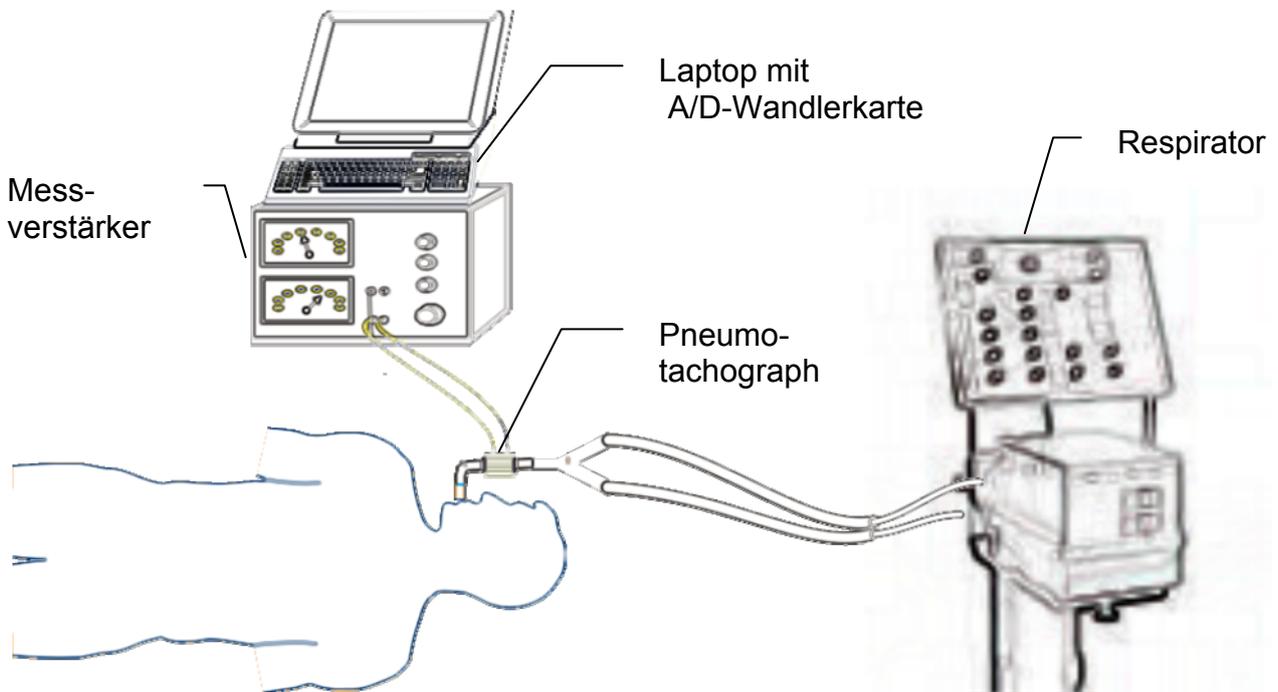
Die Beatmungsdauer und die Dauer des Intensivstationaufenthaltes, als Parameter des klinischen Verlaufes, wurden post hoc untersucht.

2.12 Spirometrie

Der Gasfluss wurde nach der Methode von Fleisch (1925) ermittelt. Dazu wurde ein zur Vermeidung der Kondensation der Atemgase beheizter Pneumotachograph (No.2, Fleisch, Lausanne, Schweiz) mit einem piezoresistiven Differenzdruckaufnehmer (Huba

Control, Würenlos, Schweiz) am proximalen Ende des Trachealtubus (Abbildung 2) positioniert.

Abbildung 2 Messaufbau



Bei diesem Messprinzip (Abbildung 3) wird eine laminare Strömung in den lamellenartig angeordneten Kapillaren des Pneumotachographen postuliert. Über den in den Kapillaren gemessenen Druckabfall, wird nach dem Hagen-Poiseuilleschen-Gesetz der dazu proportionale Atemgasfluss berechnet.

Gesetz von Hagen-Poiseuille für laminare Strömungen:

$$\Delta P = \frac{8 \cdot \dot{V} \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4}$$

$$\dot{V} = \Delta P \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l}$$

\dot{V} : Volumenstrom

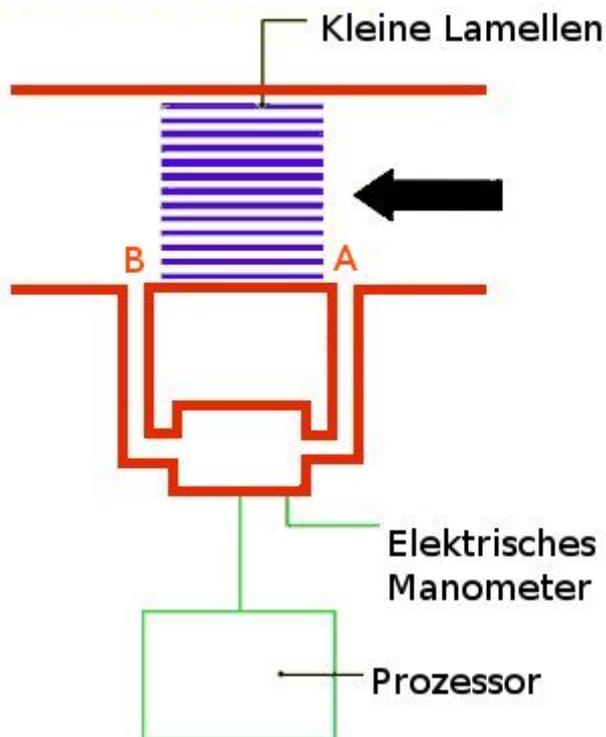
ΔP : Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende der Kapillaren

r : Radius des Pneumotachographen

η : Viskosität des Atemgases

l : Länge der Kapillaren

Abbildung 3 Pneumotachograph



Der Linearitätsbereich des verwendeten Pneumotachographen wird vom Hersteller in einem Bereich von 0 bis 2,5 l/s mit $\pm 1\%$ angegeben.

Das Tidalvolumen (V_T) und das Minutenvolumen (V_E) wurden aus der Integration des Gasflusssignals über die In- beziehungsweise Expirationszeiten berechnet.

$$\int_{T_B}^{T_E} \dot{V} \Delta t$$

TB: Beginn der In- bzw. Expiration

TE: Ende der In- bzw. Expiration

 Atemgasfluss

Der Atemwegsdruck wurde ebenfalls am proximalen Ende des Trachealtubus mit einem weiteren Gasdruckaufnehmer (Abbildung 2) (SMT, München, Deutschland) ermittelt.

Alle gemessenen Signale wurden durch ein Verstärkersystem der Firma TIM (Technologie Institut Medizin, Göttingen, Deutschland) weiterverarbeitet und am Ausgang des Messverstärkers als Analogsignale zur Verfügung gestellt. Nach Konvertierung durch eine Analog-Digital-Wandlerkarte (Abbildung 2) (PCM-DAS16S/12, Mansfield, MA, USA), wurden sie einem Laptop in digitalisierter Form mit 40 Hz übermittelt. Die digitalisierten Signale wurden in Echtzeit auf dem Monitor dargestellt und im Gleichgewicht, 2 Stunden nach Studienbeginn, auf einem ZIP-Laufwerk zur offline Analyse gespeichert. Die Auswertung der Daten erfolgte später mit Programmen, die speziell dazu, unter Asyst[®] (Asyst Software Technologies, Rochester NY, USA) erstellt wurden.

Die Umrechnung der Volumina von ATPD- (ambient temperature pressure dry) in BTPS- (body temperature pressure saturated) Bedingungen erfolgte ebenso offline.

Vor jeder Messung an einem neuen Patienten wurde eine Null-Fluss-Kalibrierung des Messdatenverstärkers durchgeführt, um einen Drift der Null-Fluss-Linie von der Messung an einem Patienten zum nächsten zu verhindern.

2.13 Blutgasanalysen

Proben zur Bestimmung der arteriellen Partialdrücke der Blutgase (P_{aO_2} und P_{aCO_2}) und des pH-Wertes wurden zu den Zeitpunkten 30 Minuten, 2, 4 und 6 Stunden nach Studienbeginn aus dem arteriellen Katheter in der Arteria radialis entnommen und unmittelbar nach Entnahme mit Standard-Blutgaselektroden (ABL, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) analysiert. Die Sauerstoffsättigungen (S_{aO_2}) und Hämoglobinkonzentrationen (Hb) der Proben wurden parallel, mittels Spektrophotometrie (OSM3, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark), bestimmt.

4 Stunden nach Studienbeginn wurde einmalig über den liegenden Zentralvenenkatheter eine Blutprobe entnommen, um die zentralvenöse Sättigung spektrophotometrisch zu ermitteln.

2.14 Statistik

Ziel der Studiendesigns war es, Unterschiede zwischen den Beatmungsgruppen im zeitlichen Verlauf der Mediatorenkonzentrationen im Serum und in der BAL nach 6 Stunden zu erfassen.

Die Aufteilung des Kollektivs in Gruppen von Patienten, die mit niedrigen respektive mit hohen Tidalvolumina beatmet wurden, unter Berücksichtigung der Unterscheidung von Rauchern und Nichtrauchern, wurden im Paralleldesign umgesetzt.

Die zur statistischen Signifikanz benötigte Kollektivgröße wurde mittels Poweranalyse kalkuliert. Hierzu wurden anhand der Messdaten von TNF- α und IL-6 aus vorausgegangener Beatmungsstudie an Patienten mit großem chirurgischem Eingriff die zu messenden Unterschiede zwischen den Gruppen abgeschätzt.

Angestrebt wurde die Erfassung statistischer Unterschiede bei einem Signifikanzniveau von 5% ($\alpha=0,05$) mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% ($\beta=0,20$), basierend auf einem geschätzten Unterschied von 0.76 der mittleren Standardabweichung.

Daraus ergab sich in der Poweranalyse eine Kollektivgröße mit mindestens 11 pro Untergruppe. Demzufolge wurde n mit 44 zu untersuchenden Patienten angesetzt.

Alle Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Die statistischen Analysen wurden mit einer Statistiksoftware (STATISTICA für Windows 5.1, Statsoft, Inc., Tulsa, OK, USA) durchgeführt. Mittels Shapiro-Wilks`W Test wurden die Daten auf Normalverteilung überprüft.

Anschließend wurden einseitige Varianzanalysen respektive Varianzanalysen für wiederholte Messungen durchgeführt. Falls die Daten nicht normalverteilt waren, wurde die Varianzanalyse nach \log_{10} -Transformation durchgeführt, um die Anwendung eines parametrischen Testes zu gestatten. Bei signifikanter F-Ratio wurden die Unterschiede zwischen den Mittelwerten post hoc durch Tukey`s Test für multiple Vergleiche isoliert.

Weil sich die Verteilung der BAL-Mediatoren auch nach \log_{10} -Transformation noch signifikant von einer Normalverteilung unterschied, wurden diese Daten mittels des

nichtparametrischen Mann-Whitney-U Tests analysiert. Unterschiede wurden als statistisch signifikant eingestuft, wenn $p < 0,05$ war.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Das aus 44 Patienten bestehende Untersuchungskollektiv setzte sich durch Paralleldesign aus 22 Patienten, die mit niedrigem Tidalvolumen beatmet wurden und 22, die mit hohem Tidalvolumen beatmet wurden, zusammen. Den Beatmungsgruppen wurden jeweils 11 Raucher und 11 Nichtraucher zugewiesen, um den Einfluss einer Raucheranamnese auf die postoperative Mediatorenausschüttung prospektiv zu untersuchen. Da sich aber herausstellte, dass alle Ergebnisse im Patientenkollektiv von der Raucheranamnese unabhängig waren, wurden Raucher und Nichtraucher innerhalb der Beatmungsgruppen anschließend gemeinsam analysiert.

Bezüglich des Alters, des Geschlechts, des tatsächlichen und des, aus Körpergröße und Geschlecht ermittelten, idealen Körpergewichtes der Patienten, wiesen die Gruppen keine unterschiedliche Zusammensetzung auf.

Die myokardiale Disposition der Patienten wurde anhand einer präoperativen Ultraschalluntersuchung des Herzens beurteilt und eine präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion, als Marker der Pumpfunktion des Herzens, abgeschätzt. In den Ergebnissen dieser Voruntersuchungen unterschieden sich die Beatmungsgruppen in ihrer Zusammensetzung nicht. Die Pumpfunktion der meisten Patienten wies eine leicht- bis mittelgradige Einschränkung auf.

Auch die Vorbehandlung einer arteriellen Hypertonie oder einer chronischen Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern in der Dauermedikation war in den Gruppen gleich häufig zu finden.

Die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses mit extrakorporaler Zirkulation des Blutes und die Art des Eingriffes und damit des operativen Traumas sind wichtige Parameter im Hinblick auf die Entstehung einer postoperativen inflammatorischen Reaktion. Beide Parameter waren zwischen den Gruppen nicht verschieden.

Tabelle 3 * Demografische Daten des untersuchten Patientenkollektivs

<u>Demografische Daten</u>	Studiengruppe	
	hohes Vt	niedriges Vt
Anzahl der Patienten	22	22
Anzahl der Raucher	11	11
Alter in Jahren	61 ± 10	67 ± 11
Geschlecht [m/w]	14/8	14/8
Ideales Körpergewicht [kg]	64 ± 9	66 ± 12
Tatsächliches Körpergewicht [kg]	80 ± 15	81 ± 19
linksventrikuläre Ejektionsfraktion	0,60 ± 0,13	0,53 ± 0,14
ACE-Hemmer-Therapie	14	12
CPB-Zeit [min]	76 ± 27	83 ± 23
<u>Herzchirurgie</u>		
ACB	15	11
Klappe	5	7
Beides	1	4
Andere	1	0
Re-Operation	1	

Definitionen der Abkürzungen:

V_T: Tidalvolumen, m: männlich, w: weiblich, ACE: angiotensin converting enzyme, CPB: kardiopulmonaler Bypass, ACB: aortokoronararterieller-Bypass.

*alle Werte sind Mittelwerte ± Standarabweichung

3.2 Klinische Parameter

Sowohl am Tag vor als auch am Tag nach der Operation wurden bei allen Patienten Laborparameter zur Abschätzung systemischer Entzündung, Nieren- und Leberfunktion erhoben (Tabelle 4).

Die Leukozytenzahlen lagen präoperativ bei allen Patienten im Normbereich ($4,0-10,0 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) und waren am Tag nach der Operation in beiden Gruppen gleichermaßen moderat erhöht ($<20,0 \cdot 10^3/\mu\text{L}$).

Serum-Kreatinin und Serum-Transaminasen (ALAT= Alanin-Aminotransferase und ASAT= Aspartat-Aminotransferase) boten sowohl prä-, als auch postoperativ keinen Anhalt für schwerwiegende Organschädigungen von Niere und Leber. Die Kreatininkonzentration im Serum stieg in beiden Gruppen nur tendenziell, aber nicht signifikant, innerhalb des Referenzbereiches (0,6-1,5 mg/dL) an. Klinische Zeichen eines Nierenversagens bestanden bei keinem Patienten. Die Transaminasen stiegen ebenfalls in beiden Gruppen leicht an. Die ALAT blieb darunter im Normbereich (4-23 U/L). Der Anstieg der ASAT war ausgeprägter und bewegte sich aus dem Normbereich (5-19 U/L) heraus.

Die intra- und postoperative Beatmungsdauer nach Beendigung des kardiopulmonalem Bypass mit extrakorporaler Zirkulation und Oxygenierung des Blutes waren gleich in den Gruppen. Ebenso waren sowohl die intraoperativ als auch die postoperativ verabreichten Infusions- und Transfusionsvolumina gleich groß.

Im postoperativen Verlauf der Körpertemperatur zeigte sich in den ersten 24 Stunden nach der Operation kein Unterschied. Die Temperaturen bewegten sich aus dem hypothermen Bereich innerhalb des ersten postoperativen Tages unabhängig von der Studienbehandlung bis in einen subfebrilen Bereich.

Die Herzfrequenz wurde über intraoperativ routinemäßig eingebrachte Sonden, postoperativ durch externe Herzschrittmacher gesteuert und war demzufolge unabhängig von der Beatmungsstrategie, gleich in den Gruppen.

In der Intensivbehandlungsdauer zeigte sich im Vergleich beider Gruppen ein lediglich tendenzieller Unterschied, der keine statistische Signifikanz erreichte. So war diese nach Beatmung mit niedrigeren Tidalvolumina, während der ersten 6 Stunden nach der Operation, tendenziell länger.

Tabelle 4 * Klinische Parameter des untersuchten Patientenkollektivs

Klinische Parameter	Studiengruppe			
	hohe Vt		niedrige Vt	
Zeitpunkt	präoperativ	postoperativ	präoperativ	postoperativ
WBC [$10^3/\mu\text{L}$] **	7,0 ± 1,8	13,0 ± 3,5	7,0 ± 1,5	15,0 ± 4,8
Serum-Kreatinin [mg/dL] **	0,9 ± 0,5	1,2 ± 0,6	0,8 ± 0,6	1,1 ± 0,6
Serum-ASAT [U/L] **	16 ± 9	44 ± 23	18 ± 10	47 ± 27
Serum-ALAT [U/L] **	14 ± 11	17 ± 13	17 ± 9	20 ± 16
Zeitpunkt	intraoperativ	postoperativ	intraoperativ	postoperativ
Beatmungsdauer nach CPB [h]	1,8 ± 0,3	12,9 ± 4,4	1,9 ± 0,3	16,1 ± 10,2
EK-Gabe [Einheiten]	1,5 ± 1,7	0,9 ± 1,2	1,7 ± 1,9	0,4 ± 0,6
Kristalloid-Gabe [L]	4,5 ± 1,7	2,1 ± 0,8	4,4 ± 1,9	2,2 ± 0,9
Kolloid-Gabe [L]	0,8 ± 0,5	0,3 ± 0,3	0,6 ± 0,4	0,4 ± 0,4
Reinfundiertes Cellsavervolumen [mL]	594 ± 222		704 ± 463	
Tmin [°C]		36,0 ± 0,5		35,9 ± 0,5
Tmax [°C]		38,2 ± 0,6		38,0 ± 0,4
Herzfrequenz [1/min]		93,6 ± 7,5		95,4 ± 7,7
Dauer der Intensivbehandlung [d]	1,2 ± 0,5		2,1 ± 1,9	

Definitionen der Abkürzungen:

V_T: Tidalvolumen, WBC: Leukozytenzahl, ASAT: Aspartataminotransferase, ALAT: Alaninaminotransferase, EK: Erythrozytenkonzentrate, Tmin: Blasen­temperatur bei Einschluss, Tmax: maximale Blasen­temperatur innerhalb der ersten 24h.

*alle Werte sind Mittelwerte ± Standarabweichung

**am Tag vor und nach der Operation gemessen

3.3 Beatmungsparameter

Die Beatmungsparameter (Tabelle 5) wurden aus den spirometrisch erhobenen Daten (Beispiele in Abbildung 4 A-F) ermittelt. Die Tidalvolumina unterschieden sich per Definition der Studienbehandlung ($p < 0,001$). Um die gemäß Beatmungsprotokoll angestrebten P_aCO_2 - (zwischen 35 und 50 mmHg) und pH-Werte ($> 7,25$) in den arteriellen Blutgasanalysen zu erzielen, wurden bei der Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina höhere (ca. zweifach) Atemfrequenzen ($p < 0,001$) im Vergleich zur Beatmung mit hohen Tidalvolumina benötigt. Das daraus resultierende Atemminutenvolumen (V_E) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Beatmungsgruppen.

Das Atemzeitverhältnis (T_I/T_E) zwischen Inspiration und Expiration war in beiden Gruppen ausgeglichen (ca. 1:1).

Die Regulation des PEEP nach den oben geschilderten Kriterien (möglichst niedrige FIO_2 zur adäquaten Oxygenierung und Adaptierung zwischen FIO_2 und PEEP gemäß des ARDSnet Algorithmus [s. Tabelle 1]) führte zu höherem PEEP in der niedrige V_T -Gruppe im Vergleich zur hohe V_T -Gruppe ($p < 0,05$).

Endinspiratorische und maximale Atemwegsdrücke waren hingegen höher in der hohen V_T -Gruppe ($p < 0,05$ und $p < 0,001$).

Der mittlere Atemwegsdruck unterschied sich nicht signifikant zwischen den Beatmungsgruppen.

Tabelle 5 * Beatmungsparameter des untersuchten Patientenkollektivs

Beatmungsparameter	Studiengruppe	
	hohe V_T	niedrige V_T
Beatmungsfrequenz, 1/min	10 ± 2	$21 \pm 3 \ddagger$
V_T , mL	878 ± 154	$476 \pm 83 \ddagger$
V_E , L/min	$8,8 \pm 1,9$	$9,6 \pm 2,0$
T_I / T_E	$1,0 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$
PEEP, cm H ₂ O	7 ± 2	$9 \pm 3 \dagger$
Paw_{mittel} , cm H ₂ O	12 ± 1	12 ± 3
Paw_{ei} , cm H ₂ O	18 ± 3	$15 \pm 3 \dagger$
Paw_{max} , cm H ₂ O	22 ± 3	$18 \pm 3 \ddagger$

Definitionen der Abkürzungen:

V_T : Tidalvolumen, V_E : Atemminutenvolumen, T_I : Inspirationszeit, T_E : Expirationszeit, PEEP: positiver end-expiratorischer Atemwegsdruck, Paw_{mittel} : mittlerer Atemwegsdruck, Paw_{ei} : end-inspiratorischer Atemwegsdruck, Paw_{max} : maximaler Atemwegsdruck.

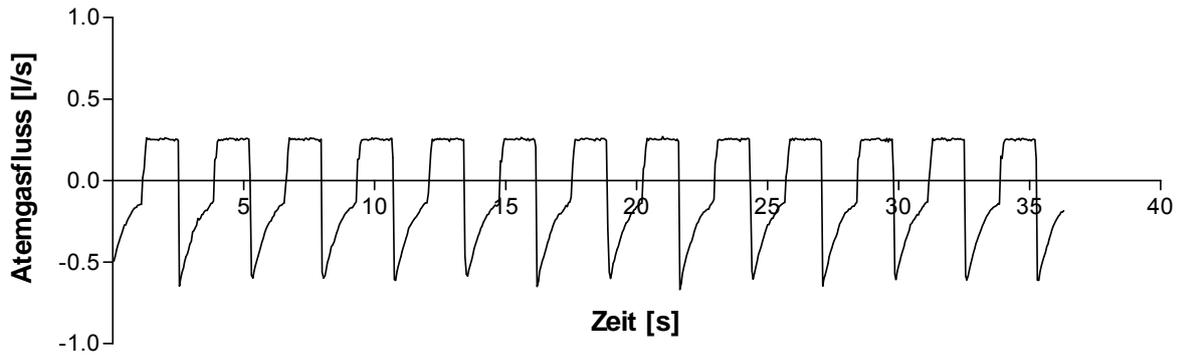
*alle Werte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben

\dagger : $p < 0,05$ und \ddagger : $p < 0,001$ zwischen den Beatmungsgruppen

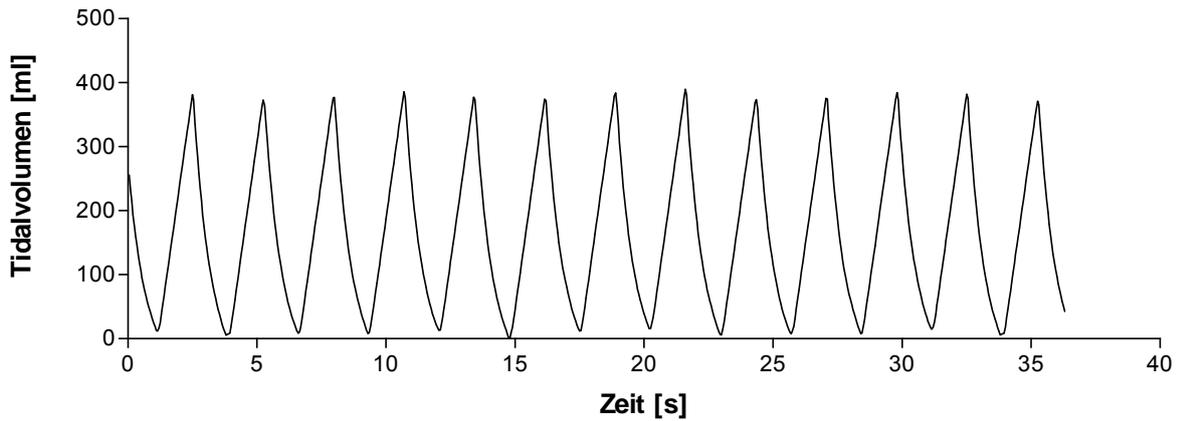
Abbildung 4 Spirometrische Daten des untersuchten Patientenkollektivs

A-C Exemplarische spirometrische Daten eines Patienten der niedrigen- V_T -Gruppe

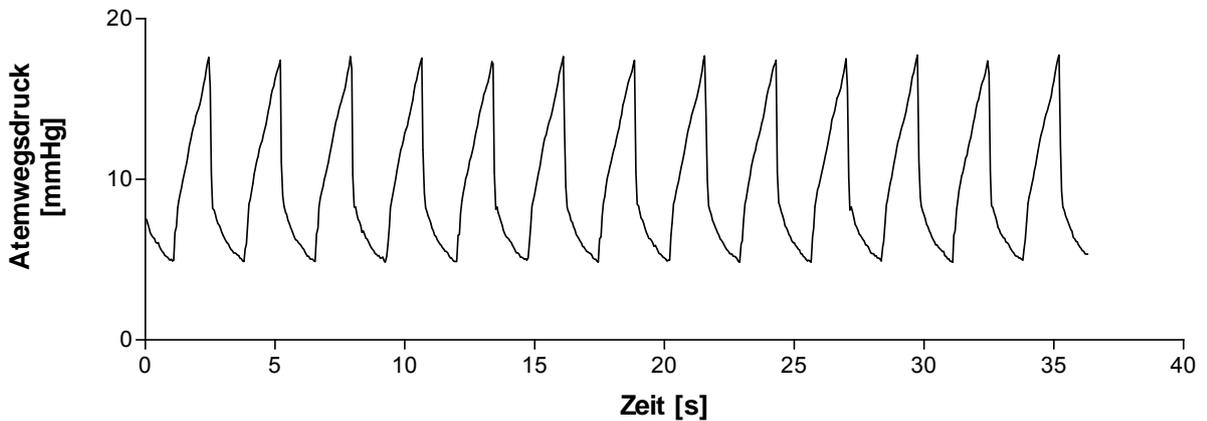
A Atemgasfluss (niedrige V_T)



B Tidalvolumina (niedrige V_T)

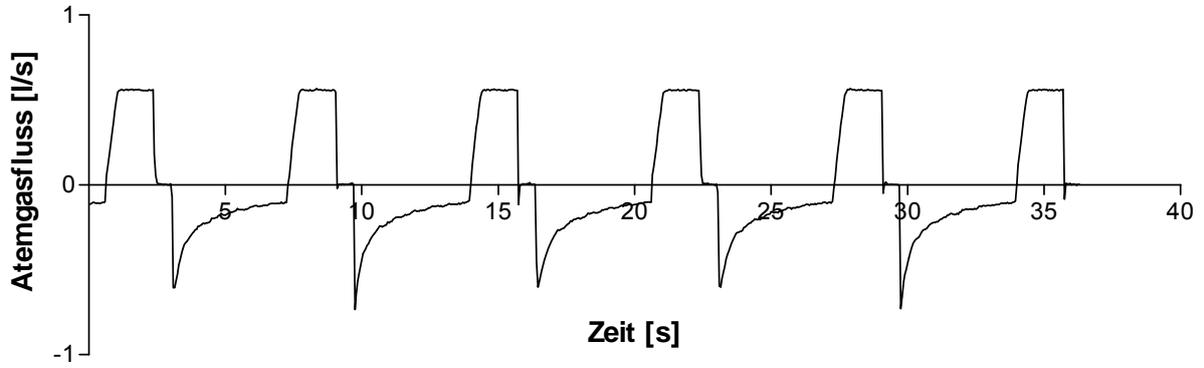


C Atemwegsdruck (niedrige V_T)

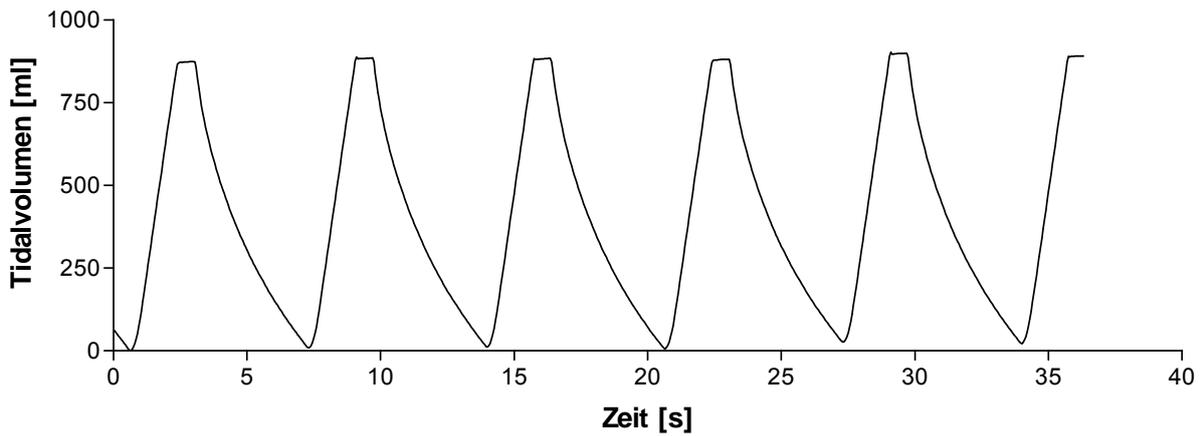


D-F Exemplarische spirometrische Daten eines Patienten der hohen- V_T -Gruppe

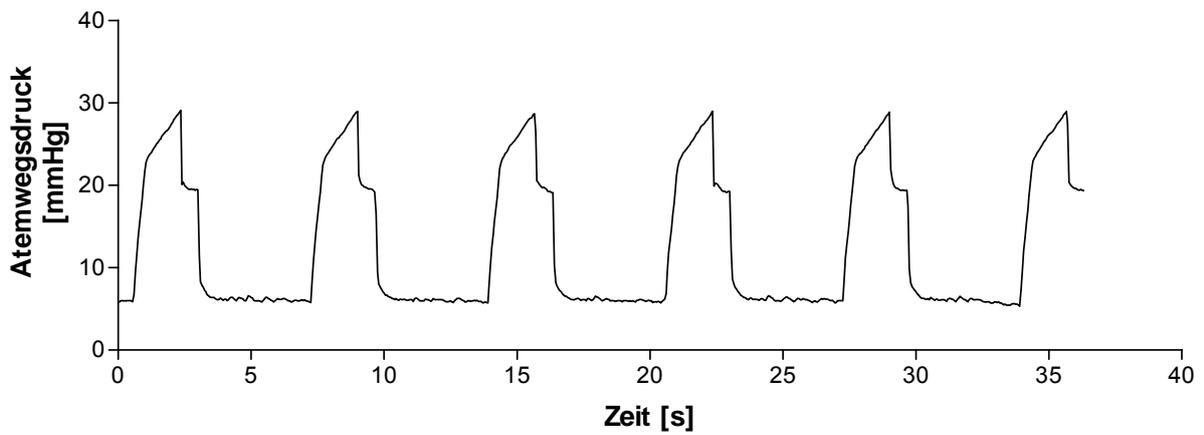
D Atemgasfluss (hohe V_T)



E Tidalvolumen (hohe V_T)



F Atemwegsdruck (hohe V_T)



3.4 Blutgasanalysen

Während der Studienbehandlung wurden vier arterielle Blutgasanalysen und eine zentralvenöse Blutgasanalyse bei jedem Patienten durchgeführt.

Als Maß für die Oxygenierung wurde der Quotient aus P_aO_2 zu F_iO_2 gebildet. Hierin bestanden keine Unterschiede zwischen den Beatmungsstrategien über den gesamten Studienzeitraum hin. Des Weiteren zeigten die postoperativen Röntgen-Thoraxaufnahmen bei keinem Patienten Anhalt für Infiltrate oder pulmonale Ödeme.

Die P_aCO_2 waren trotz höherer Beatmungsfrequenzen, die die Werte im angestrebten Bereich hielten, bei der Beatmung mit niedrigen V_T höher ($p < 0,001$).

In der niedrigen V_T -Gruppe fanden sich höhere Laktatspiegel bereits zu Studienbeginn ($p < 0,05$), sowie niedrigere arterielle Basenüberschüsse und niedrigere Bikarbonatspiegel im Verlauf der Studie ($p < 0,01$ und $p < 0,05$). Daraus resultierten niedrigere pH-Werten ($p < 0,001$) in der niedrige- V_T -Gruppe, die jedoch innerhalb des Normbereiches blieben. Diese kompensierte metabolische Azidose in der niedrige- V_T -Gruppe wurde durch höheren P_aCO_2 ($p < 0,001$), im Sinne einer respiratorischen Azidose, verstärkt.

Während des Studienzeitraumes waren die Patienten unter geringfügiger Volumensubstitution (siehe Tabelle 4) und niedrigdosierter Katecholamintherapie ($< 10 \mu\text{g}/\text{min}$) kreislaufstabil (mittlerer Arterieller Blutdruck $\geq 70 \text{ mmHg}$), ohne Unterschiede zwischen den Beatmungsgruppen (Daten sind nicht abgebildet). Ebenso wiesen sie während dieses Zeitraumes keine relevanten Blutungskomplikationen auf, sodass sie unter geringem Transfusionsvolumen (Tabelle 4) stabile Hämoglobinkonzentration (im Mittel zwischen 10,5 und 11,1 g/dL) hatten.

Die 30 Minuten nach Aufnahme auf der Intensivstation bestimmten Serum-Proteinkonzentrationen waren, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, unterhalb des Normbereiches (6,0-8,4 g/dL).

Die 4 Stunden nach Studienbeginn unter hämodynamisch stabilen Bedingungen bestimmte zentralvenöse Sättigung lag bei den Patienten beider Gruppen im Normbereich ($77,1 \pm 7,3\%$ in der niedrige V_T -Gruppe versus $73,0 \pm 6,5\%$ in der hohe V_T -Gruppe, $p = 0,066$) und war zwischen den Beatmungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Zu diesem Zeitpunkt waren die Patienten normotherm und boten klinisch keine Anzeichen einer ausgeprägten Zentralisierung des Blutkreislaufes.

Tabelle 6 * Blutgasanalysen des untersuchten Patientenkollektivs

BGA-Parameter	nach	0,5 h	2 h	4 h	6 h	Zeit	Modus	Interaktion
PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	hohe V _T	359±287	333±146	314±87	303±84			
	niedrige V _T	300±125	280±64	287±62	353±175			
PaCO ₂ [mmHg]	hohe V _T	36±5	38±5	39±5	38±5		****	
	niedrige V _T	45±4	44±4	44±3	43±4			
pH	hohe V _T	7,39±0,05	7,37±0,05	7,37±0,06	7,37±0,06		****	
	niedrige V _T	7,31±0,04	7,30±0,04	7,29±0,05	7,31±0,06			
ABE [mEq/L]	hohe V _T	-3,2±1,9	-3,0±1,7	-2,8±2,7	-2,8±2,7		***	
	niedrige V _T	-4,2±2,0	-4,8±1,9	-5,1±2,5	-4,7±3,0			
HCO ₃ [mEq/L]	hohe V _T	21,1±1,9	21,5±1,5	21,6±2,2	21,5±2,3			**
	niedrige V _T	21,6±1,1	21,1±1,4	20,8±1,7	20,7±2,3			
Hb [g/dL]	hohe V _T	10,8±1,3	11,1±1,3	11,1±1,3	11,0±1,4			
	niedrige V _T	11,1±1,4	11,0±1,1	10,8±1,1	10,5±1,0			
Protein [g/dL]	hohe V _T	4,2±0,4						
	niedrige V _T	4,4±0,5						
Laktat [mmol/L]	hohe V _T	1,9±1,3					**	
	niedrige V _T	3,0±2,0						

Definitionen der Abkürzungen:

BGA: Blutgasanalyse, V_T: Tidalvolumen, PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂: inspiratorischer Sauerstoffanteil, PaCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck, ABE: arterieller Basenüberschuss, HCO₃: Standardbikarbonat, Hb: Hämoglobinkonzentration.

* alle Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung

** p<0,05 hohe versus niedrige V_T Beatmungsgruppe

*** p<0,01 hohe versus niedrige V_T Beatmungsgruppe

**** p<0,001 hohe versus niedrige V_T Beatmungsgruppe

3.5 Mediatoren im Serum

Der Verlauf der postoperativen inflammatorischen Antwort auf die herzchirurgische Operation und die extrakorporale Blutzirkulation wurde anhand eines Spektrums pro- und antiinflammatorischer Mediatoren untersucht. Bei diesen handelte es sich um Proteine und Polypeptide, die zu vier Zeitpunkten während der Studie mittels ELISA im Serum bestimmt wurden. Die Serumkonzentrationen dieser humoralen Faktoren der Immunantwort sollen als Indikatoren einer systemischen Inflammation deren Verlauf qualitativ und quantitativ widerspiegeln.

Als proinflammatorische Zytokine wurden TNF- α , Il-6, Il-8, Il-2, Interferon (IFN)- γ und GM-CSF bestimmt. Analytierte antiinflammatorisch wirkende Interleukine waren Il-4 und Il-10.

Hierbei zeigte sich für alle untersuchten Mediatoren, keine Abhängigkeit des Verlaufes ihrer Serumspiegel von der postoperativen Beatmungsstrategie. In Abbildung 1 A-C ist der Verlauf der Serumspiegel von TNF- α , Il-6 und Il-8 dargestellt. Sowohl für Il-2, IFN- γ und GM-CSF, als auch für Il-4 und Il-10 sind die Daten nicht dargestellt.

Was die Quantität der systemischen Mediatorenkonzentrationen anbetrifft, war die von uns untersuchte systemische inflammatorische Antwort im gesamten Patientenkollektiv schwach ausgeprägt. Die Mittelwerte der Serumspiegel von TNF- α , Il-6 und Il-8 (Abbildung 5 A-C) lagen lediglich im moderat erhöhten Bereich, sodass sie keinen Anhalt für ein schwereres SIRS boten.

Abbildung 5

Mediatorenkonzentrationen im Serum

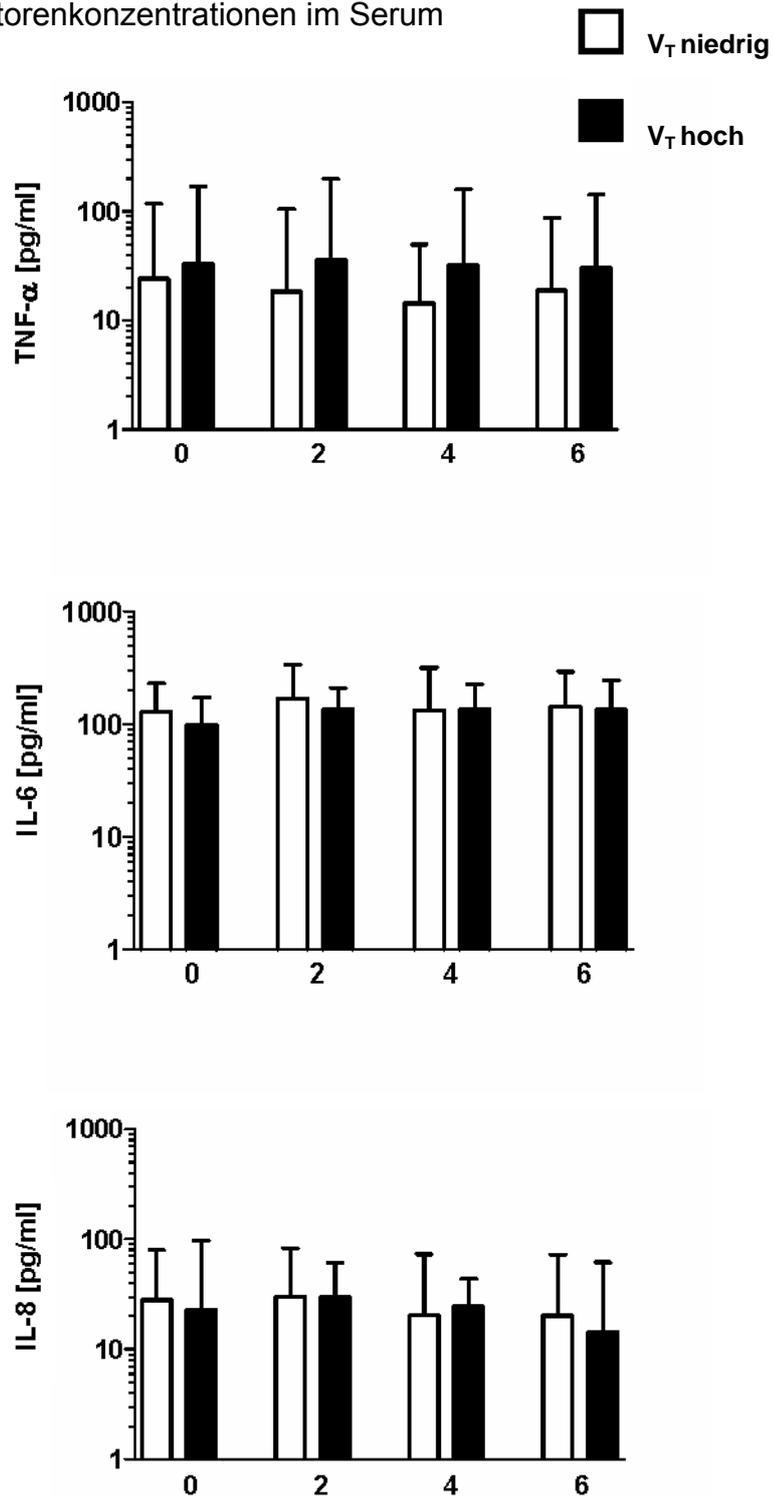


Abbildung 5 A-C. Zeitlicher Verlauf des TNF- α -Plasmaspiegels (A), Interleukin (IL)-6-Plasmaspiegel (B), und IL-8-Plasmaspiegel (C) während der ersten sechs Beatmungsstunden ab Aufnahme auf die Intensivstation nach Herzchirurgie mit kardiopulmonalem Bypass. Die Balken zeigen Mittelwerte \pm Standardabweichung der gemessenen Rohwerte nach 0, 2, 4, 6 Stunden. V_T niedrig/ V_T hoch: Beatmungsgruppe mit niedrigen/hohen Tidalvolumina.

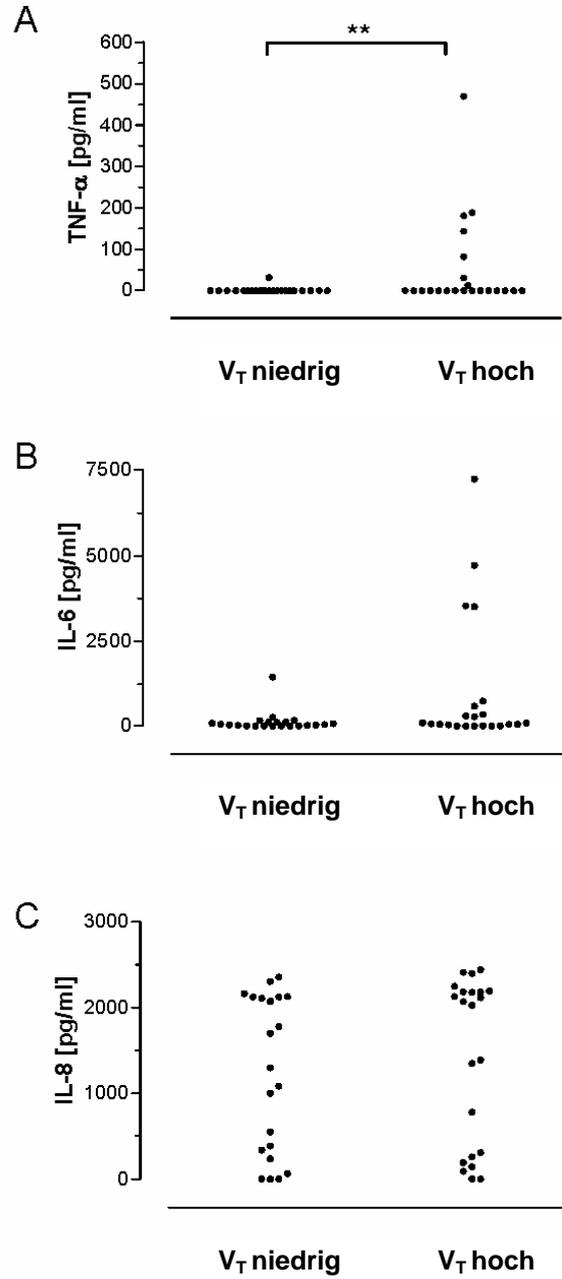
3.6 Mediatoren in der BAL

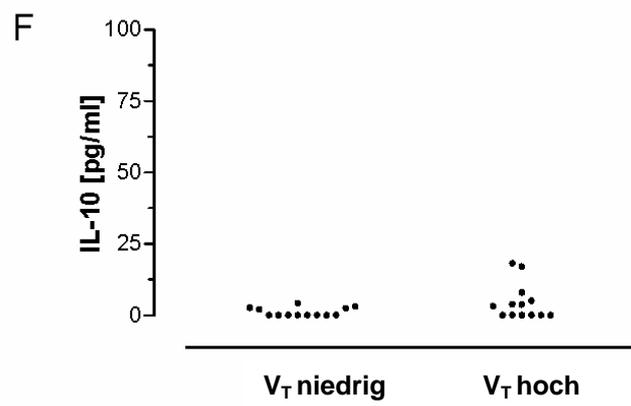
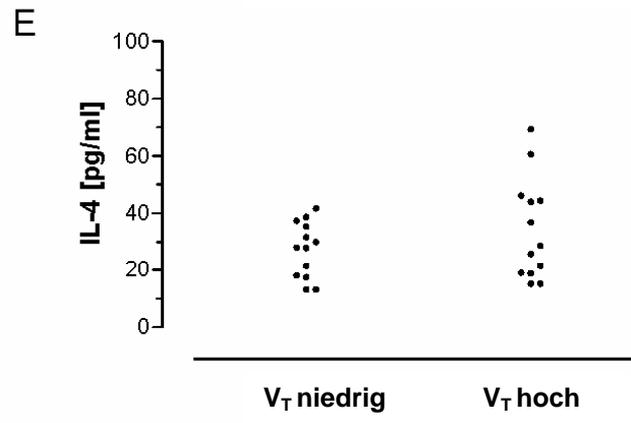
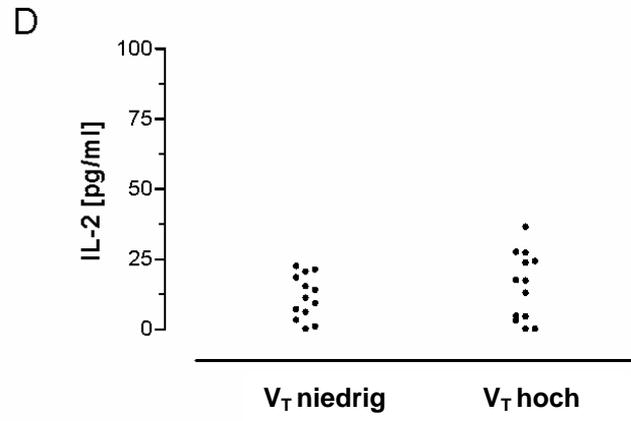
Nach 6 Stunden postoperativer Beatmung wurden die Mediatorenkonzentrationen aus einer bronchoalveolären Lavage (BAL) mit 20 ml steriler isotonischer Kochsalzlösung bestimmt. In den Ergebnissen dieser Analysen wurden signifikante Unterschiede der pulmonalen TNF- α -Konzentrationen zwischen Beatmungsgruppen deutlich. Die TNF- α -Spiegel in der BAL der hohen V_T -Gruppe waren dabei höher als die in der niedrigen V_T -Gruppe (50 ± 111 pg/ml versus 1 ± 7 pg/ml, $p < 0,01$).

Für die pulmonalen Il-6-Konzentrationen zeigte sich ebenso eine Tendenz zu höheren Werten in der hohen V_T -Gruppe, die jedoch die statistisch geforderte Signifikanz nicht erreichte (987 ± 1942 pg/ml versus 128 ± 306 pg/ml, $p = 0,078$).

Bei den in der BAL gemessenen Konzentrationen von Il-8, Il-2, Il-4, Il-10, IFN- α und GM-CSF waren keine Unterschiede in Abhängigkeit vom Tidalvolumen zu finden.

Abbildung 6 Mediatorenkonzentrationen in der bronchoalveolären Lavage





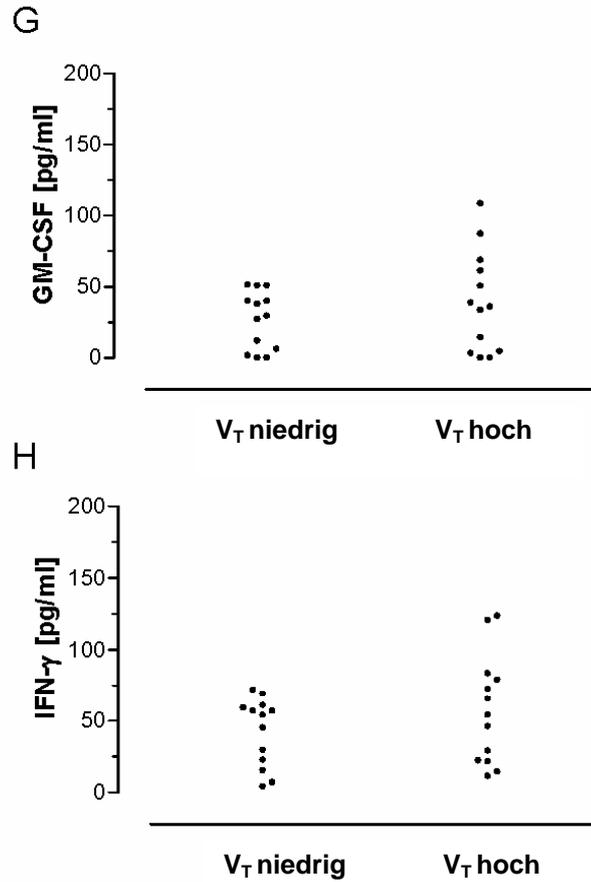


Abbildung 6 A-H. (A) TNF- α -, (B) IL-6-, (C) IL-8-, (D) IL-2-, (E) IL-4-, (F) IL-10-, (G) IFN- γ -, (H) GM-CSF-Konzentrationen in der broncho-alveolären Lavageflüssigkeit aller Patienten nach sechs Stunden Beatmung nach Herzchirurgie mit kardio-pulmonalem Bypass. V_Tniedrig/V_Thoch: niedrige/hohe Tidalvolumina-Beatmungsgruppen. Zu beachten ist die unterschiedliche Skalierung der Graphen.

** p=0,01 V_T hoch *versus* V_T niedrig.

3.7 Verlauf der TNF-Serumspiegel bei postoperativer Erhöhung

Eine Untergruppe von Patienten (n=18) hatte TNF- α -Serumspiegel > 0 pg/ml unmittelbar nach der Operation. Eine nachträgliche Analyse dieses Kollektivs zeigte einen schnelleren Abfall der TNF- α -Serumspiegel während sechsständiger Beatmung mit niedrigeren Tidalvolumina (niedrige V_T) ($p < 0,01$, Abbildung 7).

Abbildung 7 Verlauf der TNF-Serumspiegel bei postoperativer Erhöhung

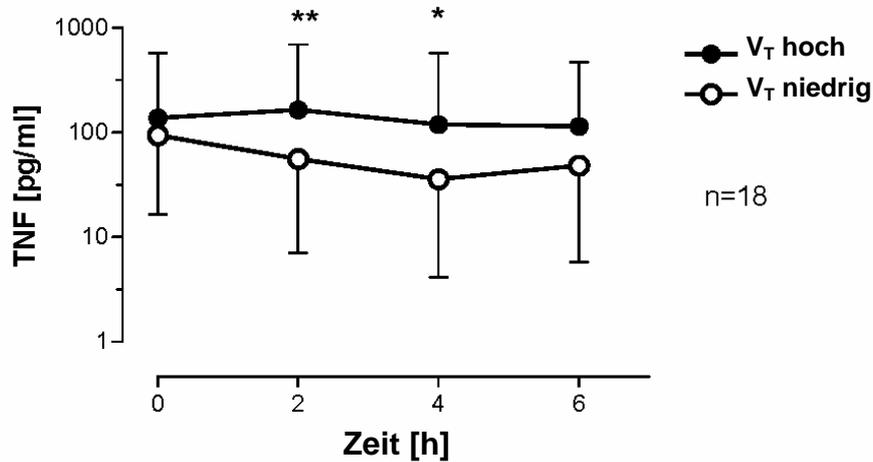


Abbildung 7. *Post hoc* Analyse des Plasma-TNF- α -Verlaufs (Mittelwerte \pm Standardabweichung) während der ersten sechs Stunden Beatmung nach Herzchirurgie mit kardio-pulmonalem Bypass in einer Untergruppe von 18 Patienten mit Plasma-TNF- α -Spiegeln > 0 pg/ml bei Aufnahme auf der Intensivstation. V_T niedrig/ V_T hoch: Beatmungsgruppe mit niedrigen/hohen Tidalvolumina. Die Unterschiede zwischen den Beatmungsgruppen waren signifikant mit $p < 0,01$.

* $p < 0,05$ versus V_T niedrig

** $p < 0,01$ versus V_T niedrig

3.8 Beatmungs- und Intensivbehandlungsdauer

Die postoperative Beatmungsdauer war nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen (Tabelle 4, $p=0,21$). Die Patienten des Studienkollektivs konnten nach Beatmungsdauern, die der sonstigen klinischen Routinebehandlung entsprachen, problemlos extubiert werden.

Bezüglich der Intensivbehandlungsdauer gab es tendenzielle Unterschiede zwischen den Gruppen. Diese war kürzer in der hohen V_T -Gruppe im Vergleich mit der niedrigen V_T -Gruppe (Tabelle 4, $p=0,055$).

Zwischen den BAL- oder Serum-Mediatorenspiegeln nach 6 Stunden und der Beatmungsstrategie, -dauer und Intensivbehandlungsdauer wurden keine statistisch signifikanten Korrelationen, außer zwischen Il-8 und Beatmungsdauer ($r=0,32$, $p<0,05$) beobachtet.

Unter den untersuchten Mediatorenkonzentrationen waren lediglich die in der BAL gemessenen, pulmonalen TNF- α -Spiegel signifikant von der Beatmungsstrategie beeinflusst worden. In einer Untergruppe von 5 Patienten mit erhöhten pulmonalen TNF- α -Spiegeln >100 pg/ml waren die Beatmungsdauer ($13,4 \pm 4,3$ h) und die Intensivbehandlungsdauer ($1,4 \pm 0,9$ Tage) nicht signifikant erhöht im Vergleich zu den Mittelwerten der jeweiligen Gruppen, sodass dieser Parameter nicht signifikant mit dem klinischen postoperativen Verlauf korrelierte.

4. Diskussion

4.1 Maschinelle Beatmung

4.1.1 Indikationen

Maschinelle Beatmung wird bei wachen und narkotisierten Patienten angewendet, um eine adäquate Oxygenierung und Ventilation bei respiratorischer Insuffizienz zu gewährleisten. Diese kann zum einen als partielle respiratorische Insuffizienz durch eine Oxygenierungsstörung bedingt sein. Zum anderen kann sie als globale respiratorische Insuffizienz durch eine Ventilationsstörung mit konsekutiver Oxygenierungsstörung auftreten. Beide Fälle können eine maschinelle Beatmung, sei sie invasiv mit Intubation oder nicht-invasiv mit Atemmaske oder –helm, indizieren.

Eine weitere Indikation zur Beatmung besteht in der Entlastung kritisch Kranker von der Atemarbeit. Diese wird beispielsweise bei Patienten in der Sepsis, in massiven Schockzuständen mit Organversagen oder in komatösen Zuständen, hier auch zur Atemwegssicherung, gestellt.

4.1.2 Überdruckbeatmung

Beatmungsgeräte können die Atmung der Patienten komplett kontrolliert ersetzen oder ihre Spontanatmung assistiert unterstützen. Dabei wird über eine positive Druckdifferenz ein Atemzugvolumen in die Lungen appliziert. Nach Beendigung dieser Inspiration erfolgt die Expiration bei Druckabfall passiv durch Umkehr der Druckdifferenz und Rückstellkräfte des Lungengewebes. Dieser Druckabfall muss nicht auf ein Nullniveau stattfinden, sondern ein positiver endexpiratorischer Druck kann auf den Atemwegen gehalten werden, um ein Kollabieren kleiner und kleinster Atemwegsstrukturen während der Expiration zu verhindern.

Parameter die eine Beatmungsform bestimmen sind Atemwegsdrücke, Atemgasflüsse, Tidalvolumina und Beatmungsfrequenzen, beziehungsweise Zeiten aus denen sich der Beatmungszyklus zusammensetzt.

Soll die Atemfunktion komplett, durch das Beatmungsgerät kontrolliert, ersetzt werden, ist zur Suppression der Atemarbeit des Patienten eine Analgosedierung, gegebenenfalls auch eine Muskelrelaxierung sinnvoll.

Findet eine Kombination aus Spontanatmung des Patienten und maschineller Beatmung statt, ist lediglich eine stressfreie Beatmungstoleranz, gegebenenfalls medikamentös erzielt, erstrebenswert.

4.2 Schädliche Wirkungen maschineller Beatmung

4.2.1 Beatmungsinduzierte Lungenschäden

Neben den oben geschilderten, oftmals notwendigen und lebensrettenden Effekten maschineller Beatmung, sind bereits früh nach ihrer Einführung in die klinische Praxis, schädigende Auswirkungen auf die Lungen beatmeter Patienten diskutiert worden. Diese wurden als beatmungsinduzierte Lungenschädigungen (ventilator induced lung injury – VILI) bezeichnet (Dreyfuss et al., 1998), deren differenzierter Nachweis allerdings nur an Tiermodellen geführt werden konnte.

4.2.2 Barotrauma

In den Studien der frühen siebziger Jahre (Macklin et al., 1944) wurde zunächst das Barotrauma als beatmungsinduzierter Schaden beschrieben. Als Ursache wurde hoher Atemwegsdruck, der zu Einrissen des Atemwegsepithels mit konsekutivem Austritt von Luft aus den Atemwegen ins Gewebe führt, gesehen. Klinische Manifestationen des Barotraumas sind Pneumothorax und Mediastinal- oder Hautemphysem.

4.2.3 Ödeme und Gewebeschäden

In den folgenden Jahren wurden in zahlreichen tierexperimentellen Studien beatmungsinduzierte Lungenschäden beobachtet, die sich vom oben angeführten klassischen Barotrauma (Macklin et al., 1944) unterschieden. Zum einen handelte es sich um Störungen des Flüssigkeitsgleichgewichtes der Lungen durch maschinelle Beatmung, die sowohl durch Erhöhung der epithelialen, als auch der endothelialen Permeabilität hervorgerufen wurden. Zum anderen kam es zu schweren unspezifischen Lungengewebezerstörungen (Dreyfuss et al., 1985; Dreyfuss et al., 1992 b; Dreyfuss et al., 1988), die sich nicht wesentlich vom diffusen Alveolarschaden, den man beim akuten Lungenversagen (ARDS) des Menschen (Bachofen et al., 1982) oder den auf andere Weise tierexperimentell induzierten akuten Lungenschädigungen (Cottrell et al., 1967; Hurley, 1982; Teplitz et al., 1979) findet, unterschieden.

Dadurch, dass VILI als rein durch Beatmung induzierte Schädigung makroskopisch und mikroskopisch nicht von den genannten Entitäten zu unterscheiden ist, gibt es keinen definitiven Nachweis von VILI beim Menschen, sondern nur im Tiermodell. Dennoch wurden die Ursachen und Mechanismen die zu VILI führen als klinisch relevant angesehen und in den folgenden Jahrzehnten weiterhin an Tiermodellen und Zellkulturen untersucht.

Bei Beatmung mit hohen Atemwegspitzendrücken kam es im Tiermodell schon nach wenigen Minuten zu interstitiellen und in der Folge auch zu alveolären Ödemen (Dreyfuss et al., 1985; Dreyfuss et al., 1992 b; Webb et al., 1974). Deren Ausprägung war abhängig von der Höhe des Beatmungsdruckes und des daraus resultierenden Tidalvolumens, sowie der Dauer der Beatmung und der Größe der Tierspezies. Bei Kleintieren können nach kürzeren Beatmungszeiten schon beatmungsinduzierte Ödeme festgestellt werden, die bei größeren Spezies hingegen erst nach längeren Beatmungszeiten auftreten. Ein höherer Beatmungsdruck beschleunigte dessen Ausprägung, sofern er mit einem höheren Tidalvolumen verbunden war (vergleiche 4.2.6).

4.2.4 Gesteigerte Permeabilität

Für die Pathogenese der auftretenden Ödeme wurden sowohl hydrostatische als auch die Permeabilität betreffende Ursachen diskutiert. Parker et al. (1990) maßen kapilläre Filtrationskoeffizienten und transmurale mikrovaskuläre Drücke, um eine hydrostatische Genese der Ödeme zu untersuchen. Es zeigte sich in diesen Studien, dass durch hohe Beatmungsdrücke der transmurale Druck des gesamten pulmonalen Gefäßnetz nicht wesentlich erhöht wurde (Carlton et al., 1990; Parker et al., 1990) und so nicht für die beatmungsinduzierten Ödeme im beobachteten Ausmaß verantwortlich gemacht werden kann. Lediglich bei der Beatmung von sehr heterogenen Lungen könnten ausgeprägtere regionale Anstiege des transmuralen Druckes auftreten (Mead et al., 1970).

Was eine Genese der Ödeme durch gesteigerte Permeabilität betrifft, konnten sowohl auf epithelialer („stretched pore phenomenon“) (Fishman et al., 1979; Shirley et al., 1957) als auch auf endothelialer („capillary stress failure“) (West et al., 1991) Seite der alveolokapillären Membran beatmungsinduzierte Schädigungen nachgewiesen werden. Bei Anwendung hoher Beatmungsdrücke, die zum Anstieg des Lungenvolumens bis zur Überdehnung der Alveolen führten, kam es zu einer Erhöhung der Porengröße (Cooper

et al., 1987; Fishman et al., 1979; Ludwigs et al., 1996; Marks et al., 1985; Nolop et al., 1986; O'Brodivich et al., 1986; Shirley et al., 1957) des Alveolarepithels mit konsekutiv erhöhter Permeabilität bis hin zu großen Leckagen, die für Albumin durchlässig waren. Nach Beendigung der Beatmung blieb die Permeabilitätssteigerung bestehen, was für eine irreversible Schädigung des Alveolarepithels sprach.

Wirkten die hohen Beatmungsdrücke auf kleinere Lungenareale begrenzt, resultierten daraus eine größere Überdehnung und Permeabilitätssteigerung als auf die gesamte Lunge durch gleiche Drücke (Egan et al., 1982). Besondere Relevanz erlangt diese Tatsache bei vorgeschädigten Lungen, deren belüftetes Volumen durch chronisch restriktive Lungenerkrankungen (Lungenfibrosen) oder akute Lungenerkrankungen (ARDS) reduziert ist (baby-lung).

An isolierten Lungen fanden Parker et al. (1984) erhöhte kapilläre Filtrationskoeffizienten bei Beatmungsdrücken über 30 cm H₂O, die nach Senken des Beatmungsdruckes mit einer erhöhten Permeabilität des Endothels fortbestanden. Auch im Modell an intakten Ratten konnten Dreyfuss et al. eine mikrovaskuläre Permeabilitätserhöhung durch Messung erhöhten extravaskulären Lungenwassers und erhöhten trockenen Lungengewichtes, das bei hydrostatischen Ödemen nicht zu finden ist (Julien et al., 1984), nachweisen. Diese Ergebnisse sprechen für eine schwere Schrankenstörung mit großen Kapillarleckagen, da sie eine ebenso hohe Proteinkonzentration in der Ödemflüssigkeit wie im Plasma indizieren (Julien et al., 1984). Bei präparierten Hunden, die sie mit Spitzendruck von 64 cm H₂O beatmeten, fanden Parker et al. (1990) so niedrige Reflektionskoeffizienten für das Gesamteiweiß, wie sie bei toxischen Lungenödemen (Rutili et al., 1982) zu finden sind. So sind als Ursache der beatmungsinduzierten Ödeme hauptsächlich Permeabilitätsstörungen der alveolokapillären Membran zu konstatieren.

4.2.5 Histologische Veränderungen

In der lichtmikroskopischen histologischen Untersuchung der Tierlungen (Webb et al., 1974) mit beatmungsinduzierten Ödemen konnte die Klassifizierung der Ödeme als proteinreiches Exsudat und somit die Abgrenzung zum hydrostatisch bedingten Transsudat durch eine zu beobachtende Eosinophilie unterstützt werden.

Bei Schweinen, die unmittelbar nach Beatmung mit hohen Beatmungsdrücken und hohen Tidalvolumina seziert wurden, zeigten sich schwerer diffuser Alveolarschaden,

hyaline Membranen, alveoäre Hämorrhagie und die Infiltration mit Neutrophilen, wie in frühen Stadien des menschlichen ARDS gesehen (Tsuno et al., 1991). Bei Kleintieren (Dreyfuss et al., 1985; Dreyfuss et al., 1988; Webb et al., 1974) entwickelten sich die Ödeme so schnell, dass nach dieser kurzen Beatmungszeit noch keine Inflammation und Infiltration mit Neutrophilen stattgefunden hatte, im Gegensatz zu größeren Tieren bei denen die Zeit bis zum Auftreten des Ödems für eine Migration der Neutrophilen in die Atemwege ausreichend lang war (Kawano et al., 1987; Tsuno et al., 1991).

Schweine, die eine Woche nach schädigender Beatmung erst getötet und obduziert wurden, wiesen Merkmale der späten Stadien des ARDS, wie kollabierte Alveolarräume und Proliferation von Fibroblasten und Typ-II-Alveolarepithelzellen auf (Tsuno et al., 1991).

In elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Tierlungen mit VILI konnten Schädigungen sowohl der epithelialen als auch der endothelialen Anteile der alveolokapillären Barriere bestätigt werden. Es wurden Endothelschäden, wie beim toxischen Lungenödem und beim ARDS, sowohl in Form von Abhebungen der Endothelzellen von der Basalmembran, die als intrakapilläre Blasen imponierten, als auch in Form von vereinzelt Brüchen des Endothels, die Kontakt von polymorphkernigen Neutrophilen zur Basalmembran zuließen, gesehen (Dreyfuss et al., 1985). Schäden auf der epithelialen Seite der alveolokapillären Membran traten im weiteren Verlauf zu den endothelialen Schäden hinzu. Es kam hierbei zu alveolären Ödemen und diffusen Alveolarschäden die sich ungleichmäßig verteilten. Im Gegensatz zu Unterbrechungen und teilweise kompletter Zerstörung von Typ-I-Alveolarzellen, blieben die Typ-II-Alveolarzellen intakt (Dreyfuss et al., 1985).

4.2.6 Volutrauma

Dreyfuss et al. differenzierten 1988 die Auswirkungen hoher Beatmungsdrücke und hoher Tidalvolumina, indem sie Ratten bei gleichen Beatmungsspitzenrücken mit hohen Tidalvolumina versus niedrigen Tidalvolumina durch externe Hemmung der thorakoabdominalen Exkursion beatmeten (Dreyfuss et al., 1988). Bei hohen Tidalvolumina resultierten sowohl Ödem als auch strukturelle Schädigungen wie oben beschrieben, die bei niedrigen Tidalvolumina ausblieben. Des Weiteren beatmeten sie Ratten mit hohen Tidalvolumina durch negative Beatmungsdrücke im Sinne einer eisernen Lunge (Dreyfuss et al., 1988). Auch hier entwickelte sich ein

beatmungsinduziertes Ödem. Vergleichbare Untersuchungen stellten Hernandez et al. (Hernandez et al., 1989) an Hasen an, die sie mit unterschiedlichen Spitzendrücken mit und ohne Volumenrestriktion beatmeten. Ohne Volumenrestriktion erhöhten sich bei Erhöhung der Spitzendrücke die kapillären Filtrationskoeffizienten. Dieser Effekt blieb auch hier bei restriktiv gleich gehaltenen Tidalvolumina aus. Carlton et al. beobachteten Gleichsinniges am pulmonalen Lymphfluss in Schafen gemessen (Carlton et al., 1990). Diesen Ergebnissen Rechnung tragend, wurde der Terminus des Barotraumas bezüglich des beatmungsinduzierten pulmonalen Ödems durch den Begriff des Volutraumas korrigiert (Dreyfuss et al., 1992 a ; Dreyfuss et al., 1992 b).

4.2.7 Positive endexpiratorische Atemwegsdrücke

Die Beatmung mit hohen positiven endexpiratorischen Atemwegsdrücken (PEEP) stand Mitte der siebziger Jahre im Vordergrund bei der Beatmung von Patienten mit ARDS (Kirby et al., 1975). In den Folgejahren wurde erkannt, dass mit hohen PEEP Risiken verbunden waren (Albert et al., 1985) und dass es selbst bei niedrigen PEEP zu Lungenüberdehnung kommen kann (Ranieri et al., 1991).

Die Effekte von PEEP bei der Beatmung wurden in einer Vielzahl von Tiermodellen akuter Lungenschädigungen untersucht. Die auftretenden pulmonalen Ödeme konnten alleine durch PEEP bei gleichem Tidalvolumen nicht vermindert, jedoch die Oxygenierung und Lungenmechanik verbessert werden (Hopewell et al., 1976).

Wurden bei der Beatmung mit PEEP das endtidale Lungenvolumen respektive die endtidalen Atemwegsspitzen drücke im Vergleich zur Beatmung ohne PEEP (ZEEP-zero end-expiratory pressure) konstant gehalten, verringerten sich dadurch die Tidalvolumina und der mittlere Atemwegsdruck erhöhte sich. Die Ödeme waren hierbei geringer ausgeprägt und diffuser Alveolarschaden wurde nicht beobachtet (Dreyfuss et al., 1988). Erhöhungen des mittleren Beatmungsdruckes durch größere Tidalvolumina führten im Gegensatz zur Erhöhung durch größeren PEEP schneller zu beatmungsinduzierten Ödemen an isolierten Kaninchenlungen, sodass anzunehmen ist, dass große zyklische Änderungen des Lungenvolumens zu deren Entstehung beitragen (Bshouty et al., 1988). Gleichsinniges beobachteten Corbridge et al. bei intakten Hunden mit Lungenschädigung, die sie mit hohem PEEP und niedrigem Tidalvolumen versus niedrigem PEEP und hohem Tidalvolumen bei gleichen endinspiratorischen Lungenvolumina beatmeten (Corbridge et al., 1990).

Für die Reduktion der pulmonalen Ödeme bei positiven endexpiratorischen Drücken wird auch ein durch PEEP gesenkter systemischer Blutdruck verantwortlich gemacht, der zu einem niedrigeren pulmonalkapillären Druck und konsekutiv niedrigeren Filtrationsdruck führt. Bei kompensatorischem Anheben des systemischen Blutdruckes durch Dopamin oder isolierten Lungen mit konstantem Perfusatfluss, resultierte Beatmung mit PEEP trotzdem in geringer ausgeprägten Ödemen, sodass dieser Effekt die Ödemreduktion nicht ausschließlich erklären kann, sondern die oben erwähnte Reduzierung der zyklischen Lungenvolumenänderung durch PEEP bei gleichem endinspiratorischen Lungenvolumen maßgeblichen Anteil daran haben muss.

4.2.8 Schäden durch hohe Lungenvolumina

Am bedeutendsten für die Entwicklung von beatmungsinduzierten Ödemen scheint jedoch eine Lungenüberdehnung, die durch hohes endinspiratorisches Lungenvolumen (Dreyfuss et al., 1992 a) verursacht wird, zu sein. Vor allem hohe Tidalvolumina werden hierfür verantwortlich gemacht. Doch die Überdehnung kann selbst durch niedrige Tidalvolumina bewirkt werden, wenn durch hohen PEEP die funktionelle Residualkapazität so gesteigert wird, dass es in der Summe zur Überschreitung eines kritischen Lungenvolumens mit konsekutiver Überdehnung der Alveolen kommt. So können durch PEEP, im Gegensatz zu den oben geschilderten Effekten, Ödeme auch gefördert werden. Dreyfuss und Saumon beatmeten Ratten mit niedrigen Tidalvolumina von 7 ml/kg. Bei der Applikation von 15 cm H₂O PEEP kam es dabei im Gegensatz zu 10 cm H₂O PEEP zu pulmonalen Ödemen. Verdoppelten sie das Tidalvolumen waren nur bei PEEP von 10 cm H₂O und nicht bei ZEEP Ödeme zu beobachten.

Grenzen für bezüglich VILI sichere Tidalvolumina und Beatmungsdrücke können nicht pauschal gezogen werden, da sie von Beatmungsdauer und Spezies, sowie interindividuellen Unterschieden bezüglich der pulmonalen Disposition (Lungenmechanik, -belüftung und -inflammation) abhängen.

4.2.9 Schäden durch niedrige Lungenvolumina

Außer den oben beschriebenen Lungenschädigungen durch Beatmung mit großen dynamischen und statischen Lungenvolumina, können auch durch zu niedrige Lungenvolumina während des Beatmungszyklus Schäden induziert werden. Es kann unter diesen zu zyklischem endexpiratorischen Kollabieren und inspiratorischem

Wiedereröffnen der terminalen Atemwege kommen. Hierdurch werden sowohl funktionelle, als auch histologische Schäden induziert. Dies ist besonders bei gestörter Surfactant-Funktion, die sich durch diesen Mechanismus noch weiter verschlechtert, der Fall. Zwischen permanent belüfteten, intermittierend belüfteten und permanent nicht belüfteten Lungenarealen können hierbei hohe Scherkräfte (Mead et al., 1970) auftreten. Des Weiteren treten regionale Überdehnungen, bei einem insgesamt durch Atelektasen verkleinerten Lungenvolumen, durch ungleichmäßige Verteilung der Ventilation auf belüftete und nicht belüftete Lungenareale auf. Diese Arten der Schädigungen werden auch als Atelektrauma bezeichnet. In Studien an vorgeschädigten Tierlungen mit beeinträchtigter Surfactant-Funktion konnten die terminalen Atemwege durch die Applikation eines PEEP oberhalb des unteren Wendepunktes auf deren sigmoidaler Druck-Volumen-Kurve (Benito et al., 1990; Falke et al., 1972; Lachmann, 1992; Matamis et al., 1984; Sugiura et al., 1994; Suter et al., 1975), stabilisiert und einem endexpiratorischen Alveolarkollaps entgegengewirkt werden. Günstige Effekte zeigten sich in der Verbesserung der Oxygenierung und Verminderung hyaliner Membranbildung, jedoch wurden die Mortalitätsraten nicht signifikant beeinflusst. Ebenfalls beeinflusst wurden die intraalveolären Konzentrationen inflammatorischer Mediatoren wie TNF- α und IL-1 β , die in der bronchoalveolären Lavage gemessen wurden. Ohne Applikation von PEEP waren diese deutlich höher als während Beatmung mit PEEP, bei der zyklisches Eröffnen und Kollabieren distaler Atemwege verhindert wurde.

4.2.10 Two-hit-Modell

In zahlreichen Tierstudien wurde gezeigt, dass vorgeschädigte Lungen besonders empfindlich gegenüber zusätzlichen, beatmungsinduzierten Schäden durch Überdehnung der Alveolen und zyklischer Beanspruchung sind. Hernandez et al. untersuchten an isolierten Kaninchenlungen die Auswirkung von niedrigdosierter Ölsäure induzierter Lungenschädigung und maschineller Beatmung mit Spitzendrücken von 25 cm H₂O per se und in Kombination, auf kapilläre Filtrationsdrücke und das Verhältnis des feuchten zum trockenen Lungengewicht (Hernandez et al., 1990). Als Ergebnis konstatierten sie, dass nach 15 Minuten nur die Kombination aus beidem, im Sinne eines two-hit Modells, signifikante Erhöhungen der gemessenen Größen brachte. Gleichsinniges zeigten sie an isolierten Kaninchenlungen, die nach

Surfactantinaktivierung und Beatmung mit Spitzendrücken von 30-45 cm H₂O schwere Lungenschäden aufwiesen, wohingegen die Noxen, isoliert appliziert, nur geringe Schäden bewirkten (Coker et al., 1992). Dreyfuss et al. stellten auch an intakten Rattenlungen fest, dass eine Vorschädigung mit α -Naphthyl-Schwefelharnstoff die beatmungsinduzierten Ödeme durch höhere Tidalvolumina, überproportional steigerte (Dreyfuss et al., 1995). Möglicherweise lässt sich dieser synergistische Effekt durch eine Reduzierung des belüfteten Lungenvolumens, das im Vergleich zu normal erhaltenem Lungenvolumen bei gleichem Tidalvolumen mehr überdehnt wird, erklären. Reduzierte belüftete Lungenvolumina können sowohl durch alveoläre Ödeme als auch durch Atelektasen bedingt sein. In beiden Fällen ist die Lunge dadurch anfälliger für Volutrauma bei Tidalvolumina, die ohne diese Vorschädigung als sicher gegenüber VILI erachtet werden können.

So wurden in zahlreichen Tiermodellen mit induzierten Lungenschäden oder stimulierten inflammatorischen Geschehen als erstes Ereignis (first hit) die Auswirkungen unterschiedlicher Beatmungsstrategien als zweites Ereignis (second hit) auf Mediatorenspiegel gezeigt (Argiras et al., 1987; Carlton et al., 1990; Dreyfuss et al., 1988; Tsuno et al., 1990).

Klinische Relevanz hat dieses Two-hit-Modell bei der Therapie des ARDS. Konventionelle Beatmungsstrategien können in durch z.B. Pneumonie oder akutes Lungenversagen akut vorgeschädigten Lungen (first hit) zu einer weiteren Verstärkung der Lungenschädigung führen („second hit“) erweisen. Diese beatmungsassoziierte Lungenschädigung („ventilator associated lung injury, VALI) kann den Krankheitsverlauf ungünstig in Richtung eines Multiorganversagens (MODS) (4.4.6) verschlechtern..

4.2.11 Minimierung der zyklischen Volumen- und Druckschwankungen

Diese Erkenntnisse führten zu Versuchen die Volumen- und Druck-Schwankungen während des Beatmungszyklus zu minimieren, indem Hochfrequenzoszillation oder apnoeische Oxygenierung mittels kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (CPAP) in Verbindung mit extrakorporaler CO₂-Elimination oder extrakorporaler Membranoxygenierung angewendet wurden. Im Vergleich zu konventioneller Beatmung konnten hierdurch die Mortalitätsraten und das Auftreten hyaliner Membranen bei Schafen mit unreifen Lungen gesenkt werden (Pesenti et al., 1982). Gleichsinniges konnte auch an Kaninchen mit induziertem Lungenversagen durch Lavage gezeigt

werden (Dorrington et al., 1989). Die Vorteile der Hochfrequenzoszillation gegenüber konventioneller Beatmung wurden hauptsächlich an Tiermodellen mit induziertem Surfactanmangel oder unreifen Tierlungen gezeigt. Voraussetzung für die günstigen Effekte waren jedoch eine initiale suffiziente Rekrutierung von belüftetem Lungenvolumen und dessen Erhalt während der Beatmung (Carlton et al., 1990; Froese et al., 1987; Hamilton et al., 1983; Mc Culloch et al., 1988; Meredith et al., 1989; Solimano et al., 1985; Sugiura et al., 1994).

4.2.12 Ventilation inhomogener Lungen

Bei der Beatmung vorgeschädigter Lungen, die inhomogene Eigenschaften bezüglich der Lungenmechanik aufweisen, kommt es zu verschiedenen Wechselwirkungen zwischen während des Beatmungszyklus belüfteten und nicht belüfteten Arealen. Hierbei treten durch nicht einheitliche Dehnung des Lungengewebes regional Zugkräfte auf, die entgegen des transpulmonalen Druckes wirken. Es kommt so zu Überbeanspruchung des Lungengewebes und den interstitiellen Gefäßen mit zusätzlicher Flüssigkeitsfiltration.

Bei niedrigem endexpiratorischen Lungenvolumen kommt es in minderbelüfteten Lungenarealen zur Surfactant-Inaktivierung bei Alveolarkollaps. Die hierdurch erhöhte alveoläre Oberflächenspannung führt zur weiteren Verstärkung der Ventilationsinhomogenität mit regionaler Überdehnung und zur Steigerung der Permeabilität alveolärer Gefäße.

Eine Möglichkeit mechanisch bedingter Ventilationsinhomogenität entgegen zu wirken ist die Beatmung in Bauchlage, die in unterschiedlichen Studien an lungengeschädigten Hunden für eine gleichmäßigere Ventilationsverteilung sorgte und konsekutiv mit geringeren beatmungsinduzierten Schäden einherging.

4.2.13 Beteiligung des zellulären Immunsystems an VILI

Die oben beschriebenen Zellschädigungen bis hin zu Unterbrechungen des Endothels führen durch so ermöglichten Kontakt polymorphkerniger Zellen mit der Basalmembran und daraus folgender Aktivierung, zur Beteiligung des zellulären Immunsystems an beatmungsinduzierten Lungenschädigungen. Bei größeren Tierspezies, bei denen sich die Entwicklung von VILI über mehrere Stunden erstreckte, fand in dieser Zeit eine Infiltration der Alveolen und des Interstitiums durch inflammatorische Zellen statt.

Alveoläre Makrophagen- und Neutrophilen-, sowie Interstitielle Lymphozyten-Infiltration (Tsuno et al., 1991; Woo et al., 1972) wurden in mehreren Studien gefunden. Kawano et al. fanden bei Neutrophilen depletierten Kaninchen besseren Gasaustausch, nur geringe Albuminleckage und weniger hyaline Membranen als bei Kaninchen mit Neutrophilen, die schwere Hypoxämie, deutliche Albuminleakagen und ausgedehnte hyaline Membranen nach 4 Stunden Beatmung aufwiesen, sodass anzunehmen ist, dass die beschriebenen Schäden durch Neutrophile vermittelt werden. Die pulmonale Infiltration mit neutrophilen Granulozyten konnte in verschiedenen Studien (Imai et al., 1994; Matsuoka et al., 1994; Sugiura et al., 1994; Woo et al., 1972) durch HFO im Vergleich mit konventioneller Beatmung reduziert werden.

4.2.14 Beteiligung des humoralen Immunsystems an VILI

Auch die Beteiligung humoraler Komponenten des Immunsystems an der Entstehung von VILI wurde in zahlreichen Studien untersucht. So konnten Tremblay et al. (1997) nach Beatmung mit hohen Tidalvolumina ohne PEEP erhöhte Konzentrationen von TNF- α , IL-1 β , IL-6 und MIP-2 in der bronchoalveolären Lavage isolierter Rattenlungen messen. In vitro konnten Hubmayr et al. (1997) an A549 Zellen, einer humanen Typ II Alveolarzelllinie, dehnungsabhängige IL-8 Freisetzung nachweisen. Selbst auf Transkriptionsebene konnten an Lungengewebeproben Produkte wie c-fos mRNA als Marker einer der frühesten Antworten des Zellkerns auf Dehnung nachgewiesen werden. Takata et al. zeigten an Surfactant-depletierten Kaninchen schädigende Effekte von Beatmung mit hohen Tidalvolumina auf Transkriptionsebene anhand erhöhter intrazellulärer TNF- α -mRNA-Konzentrationen, die durch HFO reduziert werden konnten (Takata et al., 1997).

4.2.15 Dekompartimentalisierung

Zusätzlich zu erhöhten pulmonalen Zytokinkonzentrationen konnten von Bethmann et al. (1996, 1998) an isolierten beatmeten und perfundierten Mäuselungen eine TNF- α und IL-6 Freisetzung ins Perfusat durch Beatmung mit hohen Tidalvolumina durch negative Beatmungsdrücke nachweisen. Eine solche Dekompartimentalisierung, wie sie auch bei anderen Arten der Lungenschädigung geschildert wird (Tutor et al., 1994), spielt möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung von Multiorganversagen im Verlauf eines akuten Lungenversagens (ARDS) beim Menschen (Bone et al., 1992 a). An

infizierten Lungen konnten Nahum et al. (1992) ebenso eine Dekompartimentalisierung mit konsekutiver Bakteriämie durch Überdehnung und zyklisches Kollabieren von Alveolen nachweisen.

4.2.16 Aktivierung intrazellulärer Botenstoffe

Die geschilderten Effekte der mechanischen Beanspruchung der Lunge durch Beatmung mit hohen Tidalvolumina werden nicht nur rein physikalisch vermittelt, sondern auch biochemisch durch Aktivierung von Botenstoffen, die eine intrazelluläre Signaltransduktion bewirken. An fetalen Lungenzellen (Liu et al., 1996) und Endothelzellen (Rosales et al., 1992) wurden eine Reihe sogenannter second messenger identifiziert, die sich auf mechanische Dehnung reagibel zeigen. Beispiele hierfür sind aktivierte Tyrosinkinase, aktivierte Phospholipase C_γ, zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) oder Proteinkinase A.

Des Weiteren werden auto- und parakrinen Botenstoffe wie Stickstoffmonoxid (NO) (Carlin et al., 1997; Davies et al., 1997; Stromberg et al., 1997), atrialer natriuretischer Faktor (ANF) (Andrivet et al., 1988; Mukaddam-Daher et al., 1996; Perreault et al., 1995) und brain natriuretic peptide (BNP) (Swift et al., 1996) eine durch zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) vermittelte Beteiligung an der Entstehung von VILI zugesprochen.

4.2.17 Zusammenfassung beatmungsinduzierter Lungenschäden

Zusammenfassend lassen sich als schädigende Faktoren maschineller Beatmung hohe statische und dynamische Lungenvolumina, die eine Überdehnung der Alveolen bewirken (Volutrauma) und niedrige endexpiratorische Lungenvolumina, die zyklisches Kollabieren und Wiedereröffnen von Alveolen mit dem Auftreten hoher Scherkräfte und Surfactan-Inaktivierung zur Folge haben (Atelektrauma), konstatieren.

Folgen schädigender Beatmung sind sowohl physikalischer Natur, wie direkte Gewebeschäden und gesteigerte alveolokapilläre Permeabilität mit konsekutiven Ödemen, als auch inflammatorischer Natur durch Stimulierung des Immunsystems zu inflammatorischen Reaktionen, die die Lunge zusätzlich schädigen können (Biotrauma) (Tremblay et al., 1998).

4.3 VALI (Beatmungsassoziierte Lungenschäden)

4.3.1 Schwierigkeiten beim Nachweis von VALI

Beatmungsinduzierte Lungenschäden wie sie im vorangegangenen Kapitel beschrieben wurden, konnten an Menschen nicht definitiv nachgewiesen werden, wenngleich ihr Pathomechanismus auch bei der Beatmung von Menschen als relevant erachtet wird und oben beschriebene Schäden bei beatmeten Menschen gesehen werden. Die fehlende Evidenz bezüglich der Ursächlichkeit von Beatmung für die zu beobachtenden Schäden, wird sowohl durch Interferenz von bestehender Krankheit und Therapie, als auch durch ethisch bedingte Restriktion in der Anwendung als schädlich erachteter Interventionen in Studien an Menschen, bedingt.

4.3.2 Differenzierung von VALI und anderen Lungenschäden

Wie oben beschrieben sind die beatmungsinduzierten Schäden nicht definitiv von andersartig induzierten Lungenschädigungen oder Krankheitsbildern wie pulmonal oder extrapulmonal bedingtem ARDS (Gattinoni et al., 1998) zu unterscheiden. Die Differenzierung zwischen krankheitsbedingten und beatmungsinduzierten Lungenschäden ist weder klinisch oder radiologisch noch post mortem makro- oder mikroskopisch möglich.

4.3.3 Definition von VALI

Da diese, dem ARDS ähnelnden, pulmonalen Veränderungen bei beatmeten Patienten auftreten, werden sie nach der Konsensus-Konferenz von 1998 (International Consensus Conference in Intensive Care Medicine, 1999) als beatmungsassoziierte Lungenschäden (VALI – ventilator-associated lung injury) nominiert und von den in Tiermodellen nachgewiesenen beatmungsinduzierten Lungenschäden (VILI – ventilator induced lung injury) abgegrenzt.

4.3.4 Prädisposition als Voraussetzung für VALI

Im Gegensatz zu den tierexperimentellen Studien konnte an Menschen bislang kein Nachweis einer direkt durch maschinelle Beatmung per se verursachten akuten Lungenschädigung im Sinne von VILI erbracht, sondern nur die Verstärkung einer im Rahmen akuter Lungenschädigung (ALI) (Bernard et al., 1994) oder akuten Lungenversagens (ARDS) (Bernard et al., 1994) vorbestehenden Funktionsstörung,

morphologischen Schädigung oder schweren Entzündungsreaktion der Lunge durch Beatmung gezeigt werden. Bei der Spezies Mensch scheint also eine Verkettung schädigender Ereignisse wie beim oben beschriebenen two-hit-Modell Voraussetzung für das Auftreten von Lungenschäden durch Beatmung zu sein. In diesem Sinne gibt es verschiedene Prädispositionen, die als first-hit gesehen, Ausgangssituationen darstellen, die Lungen empfänglich für Schädigung durch maschinelle Beatmung machen. Als solche führte die Konsensus-Konferenz bezüglich VALI „vorbestehenden Lungenschaden, Inflammation, hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration, Besonderheiten bezüglich des Blutflusses und die lokale Produktion, sowie die systemische Freisetzung inflammatorischer Mediatoren“ an (International Consensus Conference in Intensive Care Medicine, 1999).

4.3.5 ARDS als Prädisposition für VALI

Patienten mit ARDS bieten eine den tierexperimentell untersuchten Modellen entsprechende Prädisposition bezüglich Lungenmechanik und Inflammation. Sie weisen ein, auch als „baby lung“ bezeichnetes, deutlich reduziertes belüftetes Lungenvolumen auf, das durch konventionell gebräuchliche Tidalvolumina, besonders bei inhomogen verteilter Ventilation, überdehnt wird. In Druck-Volumen-Beziehung gleichen sie ebenso den lungenmechanischen Eigenschaften der Tiermodelle mit sigmoidalem Verlauf der Kurve und sind somit gleichfalls anfällig für zyklischen Alveolarkollaps und Alveolarüberdehnung unterhalb respektive oberhalb der beiden Wendepunkte. Sie stellen so das Pendant zu den bezüglich VILI untersuchten Tiermodellen dar und dienen als Beispiel für Patienten, die potentiell VALI entwickeln.

An Patienten mit gesunden Lungen ohne klinisch und laborparametrisch festzustellendes inflammatorisches Geschehen, untersuchte unsere Arbeitsgruppe die Auswirkung unterschiedlicher Tidalvolumina mit und ohne PEEP auf die plasmatischen Mediatorenspiegel nach einer Stunde maschineller Beatmung. In dieser Studie zeigten sich keine Unterschiede in den Zytokinplasmaspiegeln der Beatmungsgruppen (Wrigge et al., 2000). Es spiegelten sich also nicht die Ergebnisse wider, die in anderen Untersuchungen (Parsons et al., 2005; Ranieri et al., 1999 a; Stüber et al., 2002; The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000) bei Patienten mit vorgeschädigten Lungen oder aktiviertem inflammatorischem Geschehen gefunden hatten. Die Schlüsse

der Konsensus-Konferenz, dass das Auftreten von VALI einer Prädisposition bedarf, werden durch unsere Ergebnisse unterstützt.

4.3.6 Verbesserung des Verlaufes von ARDS durch protektive Beatmungsstrategien

Von großer Bedeutung ist VALI für Intensivmediziner insofern, als es bei den durch Lungenschädigung gekennzeichneten ARDS und ALI als zweites schädigendes Ereignis (two-hit-Modell) (Slutsky et al., 1998) zu einem Verlauf mit Multiorganversagen und damit verbundener hoher Mortalität führen kann.

Als Pathomechanismen für VALI werden die für VILI verantwortlichen Auswirkungen der oben beschriebenen schädigenden Beatmungsmuster angesehen. Bestätigung dieser Annahme zeigt sich im verbesserten Verlauf von ARDS an Patienten, durch die in Tierstudien als protektiv bezüglich VILI erwiesenen Beatmungsstrategien.

Die in Studien an ARDS-Patienten durch protektive Beatmungsstrategien gesenkte Mortalität (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000; Amato et al., 1998), reduzierte Anzahl von Entzündungszellen in der bronchoalveolären Lavage in Verbindung mit niedrigeren bronchoalveolären und systemischen Konzentrationen inflammatorischer Mediatoren (Ranieri et al., 1999 a), sowie damit korrelierend geringerer Ausprägung von Multiorganversagen (Ranieri et al., 2000), sind indirekter Nachweis von VALI und dessen klinischer Relevanz.

Da VALI nicht direkt am Patienten nachgewiesen werden kann, bleibt es als Ausschlussdiagnose bei einer klinischen Verschlechterung der Lungenmechanik und des Gasaustausches, die nicht durch Progression des ARDS bezüglich seiner zugrundeliegenden Ursache, pulmonalen oder extrapulmonalen Infektionen, Flüssigkeitsüberladung oder Absorptionsatelektasen erklärt werden kann (International Consensus Conference in Intensive Care Medicine, 1999).

Unterschiede zwischen VILI und VALI liegen zum einen im zeitlichen Verlauf, der sich bei ARDS-Patienten, im Gegensatz zu den rapiden Verläufen in den Tiermodellen, protrahiert gestaltet. Zum anderen weisen die Patienten vorbestehende Lungenerkrankungen und Komorbiditäten im Gegensatz zu den an gesunden Tieren induzierten Schäden auf.

4.4 Vom ARDS zum Multiorganversagen

4.4.1 Initiierung durch die Aktivierung von Alveolarmakrophagen

Der Verlauf von ARDS ist außer Beeinträchtigungen der Lungenmechanik und des Gasaustausches durch seine inflammatorische Komponente, die maßgeblich für seine Genese verantwortlich ist, gekennzeichnet. Die Entstehung des Krankheitsbildes wird beispielsweise durch Infektionen, Traumata, Ischämie-Reperfusionsschäden, oder Autoimmunerkrankungen, die zur Aktivierung immunkompetenter, im Alveolarraum residenter Alveolarmakrophagen führen, initiiert. Diese stellen einen Teil des retikuloendothelialen Systems dar und besitzen außer ihrer Fähigkeit zur Expression membranständiger Rezeptoren und zur Phagozytose die Potenz, ein breites Spektrum an Mediatoren zu synthetisieren und zu sezernieren.

Unter den Mediatoren der komplexen inflammatorischen Reaktion finden sich neben Sauerstoffradikalen, NO, platelet activating factor (PAF), Proteasen, Arachidonsäuremetaboliten, Adhäsionsmolekülen, Endotoxin, dem Endothel durch Aktivierung von Kernfaktor κB (nuclear factor κB - NF- κB : Regulator der Genexpression an der Inflammation beteiligter Proteine) und zellulärem Immunsystem, verschiedene Polypeptide des Komplement- und Gerinnungs-Fibrinolyse-Systems, sowie pro- und antiinflammatorisch wirkende Zytokine (Laffey et al., 2002), die im Rahmen akuter pulmonaler Inflammation von großem diagnostischen Interesse in deren Verlauf sind. Zytokine sind Signalproteine oder Signalpolypeptide, die auf auto-, para-, und endokrinen Wege durch Bindung an spezifische membranständige Rezeptoren, welche an Signaltransduktions-Proteine gekoppelt sind, ihre Wirkung an Zellen des Immunsystems entfalten und somit ein komplexes Netzwerk aus zellulären und humoralen Bestandteilen an der inflammatorischen Reaktion beteiligen. Die Effekte der Botenstoffe sind zum einen durch sich überschneidende Wirkungen verschiedener Zytokine redundant. Zum anderen weisen einzelne Zytokine pleiotrope Wirkungen, das heißt verschiedene Wirkungen an unterschiedlichen Zielzellen, auf.

4.4.2 Beginn der inflammatorischen Kaskade

Im Rahmen von ARDS finden sich am Beginn der inflammatorischen Prozesses, die von den stimulierten Alveolarmakrophagen sezernierten „early response cytokines“ TNF- α und IL-1 β , die eine Produktion weiterer Zytokine und Chemokine durch Makrophagen

und andere immunkompetente Zellen induzieren (Geiser et al., 1999). Dies zeigen die in der Frühphase des ARDS erhöhten Konzentrationen dieser Zytokine in der bronchoalveolären Lavage (BAL) (Hyers et al., 1991; Pugin et al., 1996).

Chemokine sind Botenstoffe die Zellen zum Ort der Inflammation rekrutieren. Wichtigste Vertreter beim ARDS sind das α -Chemokin Il-8, das neutrophile Granulozyten aktiviert und die β -Chemokine monocyte chemoattractant protein (MCP) und macrophage inflammatory protein (MIP), die auf Monozyten und Lymphozyten, sowie auf eosinophile und basophile Granulozyten wirken. Il-8 wies in der BAL von ARDS-Patienten ebenso eine erhöhte Konzentration auf, die mit einer Schädigung der Alveolarschranke und erhöhter intraalveolärer Akkumulation von Neutrophilen korrelierte (Miller et al., 1992).

4.4.3 Infiltration des Alveolarraums durch neutrophile Granulozyten

Neutrophile werden außer durch Il-8 auch durch die GRO Peptide (GRO- α , - β , - γ) (Geiser et al., 1993), neutrophil-activating-peptide (NAP-2) und epithelial-neutrophil-activating-protein (ENA-78) (Walz et al., 1991) aktiviert. Außer den chemotaktischen Faktoren sind Moleküle, die eine transkapilläre Migration der Neutrophilen aus der Blutbahn in den Alveolarraum bewirken, an deren Rekrutierung beteiligt. Hierzu gehören Selektine (wie E-Selektin) und Adhäsionsmoleküle (wie intracellularadhesion-molecule ICAM-1), deren Expression auf dem Gefäßendothel der Lungenstrombahn durch Il-1 β und TNF- α stimuliert wird. Die Selektine bewirken ein sogenanntes „rolling“ der Leukozyten über das Endothel. Adhäsionsmoleküle binden sie daraufhin fest und ermöglichen ihre transkapilläre Migration entlang eines chemotaktischen Gradienten von der Blutbahn in den Alveolarraum. Die Akkumulation dieser eingewanderten neutrophilen Granulozyten prägt das histopathologische Bild und die weitere Pathogenese des ARDS. Durch ihre Sekretion von Proteasen und Sauerstoffmetaboliten schädigen sie durch einen prolongierten „oxidativen burst“ sowohl das Kapillarendothel als auch das Alveolarepithel und führen so zur Zerstörung der Alveolokapilären-Schrankenfunktion, wodurch es zu Permeabilitätsödemem (siehe 4.2.4) kommt. Durch Kontakt mit der durch Kapillarschäden freigelegten Basalmembran werden weitere polymorphkernige neutrophile Granulozyten aktiviert und rekrutiert, sodass sich die Neutrophilen-Infiltration weiter verstärkt. So wird also das inflammatorische Geschehen im Rahmen des ARDS, welches durch Alveolarmakrophagen initiiert wird, im weiteren

Verlauf durch neutrophile Granulozyten vermittelt und durch das Zusammenspiel verschiedener Mediatoren reguliert.

4.4.4 Interaktion von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen

Die initial durch Alveolarmakrophagen in der Frühphase der inflammatorischen Antwort sezernierten Zytokine (early response cytokines) bewirken zunächst eine massive proinflammatorische Stimulation der Immunabwehr (host defense). Um einem Überschießen dieser Reaktion vorzubeugen, kommt es zur Sekretion antiinflammatorischer Zytokine (Il-10, Il-13) und Zytokin-Inhibitoren (lösliche TNF- α - und Il-1-Rezeptoren, Il-1-Rezeptor-Antagonisten), die den oben genannten Zytokinen und ihrer weiteren Sekretion entgegenwirken. Il-10 und Il-13 inhibieren beispielsweise die Produktion von Il-1 β , TNF- α , und Il-6. Des Weiteren erhöht Il-13 die Produktion des antiinflammatorisch wirkenden Il-1-Inhibitors Il-1-Rezeptor-Antagonist. Einige Autoren sprechen bei dieser, der initialen inflammatorischen Antwort entgegensteuernden Reaktion, von einer kompensatorischen antiinflammatorischen Antwort (compansatory antiinflammatory response syndrome - CARS) ([Bone et al., 1996 a; Mc Bride et al., 1998; Van der Poll et al., 1994).

4.4.5 Ausdehnung pulmonaler Inflammation via systemische Zirkulation

Die pulmonal initiierte Inflammation kann sich im Verlauf zu einer generalisierten, sich auf den ganzen Organismus ausdehnenden Entzündungsreaktion entwickeln, indem die daran beteiligten Komponenten über die systemische Zirkulation in andere Organe gelangen. Da das komplette Herzzeitvolumen die Lungenstrombahn passiert, steht ihnen hiermit ein effizientes Vehikel zur Verfügung, um alle Organe zu erreichen,.

Dies betrifft zum einen die zahlreichen aktivierten Neutrophilen, die sich im pulmonalen Gefäßbett befinden und von ihrer Anzahl bis zu einem Drittel der Neutrophilen außerhalb des Knochenmarks betragen können. Eine signifikante Interaktion zwischen pulmonalen und zirkulierenden inflammatorischen Zellen konnte an Kaninchen gezeigt werden, bei denen aktivierte Neutrophile sowohl in der Lunge, als auch im peripheren Blut eine Beeinflussung durch die Beatmungsstrategie widerspiegeln (Guclu et al., 1996; Sugiura et al., 1994).

Zusätzlich zu dieser innerhalb des Intravasalraums auf zellulärer Ebene stattfindenden Streuung der Entzündung, kommt es zu einer durch Beatmung induzierten erhöhten

Permeabilität der alveolokapillären Membran. Hierdurch gelangen Mediatoren aus dem Alveolarraum ins Blut und durch systemische Zirkulation in andere Organe. Die Aufhebung der Separierung sezernierter Zytokine im Alveolarraum entsteht aufgrund einer durch beatmungsinduzierte Lungenschäden gestörte Schrankenfunktion der alveolokapillären Membran und wird als Dekompartimentalisierung bezeichnet (Tutor et al., 1994; Debs et al., 1998). Von Bethmann et al. zeigten an isoliert perfundierten Mäuselungen signifikante Erhöhungen von TNF- α und Il-6 im Perfusat durch Beatmung mit hohen transpulmonalen Drücken (Von Bethmann et al., 1998).

4.4.6 Entwicklung von Multiorganversagen (MODS – multiple organ distress syndrome)

Die systemische Zirkulation von inflammatorischen Mediatoren spielt eine tragende pathophysiologische Rolle bei der Entwicklung von Multiorganversagen und septischem Schock (Bone et al., 1996 b; Borrelli et al., 1996; Donnelly et al., 1993; Parker et al., 1997).

Indem beatmungsassoziierte Lungenschädigungen (VALI) bei pulmonaler Inflammation zur Freisetzung von Mediatoren ins Blut führen können, tragen sie zur Entwicklung oder Förderung einer systemischen inflammatorischen Antwort bei, die bei Persistenz und Entgleisung ein Multiorganversagen zur Folge haben kann.

Imai et. al. (2003) fanden bei Kaninchen mit durch Säureaspiration induziertem ARDS konkrete Schädigungen von Endorganen durch Apoptose nach schädigender Beatmung. Diese konnten sie nach nicht protektiver Beatmung im Gegensatz zu protektiver Beatmung vermehrt in Nieren und Dünndarm nachweisen. Eine damit korrelierende Beeinträchtigung der Nierenfunktion ließ sich anhand ihrer biochemischen Marker ebenfalls feststellen. An renalen Tubulusepithelzellen von Kaninchen (LLC-RK1-Zellen) löste Plasma von schädlich beatmeten Kaninchen in vitro vermehrt Apoptoseprozesse aus, denen durch Blockade von Fas-Liganden entgegengewirkt werden konnte. Bei humanen Seren von ARDS-Patienten korrelierten Fas-Ligand- und Kreatinin-Konzentrationen. Diese Ergebnisse tragen dazu bei, das häufige Auftreten von Multiorganversagen im Rahmen von ARDS und dessen durch protektive Beatmung gesenkte Morbidität und Mortalität zu erklären.

Im Rahmen des Multiorganversagens treten die höchsten Zytokin- und Laktatserumspiegel im Abflussgebiet der meist geschädigten Organe auf (Douzinas et al., 1997). So findet man bei ARDS-Patienten höhere Il-1 β - und Il-6-Serumspiegel im arterialisierten als im gemischt venösen Blut, was die Lunge als zytokinfreisetzendes Organ erscheinen lässt.

4.4.7 Verlauf von ARDS korreliert mit Zytokinspiegeln

Meduri et al. (1995 a) konnten bei Patienten mit ARDS, die die Krankheit nicht überlebten, im frühen Stadium eine Persistenz erhöhter systemischer Zytokinspiegel feststellen. Sie fanden bereits am ersten Tag des ARDS erhöhte TNF- α -, Il-1 β -, Il-6- und Il-8-Serumkonzentrationen > 400 pg/ml bei Patienten, die später verstarben. Il-6 und Il-1 β zeigten bei Erhöhung für 1 Woche, eine geringe Überlebenswahrscheinlichkeit an und waren somit verlässliche Prädiktoren eines ungünstigen Krankheitsausgangs.

Durch lungenprotektive Beatmung (n=18) von ARDS-Patienten mit PEEP oberhalb des unteren Wendepunktes und Plateaudruck (endinspiratorischem Atemwegsdruck) unterhalb des oberen Wendepunktes der sigmoidalen Druck-Volumen-Kurve konnten Ranieri et al. (1999 a) niedrigere bronchiale Konzentrationen von polymorphkernigen Granulozyten, TNF- α , Il-1- β , löslichem TNF- α -Rezeptor 55 und Il-8, sowie niedrigere systemische und bronchiale Konzentrationen von Il-6, löslichem TNF- α -Rezeptor 75 und Il-1-Rezeptorantagonist im Vergleich zur Kontrollgruppe mit konventionell Beatmeten (n=19) erreichen. In einer Post-hoc-Analyse dieses Kollektivs (Ranieri et al., 2000) wurde retrospektiv die Ausprägung von Multiorganversagen anhand MSOF-Scores (Knaus et al., 1985 b) evaluiert. Diese stiegen bei konventioneller Beatmung innerhalb 72 Stunden an, während sie bei protektiver Beatmung rückläufig waren. Des Weiteren korrelierte die Zunahme des Gesamt-MSOF-Scores mit dem Anstieg der Plasmaspiegel von Interleukin 6, TNF- α , Interleukin 1 β und Interleukin 8 bei den konventionell beatmeten ARDS-Patienten. Im Ergebnis dieser Analyse sehen Ranieri et al. (2000) eine mögliche Erklärung, der in der Multicenter-Studie des ARDS-Network des NIH (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000) eindrucksvoll gezeigten Verringerung der Mortalität durch Anwendung einer protektiven Beatmungsstrategie mit niedrigem Tidalvolumen, die auch dort mit niedrigeren Il-6 Spiegeln verbunden war.

In der mit 861 eingeschlossenen Patienten größten Studie (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000) zur lungenprotektiven Beatmung von ARDS-

Patienten konnten durch niedrigere Tidalvolumina ($6,2 \pm 0,8$ versus $11,8 \pm 0,8$ ml/kg) eine Senkung der Mortalität um 22 % (31,0% versus 39,8%), kürzere Beatmungsdauern (12 ± 11 versus 10 ± 11 beatmungsfreie Tage der ersten 28 Tage) und mehr Tage ohne Organ- oder Systemversagen (Kreislauf- 19 ± 10 versus 17 ± 11 Tage, Gerinnungs- 21 ± 10 versus 19 ± 11 Tage, Nierenversagen 20 ± 11 versus 18 ± 11 Tage) erreicht werden. Dieser bei niedrigeren Tidalvolumina günstigere Verlauf der Krankheit korrelierte hier mit einem schnelleren Abfall des Il-6-Plasmaspiegels und einem daraus resultierenden niedrigeren Il-6-Plasmaspiegel am 3. Tag. Die Spiegel sanken von im Mittel 300 pg/ml zu Beginn der Studie, innerhalb 3 Tagen auf 200 pg/ml (hohes Tidalvolumen) respektive 100 pg/ml (niedriges Tidalvolumen).

4.4.8 Ergebnisse protektiver Beatmungsstrategien

Wie vorausgehend geschildert, zeigte sich als maßgebliche Noxe maschineller Beatmung die Anwendung hoher Tidalvolumina mit daraus resultierendem Volutrauma. Bestätigt wurden diese tierexperimentellen Ergebnisse durch die zitierten Studien an ARDS-Patienten, bei denen sich der Krankheitsverlauf korrelierend mit niedrigeren Zytokinspiegeln durch Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina verbessern ließ.

Eine weitere Studie, in der die Mortalität im Rahmen von ARDS durch protektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina gesenkt werden konnte, publizierten Amato et al. (1998). Sie beatmeten konventionell mit Tidalvolumina von 12 ml/kg bei minimalem PEEP der eine akzeptable Oxygenierung gewährleistete versus protektiv mit Tidalvolumina < 6 ml/kg und PEEP oberhalb des unteren Wendepunktes der Druck-Volumen-Kurve zur Vermeidung zyklischen Kollabierens der Alveolen, sowie Rekrutierungsmanöver mit für 40 Sekunden gehaltenen Atemwegsdrücken von 35-40 cmH₂O, zur Belüftung schwer rekrutierbarer Lungenareale. Unter protektiver Beatmungsstrategie waren die Mortalität während der ersten 28 Tagen geringer (38% versus 71%) und die Entwöhnungsraten von der maschinellen Beatmung höher (66% versus 29%). Die Mortalität bis zur Krankenhausentlassung war nicht signifikant unterschiedlich. Zytokinspiegel wurden hier nicht bestimmt.

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien zur protektiven □Beatmung von ARDS-Patienten, konnten die positiven Ergebnisse durch Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina von anderen Untersuchern nicht beobachtet werden (Brochard et al., 1998; Brower et al., 1999; Stewart et al., 1998). Als mögliche Gründe für die

kontroversen Ergebnisse führt das ARDS-Network in seiner Veröffentlichung im NEJM (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000) mehrere Faktoren, in denen sich die Studiendesigns unterscheiden, an. Zum einen wurden im Vergleich zu den vorausgegangenen Studien (Brochard et al., 1998; Brower et al., 1999; Stewart et al., 1998) niedrigere Tidalvolumina im protektiv beatmeten Studienarm verwendet. Den absoluten Atemzugvolumina, die auf das Körpergewicht bezogen wurden, lag hierbei eine unterschiedliche Berechnung des idealen Körpergewichts zugrunde.. (Auch Amato et al., 1998 verwendeten niedrigere Tidalvolumina.)

Zum anderen waren die Studien (Brochard et al., 1998; Brower et al., 1999; Stewart et al., 1998) darauf ausgerichtet, größere Unterschiede bezüglich der Mortalität aufzudecken, sodass ihnen die statistische Kraft fehlte, geringe Differenzen signifikant darzustellen.

Als weiteren Unterschied führen die Autoren eine Erhöhung der Beatmungsfrequenzen und die Pufferung mit Bikarbonat im Studienarm mit niedrigeren Tidalvolumina auf, wodurch sie geringere Differenzen von P_aCO_2 und pH zwischen den Beatmungsgruppen erzielten. Sie glaubten, dadurch eventuell ungünstigen Effekten permissiver Hyperkapnie entgegengewirkt zu haben. In den vorausgegangenen Studien wurde diese als mitverantwortlicher Faktor für eine fehlende Verbesserung von Morbidität in Betracht gezogen (Brochard et al., 1998; Stewart et al., 1998).

4.4.9 Effekte permissiver Hyperkapnie

Permissive Hyperkapnie und damit verbundene Azidose wurde bis dato als Übel lungenprotektiver, volumen- und druck-restriktiver Beatmungsstrategien mit unerwünschten Nebenwirkungen auf die Organsysteme angesehen (Feihl et al., 1994; Tuxen, 1994). Hyperkapnie wurden hauptsächlich kardiodepressive, vasoaktive und hindrucksteigernde Wirkungen beigemessen. Kontraindiziert ist sie deshalb bei kritisch erhöhtem intrakraniellm Druck und erhöhtem pulmonal vaskulärerem Widerstand.

In neueren tierexperimentellen Untersuchungen konnte allerdings eine protektive Wirkung permissiver Hyperkapnie im Rahmen pulmonaler und mesenterialer Ischämie-reperfusionen-Modellen (Laffey et al., 2003 b; Laffey et al., 2000 b), sowie beatmungs- (Broccard et al., 2001) und endotoxin-induzierten (Laffey et al., 2004) Lungenschädigungen nachgewiesen werden. Diese machte sich durch eine Abschwächung der Lungenschädigungen, gemessen an Oxygenierung,

Lungenmechanik und Lungenpermeabilität, bemerkbar. Ebenso konnten pulmonale Apoptosevorgänge nach pulmonaler Ischämie und Reperfusion nachweislich durch hyperkapnische Azidose reduziert werden (Laffey et al., 2000 b). Die Protektion scheint sich allerdings nur bei Lungenschädigungen durch Überdehnung (Laffey et al., 2003 a; Sinclair et al., 2002) und nicht bei Schädigung durch zyklischen Alveolarkollaps auszuwirken (Rai et al., 2004).

Da die Mortalität bei ARDS weniger durch respiratorische Insuffizienz als durch Multiorganversagen bedingt wird (Montgomery et al., 1985), sind die Effekte permissiver Hyperkapnie auf andere Organsysteme als die Lunge bezüglich des Krankheitsverlaufes und der Prognose interessant.

An Herzen neugeborener Lämmer konnte eine bessere Erholung der myokardialen Funktion nach kalter kardioplegischer Ischämie durch kurzzeitige hyperkapnisch, azidotische Perfusion gezeigt werden (Nomura et al., 1994). Potentiell könnte dieser Effekt auch bei dem von uns untersuchten Kollektiv unter extrakorporaler Zirkulation in Hypothermie operierter Patienten eine Rolle spielen.

Trotz potentiell schädlicher Effekte einer hyperkapnischen Azidose auf die myokardiale Funktion (Prys-Roberts et al., 1967) und die periphere Zirkulation (Ebata et al., 1991), kam es dadurch bei Menschen zu keinen relevanten Störungen der Hämodynamik. An ARDS-Patienten wurde unter permissiver Hyperkapnie mehrfach ein Anstieg des Herzzeitvolumens beobachtet (Thorens et al., 1996; Weber et al., 2000). Dies lässt sich bei nachgewiesener gestörter Myokardkontraktilität (Weber et al., 2000), durch einen ausgeprägteren Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes und eine sympatikoadrenerge Reaktion bei gesteigerter Nebennierenperfusion erklären.

Eine Verminderung von zerebralen Ischämie-Reperfusions-Schäden und neuronalen Apoptosevorgängen durch hyperkapnische Azidose konnte an verschiedenen Tiermodellen (Barth et al., 1998; Vanucci et al., 1997; Vanucci et al., 1995; Xu et al., 1998) gezeigt werden. Auch die Apoptoserate von Hepatocyten nach Anoxie (Bonventre et al., 1985) oder chemischer Hypoxie (Gores et al., 1989) konnte durch Azidose gesenkt werden. Renale Tubuluszellen wiesen nach Anoxie höhere Adenosintriphosphat (ATP)-Level bei Reoxygenierung unter Azidose (pH 6,9) als unter Alkalose (pH 7,5) auf (Bonventre et al., 1985). Sowohl die cerebro- (Vanucci et al., 1995) als auch hepato- (Bonventre et al., 1985) protektiven Effekte waren allerdings bei moderater

hyperkapnischer Azidose stärker ausgeprägt als bei höhergradiger. Für die protektiven Effekte an Kardiomyozyten und Hepatozyten scheint die azidotische Komponente ausschlaggebend zu sein (Bonventre et al., 1985; Gores et al., 1988; Gores et al., 1989; Kitakaze et al., 1997; Kitakaze et al., 1988; Preckel et al., 1998). Bei ALI sind die Effekte einer hyperkapnischen Azidose ausgeprägter als die einer metabolischen (Laffey et al., 2000 a).

Im Rahmen eines ARDS wirkt sich die hyperkapnische Azidose auch auf dessen pathogenetisch den Verlauf dominierende inflammatorische Reaktion aus, indem sie deren zytokingetriggerte Stimulation hemmt (Coakley et al., 2002; West et al., 1996; West et al., 1997). So inhibiert sie beispielsweise die Freisetzung der „early response cytokines“ TNF- α und Il-1 aus Makrophagen in vitro (West et al., 1996). In vivo wurden bei hyperkapnischer Azidose niedrigere TNF- α -Konzentrationen in der BAL nach pulmonaler Ischämie und Reperfusion gefunden (Laffey et al., 2000 b).

Des Weiteren senkt hyperkapnische Azidose die Expression von Selektinen und interzellulären Adhäsionsmolekülen durch Neutrophile (Serrano et al., 1996) und stört deren Funktion durch Beeinträchtigung des Säure-Basen-Gleichgewichtes (Demaurex et al., 1996; Simchowicz et al., 1986). In vivo macht sich dies durch bei hyperkapnischer Azidose verminderte Neutrophilen-Rekrutierung im Rahmen von beatmungs- (Sinclair et al., 2002) und endotoxin- (Laffey et al., 2004) induzierter akuter Lungenschädigung bemerkbar. Ebenso wird der „oxidative Burst“ der Neutrophilen in verschiedenen Modellen durch Hyperkapnie und Azidose gesenkt (Coakley et al., 2002; Gabig et al., 1979; Laffey et al., 2000 b; Leblebicioglu et al., 1996; Simchowicz et al., 1985).

Eine zentrale Rolle bei der Aktivierung der Inflammation kommt dem Regulator der Expression multipler an der inflammatorischen Antwort beteiligter Gene „nuclear factor κ -B“ zu (Tak et al., 2001). Dieser liegt im Zytosol zunächst durch Bindung an Hemmpoteine (inhibitory protein IK- κ) inaktiviert vor. Werden die Hemmpoteine durch die IK- κ -Kinase phosphoryliert, kommt es zu ihrer Abspaltung und NF- κ -B kann in den Zellkern gelangen und an Promotorregionen Gene aktivieren. Im Rahmen hyperkapnischer Azidose konnte eine Hemmung endotoxin-induzierter NF- κ -B-Aktivierung in humanen Lungenepithelzellen gezeigt werden (Takeshita et al., 2003). Dadurch kam es zur Supprimierung der Produktion von interzellulärem Adhäsionsmolekül, sowie von Il-8-mRNA und Il-8 selbst, die durch NF- κ -B reguliert wird.

Zusammenfassend lassen sich zur klinischen Anwendung permissiver Hyperkapnie, sowohl deren Patientensicherheit attestieren (Bidani et al.; Feihl et al., 1994; Hickling et al., 1994; Kiely et al., 1996; Ni Chonghaile et al., 2005; Potkin et al., 1992; Roupie et al., 1995; Thorens et al., 1996; Tuxen et al., 1992), als auch ihre protektive Wirkung gegen überdehnungsbedingte Schädigungen maschineller Beatmung. So ist die vom ARDS-Network als potentiell schädlich angesehene hyperkapnische Azidose in einer posthoc Analyse des Studienkollektivs durch Kregenow (Kregenow et al., 2003) mit geringerer Mortalität innerhalb des mit hohen Tidalvolumina beatmeten Studienarms, nicht aber innerhalb der protektiv mit niedrigen Tidalvolumina beatmeten Patientengruppe, assoziiert gewesen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Tatsache, dass tierexperimentell protektive Effekte hyperkapnischer Azidose bei überdehnungsinduzierten Schädigungen (Laffey et al., 2003 a; Sinclair et al., 2002), nicht aber bei Schädigung durch repetitiven Alveolarkollaps zu sehen waren (Rai et al., 2004). In einer Studie von Hickling et al. (1990) war bereits eine Korrelation von permissiver Hyperkapnie und niedriger Mortalität bei Patienten mit ARDS gesehen worden.

Die geschilderten positiven Effekte von Hyperkapnie und Azidose sind allerdings dosisabhängig. So zeigten sich an zerebralen Ischämie-Modellen bei höhergradigeren Hyperkapnien respektive Azidosen Rückläufigkeit bis hin zur Umkehrung der protektiven Effekte (Vanucci et al., 1997; Bonventre et al., 1985; Vanucci et al., 2001). In diesen Fällen könnte eine initial nicht förderliche Pufferung doch potentiell nützlich werden.

Allerdings sollte Bikarbonat nicht der Puffer der ersten Wahl im Rahmen einer hyperkapnischen Azidose sein, da bei der Pufferung von metabolisch sauren Valenzen mittels Bikarbonat Kohlensäure entsteht, deren Elimination von der CO_2 -Abatmung abhängt. So kann es bei verminderter alveolärer Ventilation, die im Rahmen von ARDS bestehen kann, zur Steigerung der Hyperkapnie nach Bikarbonat-Pufferung kommen (Sun et al., 1987; Weber et al., 2000). Des Weiteren diffundiert das entstehende CO_2 ungehindert durch die Zellmembranen in die Zellen und führt zur Verstärkung einer intrazellulären Azidose, da Bikarbonat nicht ungehindert folgen kann (Goldsmith et al., 1997). Bei der Notwendigkeit einer Azidosekorrektur unter Hyperkapnie ist die Wirkweise von Tris-Hydroxymethyl-Aminomethan-Puffer (THAM) insofern günstiger, als seine Korrektur von pH-Wert und Basendefizit nicht mit einem Anstieg des CO_2 verbunden ist (Kallet et al., 2000; Weber et al., 2000). THAM kann leicht in die Zellen

gelangen und führt neben der pH-Korrektur gleichzeitig zu einer CO₂-Verminderung (Nahas et al., 1998). Die Effektivität von THAM unter permissiver Hyperkapnie wurde von Weber et al. an ARDS-Patienten gezeigt (Weber et al., 2000). Da bei protektiver Beatmung von ARDS-Patienten mit niedrigen Tidalvolumina die alveoläre CO₂-Elimination in besonderem Maße eingeschränkt ist, wäre, wenn überhaupt, eine Pufferung mit THAM einer Pufferung mit Bikarbonat, wie im Rahmen der ARDS-Net-Studie durchgeführt, vorzuziehen.

4.4.10 Mortalitätsraten von ARDS

Die Erstbeschreibung von ARDS erfolgte 1967 durch Ashbough et al. (1967) in Lancet. Seitdem beschäftigte sich eine Vielzahl klinischer Studien mit dem Krankheitsbild. Krafft et al. (1996) analysierten 101 Untersuchungen aus den USA, Europa und anderen Orten, die sich mit der Mortalität des Krankheitsbildes zwischen 1967 und 1994 beschäftigten. Die Mortalitätsraten lagen hierbei im Mittel um 50%. In den folgenden Jahren war das Ziel zahlreicher klinischer Studien, die Prognose des Krankheitsbildes durch die Anwendung unterschiedlicher Therapiekonzepte zu verbessern. Durch unspezifische, optimierte intensivmedizinische Behandlungskonzepte konnten die Mortalitätsraten dezent gesenkt werden. Einen durchschlagenden Erfolg brachte die protektive Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen von 6 ml/Kg errechnetem Körpergewicht, wie oben geschildert, mit einer Senkung der Mortalität um 22%. Die Anwendung niedriger Tidalvolumina von ≤ 6 ml/ kg errechnetem Körpergewicht ist bis dato die einzige Beatmungsstrategie, die die Überlebenswahrscheinlichkeit von ARDS verbessern konnte. Andere Strategien wie Bauchlage, hoher PEEP, Rekrutierungsmanöver, Gaben von exogenem Surfactant oder NO-Inhalation konnten die Oxygenierung verbessern, wirkten sich aber nicht signifikant auf den Krankheitsverlauf oder –ausgang aus. Auch für die potentiell protektive Beatmung in Form von Hochfrequenz-Oszillation konnten diesbezüglich bislang keine günstigen Effekte nachgewiesen werden. Zur Beurteilung partieller Flüssigkeitsventilation sind weitere Untersuchungen in der Zukunft nötig. Nicht spezifische Therapie des ARDS, aber mit günstigen Effekten verbunden, sind tägliche protokollgesteuerte Entwöhnungsversuche von der maschinellen Beatmung (Girard et al., 2007).

Die hohe Letalität von ARDS wird hauptsächlich durch die Entwicklung von Multiorganversagen und nicht durch respiratorische Insuffizienz bedingt (Montgomery et

al., 1985). Treibende Kräfte sind hierbei systemisch zirkulierende Mediatoren, die zu Schäden in den Organen und deren Funktionsausfall führen.

Für den Erfolg protektiver Beatmungsstrategien, der in einem besseren Krankheitsverlauf von ARDS mit gesenkter Mortalität besteht, wird eine geringere Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren verantwortlich gemacht. Deren Spiegel korrelieren mit dem Krankheitsverlauf und -ausgang (Meduri et al., 1995 a; Ranieri et al., 1999 a; The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000) sowie der Ausprägung von Organversagen (Ranieri et al., 2000). So ist ein ARDS außer seiner pulmonalen Manifestation mit beeinträchtigten mechanischen und funktionellen Eigenschaften der Lunge als inflammatorisches Syndrom zu sehen. Seine inflammatorische Reaktion wird durch ein komplexes Netzwerk zelluärer und humoraler Komponenten reguliert, die sich einer spezifischen Therapie mittels Blockade einzelner Mediatoren durch die oben geschilderte Redundanz entzieht.

In zahlreichen Studien kristallisierten sich Zytokine, deren Konzentration in Plasma oder BAL mit dem Krankheitsverlauf korrelierten, heraus (Meduri et al., 1995 a; Ranieri et al., 2000; Ranieri et al., 1999 a; The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000). Es sind in erster Linie die Zytokine der frühen Immunantwort, die als Surrogatmarker zur Beurteilung positiver Effekte protektiver Beatmungsstrategien herangezogen wurden. Ihre prognostischen Wertigkeiten bezüglich Entwicklung und Krankheitsverlaufes eines ARDS werden kontrovers diskutiert (Hyers et al., 1993; Suter et al., 1992; Tzouveleakis et al., 2005). Erhöhte Zytokinpiegel in der Frühphase des ARDS sind die Regel; doch Korrelationen mit dem weiteren Verlauf und der Prognose des Krankheitsbildes wurden von verschiedenen Untersuchern unterschiedlich beobachtet. Mehrfach wurden Korrelationen der proinflammatorischen Zytokine Il-1 β , Il-6 und TNF- α , sowie des Chemokin Il-8 mit der Ausprägung von Organversagen und der Mortalität im Rahmen von ARDS ermittelt (Bauer et al., 2000; Bouros et al., 2004; Meduri et al., 1995 a; Meduri et al., 1995 b; Pinsky et al., 1993; Schutte et al., 1996; Takala et al., 1999; Takala et al., 2002), die durch andere Untersucher nicht bestätigt werden konnten (Calandra et al., 1991; Kiehl et al., 1998). Auch antiinflammatorische Zytokine wie Il-2, Il-4, Il-10 oder Zytokininhibitoren wie Il-1ra zeigten in einigen Studien Assoziation zum Krankheitsverlauf und -ausgang von ARDS (Agouridakis et al., 2002; Bouros et al., 2004; Lesur et al., 2000; Meduri et al., 1995 a; Parsons et al., 1997). Trotz der

kontroversen Ergebnisse hat sich die Bestimmung der genannten Mediatoren und ihre Anwendung als prognostische Biomarker im Rahmen von ARDS und anderen inflammatorischen Syndromen zumindest in Studien, wenn auch nicht in der klinischen Praxis, etabliert.

4.4.11 Inzidenz von ARDS

In zahlreichen epidemiologischen Untersuchungen wird die Inzidenz des ARDS uneinheitlich beziffert, was neben der Heterogenität des Patientenkollektivs an einer unpräzisen und uneinheitlichen Definition des ARDS liegen dürfte. .

1972 schätzte das National Heart and Lung Institute der USA, dass 150000 Patienten pro Jahr erkrankten, was einer Inzidenz von 75 Patienten von 100000 pro Jahr entspräche (National Heart and Lung Institute, 1972). Prospektive epidemiologische Studien ermittelten allerdings wesentlich geringere Inzidenzen, die zwischen 1,5 und 8,4 Fällen von 100000 Personen pro Jahr in Abhängigkeit von den angewendeten Diagnosekriterien und den Populationen schwankten. Villar und Slutsky fanden 1989 auf den kanarischen Inseln eine Inzidenz von 1,5 bis 3,5 Fällen von 100000 pro Jahr deren Oxygenierungsindex $P_aO_2/F_iO_2 \leq 110$ mmHg respektive 150 mmHg war (Villar et al., 1989). Eine Studie aus dem US-Staat Utah identifizierte Patienten mit ARDS anhand der Kodierung nach der ICD-9 (Internationale Klassifizierung der Krankheiten, neunte Revision) und fand so 4,8 – 8,3 Fälle von 100000 pro Jahr (Thomsen et al., 1995). Als Oxygenierungsindex lag ein Quotient aus arteriellem zu alveolärem Sauerstoffpartialdruck ($P_aO_2/P_{AO_2} \leq 0.2$) zu Grunde, der etwa dem von $P_aO_2/F_iO_2 \leq 110$ mmHg entspricht. Eine Studie von Lewandowski et al. (1995) ermittelte eine Inzidenz von 3 Patienten pro 100000 pro Jahr mit ARDS in Berlin. Als Kriterium zur Diagnosestellung des Krankheitsbildes setzten sie einen „lung injury score“ $> 2,5$ an.

Die Diagnosestellung des ARDS sollte durch seine Definition der Amerikanisch-Europäischen-Konsensus-Konferenz von 1992 (Bernard et al., 1994) erleichtert und reliabel werden.

Unter Anwendung der im Konsens festgelegten Diagnosekriterien, lagen in darauf folgenden epidemiologischen Studien die festgestellten Inzidenzen höher, als die vormals ermittelten. Luhr et al. (1999) ermittelten eine Inzidenz von ARDS in Skandinavien von 13,5 Patienten auf 100000 pro Jahr, die dicht bei der von Hudson et al. im King County des US-Bundesstaates Seattle 1997 ermittelten Inzidenz von 12,6

Patienten auf 100000 pro Jahr liegt (Hudson et al., 1999). Rubenfeld et al. (2005) errechneten allerdings im Zeitraum von April 1999 bis Juli 2000 eine wesentlich höhere Inzidenz von 58,7 Patienten auf 100000 pro Jahr im King County unter Anwendung der Konsensus-Kriterien, sodass es insgesamt keine konstante Aussage zur Inzidenz des Krankheitsbildes gibt.

Die Amerikanisch-Europäische-Konsensus-Konferenz definierte 1992 eine Differenzierung zwischen pulmonalem, durch direkte Lungenparenchymschädigung initiiertem ARDS und extrapulmonalem, durch systemisch inflammatorischem Syndrom hervorgerufenem ARDS (Bernard et al., 1994). Die Mehrheit der Studien, die die Prävalenz dieser beiden neu definierten Entitäten differenzierten, fanden ein häufigeres Auftreten eines pulmonalem ARDS (Gattinoni et al., 1998; Goodman et al., 1999; Jardin et al., 1999; Pelosi et al., 1999; Pelosi et al., 2002; Villar et al., 1999). In der mit 861 Patienten größten Studie an ARDS fand das ARDSNet in etwa gleiche Anteile von pulmonalem und extrapulmonalem ARDS (Eisner et al., 2001).

4.5 SIRS

4.5.1 Inflammatorisches Syndrom

Beim oben beschriebenen ARDS handelt es sich um ein Krankheitsbild, das durch ein aktiviertes Immunsystem gekennzeichnet ist. Hierbei sind immunkompetente Zellen sowohl an der Erkennung als auch an der Abwehr schädigender Noxen beteiligt, um die Integrität des Organismus zu wahren. Die als Inflammation bezeichnete Abwehrreaktion ist ein komplexes Zusammenspiel aus der Beteiligung zellulärer und humoraler Komponenten des Immunsystems.

Gelangen von immunkompetenten Zellen produzierte und ausgeschüttete Mediatoren in die Blutbahn, entfalten sie ihre Wirkung nicht nur auto- und parakrin am Ort des schädigenden Stimulus, sondern führen endokrin zur systemischen Inflammation. Man spricht dann von einer systemischen inflammatorischen Antwort (systemic inflammatory response syndrome - SIRS).

Außer der Rekrutierung weiterer immunkompetenter Zellen und Stimulation des Immunsystems werden hierdurch auch andere Organsysteme als das initial betroffene in das inflammatorische Syndrom mit einbezogen. So kann das durch Beeinträchtigung der

Oxygenierungsfunktion der Lungen gekennzeichnete ARDS sowohl durch pulmonale als auch extrapulmonale Stimuli ausgelöst werden (Gattinoni et al., 1998).

4.5.2 Postoperatives SIRS

Inflammatorische Syndrome sind nicht zwingend infektiöser Genese. Sie können ebenso durch die Reaktion immunkompetenter Zellen auf nicht infektiöse, den Organismus schädigende Stimuli initiiert werden. So können beispielsweise Traumata, Verbrennungen, chirurgische Eingriffe, Blutverluste oder Pankreatitiden ohne Vorliegen einer Infektion eine systemische Entzündungsantwort (SIRS) auslösen. Regelmäßig tritt ein SIRS nach kardiochirurgischen Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mit extrakorporaler Zirkulation auf. Als Auslöser werden in diesem Rahmen neben dem operativen Trauma selbst Kontaktaktivierung des Blutes durch fremde Oberflächen, Ischämie-Reperfusionsschäden und Heparin-Neutralisation mit Protamin verantwortlich gemacht (Laffey et al., 2002).

4.5.3 Definition von SIRS

Die Diagnose eines SIRS wird anhand klinischer Parameter oder Mediatorenplasmaspiegel gestellt. Die Definition des „American College of Chest Physicians“ und der „ Society of Critical Care Medicine“ von SIRS von 1991 orientiert sich mit der Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Leukozytenzahl (American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference, 1992) der Patienten an einfach zu erfassenden klinischen Kriterien, die jedoch sehr unspezifisch sind. Allerdings ist die Definition in der Revision 2001 (Levy et al., 2003) vom Expertengremium nicht wesentlich revidiert, sondern lediglich ergänzt worden. Es wurden sowohl allgemeine, inflammatorische und hämodynamische Merkmale, sowie Organfehlfunktions- und Gewebeparaparameter mit aufgenommen. Die Identifikation des Syndroms durch biochemische und immunologische Marker wurde aufgrund fehlender Nachweise durch prospektive Studien lediglich als zukünftige Option gehandelt. Wegweisende Stellung wurden Interleukin-6, Procalcitonin und C-reaktives Protein eingeräumt.

4.5.4 Prognostische Marker

Für die Prognose des weiteren Verlaufes und des Ausganges der Krankheit haben die durch die Konferenz festgelegten klinischen Parameter eine geringe Aussagekraft.

Prognostisch wertvollere klinische Parameter vereinigt laut Pilz et. al. (1994) der APACHE-II-score (Knaus et al., 1985 a) zu einem Index mit einem guten prädiktiven Wert.

Laborchemisch und immunzytologisch sind bislang eine große Anzahl humoraler Marker wie Zytokine, Adhensionsmoleküle, lösliche Rezeptoren, Komplement-, Wachstums- und Gerinnungsfaktoren, sowie an der Immunantwort beteiligte Zellen wie beispielsweise Granulozyten, Makrophagen, Mono- und Lymphozyten als messbare immunologische Marker evaluiert worden, um sie potentiell bei Diagnosestellung, Verlaufskontrolle und als prognostische Marker inflammatorischer Geschehen zu verwenden.

Wie bereits unter 4.4.7 beschrieben, korrelieren Mediatorenspiegel in Serum und BAL mit dem Krankheitsverlauf und –ausgang eines ARDS, wie etwa Beatmungs- und Intensivstationsverweildauer, sowie die Ausprägung von Multiorganversagen und Mortalität.

Auch bei kardiochirurgischen Patienten steht deren postoperativer Verlauf und Ausgang im Zusammenhang mit deren postoperativen Zytokinspiegeln (4.6.6).

4.6 SIRS nach herzchirurgischen Operationen

4.6.1 Modulation der Inflammation durch die Beatmungsstrategie

Der Krankheitsverlauf eines ARDS sowie die assoziierte systemische inflammatorische Reaktion konnten in den oben angeführten Studien durch lungenprotektive Beatmung im Ausgang verbessert werden. Die Klärung der Frage, ob lungenprotektive Beatmung auch messbare Vorteile auf ein postoperatives SIRS von Patienten nach kardiochirurgischer Operation unter extrakorporaler Zirkulation hat, war Ziel dieser Studie. So untersuchten wir die Modulation der Inflammation nach elektiven herzchirurgischen Eingriffen unter extrakorporaler Zirkulation durch die postoperative Beatmungsstrategie mit hohen versus niedrigen Tidalvolumina anhand von im Serum und der bronchoalveolären Lavage gemessener Zytokinkonzentrationen.

4.6.2 Inzidenz von SIRS nach Kardiochirurgie

Unter Anwendung der durch die Konsensus-Konferenz von 1991 festgelegten unspezifischen Kriterien zur Definition von SIRS (American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference, 1992) wird das Syndrom bei

den meisten Patienten nach kardiochirurgischer Operation festgestellt. Die Inzidenz eines klinisch relevanten systemischen inflammatorischen Syndroms (SIRS) (American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference, 1992; Bone et al., 1992 b) nach Herzoperationen wird in der Literatur mit 4 bis zu 44% angegeben (Johnson et al., 1999).

Erhöhte postoperative Zytokinspiegel treten oft ohne klinische Relevanz auf. Hensel et al. (1998) stellten bei 42% der Patienten nach Herzoperation ein SIRS anhand erhöhter Mediatorenspiegel fest, von denen nur die Hälfte ein klinisches Korrelat dazu boten.

Cremer et al. (1996) fanden bei 10 % der Patienten relevante klinische Veränderungen in Form kardiozirkulatorischer Dysfunktion mit niedrigem systemischen Gefäßwiderstand und hyperdynamer Zirkulation.

4.6.3 Inzidenz von ARDS und MODS nach Kardiochirurgie

Im Verlauf eines SIRS nach einer Herzoperation kann es auch zu akuter Lungenschädigung (ALI) oder akutem Lungenversagen (ARDS) kommen.

Postoperative pulmonale Dysfunktionen korrelieren signifikant mit alveolären und systemischen Konzentrationen proinflammatorischer Mediatoren (Hauser et al., 1998; Ito et al., 1997). Asimakopoulos et al. (1999) fanden bei 20-90% am Herzen Operierter eine postoperative Störung der Lungenfunktion und Oxygenierung.

Ranieri et al. (1999 b) untersuchten perioperative Veränderungen der Lungenmechanik an herzchirurgischen Patienten nach kardiopulmonalem Bypass. Einen sigmoidalen Verlauf der Druck-Volumen-Kurve wie bei Lungengeschädigten (ALI/ARDS) fanden sie unmittelbar nach kardiopulmonalem Bypass bis 4 Stunden danach. Der untere Wendepunkt erhöhte sich von initial 5,9 cmH₂O um 56%. Der obere Wendepunkt sank bis 4 Stunden nach Bypass auf 35,6 cmH₂O ab und entsprach einem Tidalvolumen von 770 ml. Dieses Tidalvolumen wurde in dem von uns untersuchten Kollektiv im Studienarm mit hohen Tidalvolumina regelmäßig überschritten, so dass bei gleichartig postulierter Lungenmechanik eine Lungenüberdehnung anzunehmen war. Beim dritten Messpunkt, 7 Stunden nach Beendigung des Bypass hatte sich die Lungenmechanik in dem von Ranieri untersuchten Kollektiv bereits wieder normalisiert. Als ursächliche Faktoren für diese vorübergehende Beeinträchtigung der Lungenmechanik sehen die Untersucher pulmonale Ödeme, Verlust der Surfactant-Funktion und reduziertes

Lungenvolumen. Gleiche Voraussetzungen waren in Tiermodellen für VILI (siehe 4.2.9 Two-hit-Modell) prädisponierend.

Trotz dieser pulmonal vulnerablen Phase unmittelbar nach bis wenige Stunden nach kardiopulmonalem Bypass liegt die Inzidenz von ALI nach kardiopulmonalem Bypass nur bei 1-3% (Kaul et al., 1998; Messent et al., 1992). Das Risiko ALI zu entwickeln (Messant et al., 1992; Rady et al., 1997), sowie dessen Schweregrad (Sinclair et al., 1995) korreliert dabei mit der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses.

Die Inzidenz von ARDS nach Kardiochirurgie wurde von Milot et al. (2001) an einem Kollektiv von 3278 Patienten mit weniger als 0,5% ermittelt. Da ein ARDS dort nicht vor dem zweiten postoperativen Tag auftrat, hielten wir die Anwendung einer Beatmungsstrategie mit konventionellen Atemzugvolumina, die bei Patienten mit bereits bestehendem ARDS mit einer höheren Letalität assoziiert war, innerhalb der ersten sechs Stunden nach der Herzoperation für vertretbar.

Die Entwicklung eines Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS) beobachteten Pilz et al. (1996) bei 10% der Patienten nach Herzoperation. Kollef et al. (1995) stellten dieses bei 11% der von ihnen untersuchten kardiochirurgischen Patienten fest. In zuletzt genannter Studie war das Multiorganversagen mit einer Mortalitätsrate von 41% behaftet. Das Auftreten von MODS ist der stärkste Prediktor für die Mortalität kardiochirurgischer Patienten mit längeren Beatmungsdauern (Kollef et al., 1995).

4.6.4 SIRS auslösende exogene Faktoren

Exogene Faktoren, die für diese immunologische Antwort verantwortlich gemacht werden, sind chirurgisches Trauma, Blutkontakt mit Fremdoberflächen, Ischämie-Reperfusionsschäden, Translokation von Endotoxin aus hypoperfundiertem Darm, besonders bei nichtpulsatiler Hypotension, und Hypothermie (Royston et al., 1997; Wan et al., 1997).

Die Schlüsselrolle messen Liebold et. al. (1999) der Myokardischämie mit nachfolgendem Reperfusionsschaden und nicht dem Bypass per se, als Ursache der Mediatorenausschüttung bei. Die Lunge sehen sie primär als Mediatoren konsumierendes und nicht als ausschüttendes Organ, da sie niedrigere Il-6- und E-Selectin- Spiegel im linken Vorhof als in der Pulmonalarterie gefunden haben. Die Tatsache, dass die Lunge nicht primäres zytokinausschüttendes Organ kardiochirurgischer Patienten ist, könnte erklären, dass die Beatmungsstrategie als

Trigger der in unserer Studie untersuchten inflammatorischen Reaktion eine untergeordnete Rolle spielt.

4.6.5 Einfluss endogener Faktoren auf SIRS

Endogene Faktoren können ebenso für unterschiedlich starke Ausprägungen inflammatorischer Antworten mitverantwortlich sein. So zeigten Schröder et al. (2003), dass individuelle Unterschiede in der TNF- α -Antwort auf einen herzchirurgischen Eingriff unter extrakorporaler Zirkulation, mit unterschiedlicher Allelenhäufigkeit und Genotypen-Verteilung eines bi-allelen TNF- α Genpolymorphismus (TNF-B1/TNF-B2) korrelieren. Sie fanden bei Patienten, die mit oder ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, vergleichbare TNF- α -Plasmaspiegel. Bei homozygoten Trägern des TNF-B2-Allels stellten sie allerdings signifikant höhere TNF- α -Konzentrationen nach Operation unter extrakorporaler Zirkulation als nach Operation am schlagenden Herzen fest .

Weil unsere Studie nicht darauf ausgerichtet war, mögliche Einflüsse genetischer Polymorphismen auf die inflammatorische Antwort nach Herzchirurgie (Tomasdottir et al., 2003) offen zu legen, können wir einen Einfluss dieser Faktoren nicht ausschließen.

4.6.6 Prognostische Marker für postoperativen Verlauf nach Kardiochirurgie

Auch bei kardiochirurgischen Patienten hat der oben bereits erwähnte APACHE II-Score laut Kuhn et al. (2000) am ersten postoperativen Tag eine gute prognostische Aussagekraft für den weiteren Verlauf der postoperativen Inflammation. APACHE II-Werte ≥ 24 wiesen Patienten mit hohem Risiko für ein eskalierendes SIRS bereits zu diesem frühen Zeitpunkt aus und korrelierten mit längeren Bypass- und Beatmungszeiten, sowie höherem Alter und höherer NYHA-Klassifikation (New York Heart Association classification). Bei Werten ≥ 28 stieg die Mortalität auf fast 50% an.

In anderen Untersuchungen waren ebenfalls lange Bypass-Zeiten (> 120 Minuten), Operationsdauer (Furunaga et al., 1996; Hirai et al., 2003), sowie hoher Blutverlust (Laffey et al., 2002) mit besonders ausgeprägtem SIRS verbunden.

Pilz et al. (1996) fanden neben dem APACHE II-Score, die Serumkonzentration von löslichem TNF- α -Rezeptor p55 als guten Prediktor für die postoperative Mortalität. Durch die Kombination von Serummarker mit den im Score erfassten physiologischen Kriterien wird eine frühere Prognose des postoperativen Verlaufs ermöglicht und eine höhere Aussagekraft bezüglich des postoperativen Risikos erzielt. In einer Studie an

pädiatrischen kardiochirurgischen Patienten konnten el-Barbary et al. (2002) den prognostischen Wert dieses Serummarkers bestätigen. Bereits präoperativ gemessene Serumspiegel des löslichen TNF- α -Rezeptor p55 (TNF p55 sR) deuteten auf eine postoperative Zytokinämie, sowie SIRS und MODS hin. Bei Patienten mit akuten Komplikationen durch SIRS oder MODS war der Anstieg des TNF p55 sR nach kardiopulmonalem Bypass stärker ausgeprägt. Bereits 5 Jahre zuvor hatte die gleiche Arbeitsgruppe eine Korrelation von TNF- α und Il-8 mit der Dauer des Bypasses und dem Auftreten von SIRS oder MODS gefunden (Khabar et al., 1997).

Cremer et al. (1996) fanden einen Zusammenhang zwischen massiv erhöhten Il-6 Spiegeln und kardiozirkulatorischer Dysfunktion, gekennzeichnet durch hohe Herzindizes unter niedrigem totalen peripheren Widerstand und metabolische Störungen mit erhöhtem Laktat. In der Kontrollgruppe zeigte sich Il-6 postoperativ nur moderat erhöht und die Patienten ohne auffällige Klinik.

Hirai et al. (2003) stellten fest, dass bei schon intraoperativ höheren Il-6- (>150 pg/ml) und Il-8-Spiegeln, sowie höheren intraoperativen Leukozytenzahlen und einer längeren Bypass-Zeit (> 120 Minuten) das postoperative SIRS signifikant protrahiert (> 12h) verlief. Der Zytokinanstieg erfolgte bei allen Patienten bereits nach der Thorakotomie, vor der extrakorporalen Zirkulation, sodass eine Auslösung des SIRS bereits durch den operativen Stimulus stattfand. In der Folge wurde dessen weiterer Verlauf maßgeblich durch die Dauer kardiopulmonalen Bypasses beeinflusst. Des Weiteren stellte er eine Imbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren in Form von signifikant höheren Il-6-Spiegeln gegenüber tendenziell niedrigeren Spiegeln des antiinflammatorischen IL-10 bei den Patienten mit längerer SIRS-Dauer (>12h) fest.

Bei den von uns untersuchten Patienten betrug die Bypass-Zeiten durchweg weniger als 120 Minuten. Patienten mit Blutverlusten, die Massivtransfusionen erforderten, befanden sich aufgrund der Ausschlusskriterien (2.2) nicht in dem von uns untersuchten Kollektiv. Auch Hochrisikopatienten mit niedriger Ejektionsfraktion, die in anderen Studien häufiger ein schweres SIRS entwickelten (Johnson et al., 1999; Kilger et al., 2003), wurden nicht in unsere Studie eingeschlossen.

Durch die aufgeführten Limitierungen hatten die von uns untersuchten Patienten ein geringes Risiko, ein protrahiertes oder schweres SIRS zu entwickeln. Diese Tatsache resultierte darin, dass der postoperative Verlauf im gesamten Studienkollektiv

komplikationslos und mit kurzen Beatmungsdauern und Intensivstationsaufenthalten (siehe unter Ergebnisse Tabelle 4) verbunden war.

Die gemessenen Zytokinkonzentrationen zeigten kaum Anstiege. Lediglich bei wenigen Patienten gab es unmittelbar postoperativ messbare TNF- α respektive Il-6 Anstiege, die jedoch weit unter den auf ein schweres SIRS nach Kardiochirurgie hindeutenden Schwellenwerten, die Kilger et al. (2003) mit Il-6 > 1000 pg/ml ansetzten, lagen. Diesbezüglich unterschieden sich die beiden Beatmungsgruppen nicht signifikant voneinander.

Sablotzki et. al. (2001 b) fanden bei herzchirurgischen Patienten als aussagekräftige Marker für die Entwicklung eines in der Folge eskalierenden SIRS außer den erhöhten Konzentrationen der pro-inflammatorischen Zytokine Il-6 (>500 pg/ml), Il-8 (>45 pg/ml), Il-18 (>300 pg/ml) und GM-CSF (>1,75 pg/ml), auch eine Erhöhung von anti-inflammatorischem Il-10 (>18 pg/ml) und TGF- β (>7000 pg/ml), sowie erhöhte Procalcitoninspiegel im Serum. Patienten dieser Studie, die im weiteren postoperativen Verlauf verstarben, wiesen bereits am ersten postoperativen Tag signifikant erhöhte Il-8 (89 pg/ml) und Il-18 (530 pg/ml) Spiegel auf, die gegenüber denen von anderen Patienten mit schwerem SIRS nochmals deutlich höher waren. Anhand dieser Marker gaben sie sich bereits zu einem frühen postoperativen Zeitpunkt als Hochrisikopatienten zu erkennen. Als maßgeblich an der Auslösung der inflammatorischen Reaktion beteiligte Faktoren zeichneten sich die Dauer der Operation, der Ischämie und der extrakorporalen Zirkulation (Sablotzki et al., 2001 a; Sablotzki et al., 2002) aus.

Einige Untersucher sehen in der Imbalance pro- und antiinflammatorischer Zytokine (SIRS-CARS), die in einer überschießenden inflammatorischen Reaktion mündet, den Ausgangspunkt eines ungünstigen Krankheitsverlaufes (Bone et al., 1996 a; Mc Bride et al., 1998; Van der Poll et al., 1994). An den Zytokinkonzentrationen lässt sich die Gewichtung pro- und antiinflammatorischer Kräfte nicht direkt ablesen. In der Studie von Hirai waren bei protrahiertem SIRS die Spiegel des antiinflammatorischen Il-10 bei erhöhten Il-6-Spiegeln niedrig. Jedoch fanden Sablotzki et al. (2001 b) sowohl erhöhte proinflammatorische als auch erhöhte antiinflammatorische Zytokinspiegel bei eskalierendem SIRS, so dass sich aus den Konzentrationen der Zytokine im Serum keine resultierende Richtung der inflammatorischen Reaktion errechnen lässt.

4.7 Rauchen und Inflammation

4.7.1 Oxidativer Stress

Zigarettenrauch stellt für bronchiale Epithelzellen oxidativen Stress dar, der zur Vermehrung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten (Yang et al., 2006) und einem Verbrauch von Antioxidanzien wie Glutathion (Kode et al., 2006; Yang et al., 2006) führt. Glutathion hat außer der Regeneration körpereigener Redoxsysteme die Funktion, intrazelluläre Transkriptionsstimulatoren wie nuclear factor κ B (NF κ B) und activator protein-1 (AP-1) zu inhibieren (Jafari et al., 2004). Es ist so an der Hoch- und Runterregulierung von Genen, die die Expression inflammatorischer Mediatoren kodieren, beteiligt.

4.7.2 Auswirkungen auf inflammatorische Mediatoren

An normalen humanen Bronchialepithelzellen konnte gezeigt werden, dass Zigarettenrauch die Expression inflammatorische Mediatoren wie lösliches Interzelluläres Adhäsionsmolekül (sICAM-1), Interleukin 1 β (IL-1 β), Interleukin 8 (IL-8) und Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor (GM-CSF) durch die Aktivierung von NF κ B und Mitogen-aktivierter Proteinkinase (MAPK) erhöht (Hellermann et al., 2002).

MonoMac6-Zellen wiesen bei Zigarettenrauchexposition erhöhte IL-8- und TNF- α -Produktion, in Verbindung mit Glutathionverbrauch, erhöhten reaktiven Sauerstoffmetaboliten und Aktivierung von NF κ B auf (Yang et al., 2006).

Ebenso induzierte Zigarettenrauchextrakt dosisabhängig die Freisetzung von IL-6 und IL-8, in Verbindung mit Kerntranslokation von NF κ B, in Epithelzellen der kleinen Atemwege (small airway epithelial cells - SAEC) (Kode et al., 2006) und induziert dort eine Hochregulierung von Genen die für Zytokine, angeborene Immunität, Apoptose sowie Antioxidanzien kodieren und damit an der Pathogenese einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) beteiligt sind (Harvey et al., 2007).

In der bronchoalveolären Lavage von Rauchern sind höhere IL-8 Konzentrationen und mehr neutrophile Granulozyten im Vergleich mit Nichtrauchern zu finden (Mio et al., 1997). Damit lässt sich die Pathogenese chronischer Bronchitiden und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen erklären.

4.7.3 Einfluss der Raucheranamnese auf die Inflammation nach Kardiochirurgie

Den potentiellen Einfluss einer Raucheranamnese auf die plasmatischen und bronchoalveolären Konzentrationen inflammatorischer Mediatoren nach Kardiochirurgie, durch die unter 4.7.2 geschilderten Effekte untersuchten wir prospektiv und fanden diesbezüglich keine Korrelationen.

VILI geht mit der Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen einher. Die dehnungsinduzierte Zytokinsynthese ist von Oxidanzienfreisetzung abhängig und wird durch die Inhibierung von NFκB und AP-1 durch Glutathion reguliert, sodass Antioxidanzien durch Vermehrung des intrazellulären Glutathions die Lunge gegen dehnungsinduzierte Schädigungen schützen könnten (Jafari et al., 2004).

4.8 Bewertung unserer Ergebnisse

4.8.1 Intention unserer Studie

Der Einfluss der Beatmungsstrategie auf die inflammatorische Komponente der ARDS ist in mehreren Studien nachgewiesen worden. Durch lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina wurden in Korrelation mit niedrigeren Zytokinspiegeln der Krankheitsverlauf und –ausgang verbessert (4.4.7).

Auch kardiochirurgische Eingriffe sind insbesondere in Verbindung mit extrakorporaler Zirkulation häufig mit einer inflammatorischen Reaktion verbunden, die den postoperativen Verlauf und Ausgang in erheblichem Maße mitbestimmen kann (4.6.6).

Effekte lungenprotektiver Beatmungsstrategien auf die postoperative Inflammation und den klinischen Verlauf nach kardiochirurgischen Eingriffen sind bislang nur von wenigen Untersuchern (Koner et al., 2004; Zupancich et al., 2005) evaluiert worden.

Wir wollten mit unserer Studie klären, ob die postoperative Beatmung nach herzchirurgischen Operationen die inflammatorische Antwort auf den Eingriff signifikant beeinflusst. Unsere Untersuchungen konzentrierten sich hierbei auf die ersten sechs postoperativen Stunden, in denen wir zwei Patientengruppen mit niedrigen versus hohen Tidalvolumina beatmeten und ihre Zytokinspiegel im zeitlichen Verlauf im Serum, sowie einmalig nach sechs Stunden in der bronchoalveolären Lavage bestimmten.

4.8.2 Anwendung hoher versus niedriger Tidalvolumina

Prämisse des Studiendesigns war eine Minimierung des individuellen Risikos für den Patienten, von der Beatmungsstrategie oder den diagnostischen Prozeduren beeinträchtigt zu werden.

Ethische Bedenken bezüglich Standardbehandlungen versus Studienbehandlung in "low" versus „high tidal volume" Beatmungsstudien wurden bereits von Miller und Silverman, sowie Brower an anderen Stellen diskutiert (Brower et al., 2004; Miller et al., 2004). Für das von uns untersuchte Patientenkollektiv unterliegt die mutmaßliche Standardbehandlung ebenfalls einer Variabilität, wie die Autoren dies in Bezug auf die ARDSNet-Studie (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000) und andere klinische Studien beschrieben. Eine „beste" Behandlung betreffend der Tidalvolumina bei lungengesunden kardiochirurgischen Patienten während der postoperativen Nachbeatmungsphase wurde bislang nicht validiert. Ein Nachweis, dass Patienten mit gesunden Lungen durch Beatmung mit höheren Tidalvolumina geschädigt werden, liegt nicht vor (Wrigge et al., 2004; Wrigge et al., 2000).

Wir beatmeten Patienten mit Tidalvolumina von 6 versus 12 ml/kg errechnetem Körpergewicht. Beide Tidalvolumina liegen im Bereich klinisch angewandeter Beatmungsstrategien. Die Rechtfertigung der Anwendung dieser sich deutlich unterscheidenden Tidalvolumina im Rahmen unserer Studie liegt in der Zielsetzung, dem ethischen Anspruch der oben genannten Autoren entsprechend, signifikante, valide Daten zu generieren. Eine Kontrollgruppe mit niedrigeren Tidalvolumina als 12 ml/kg errechnetem Körpergewicht, die einem mutmaßlichen Standard entsprochen hätte, nahmen wir nicht ins Studiendesign auf, da diese möglicherweise geringere Rohdatenunterschiede zur Studienbehandlung geliefert hätte. Dadurch hätte ein größeres Patientenkollektiv untersucht werden müssen, um mit gleicher statistischer Aussagekraft signifikante, valide Daten zu erhalten. Die Untersuchung von mehr Patienten beinhaltet mehr schlechte Ereignisse und schlechte Verläufe im weniger günstigen Studienarm. Dies sollte aus ethischen Gründen ebenfalls vermieden werden. So stellten wir, wie in der ARDS-Net-Studie (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000), ein sehr niedriges einem sehr hohen Tidalvolumen in den beiden Studienarmen in der Absicht gegenüber, dadurch deutliche Unterschiede in einem

möglichst kleinen Kollektiv mit hinreichend großer Aussagekraft und Signifikanz messen zu können.

4.8.3 Limitierungen unserer Studie

Die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage gilt sogar bei Patienten mit ALI oder ARDS als sichere Intervention (Montravers et al., 1993; Steinberg et al., 1993). Dennoch kann sie zu einem signifikanten Anstieg der Zytokinplasmaspiegel führen (Krause et al., 1997). Um dieses Artefakt zu reduzieren, führten wir die Lavage mit einem kleinen Spülvolumen von nur 20 ml isotonischer Kochsalzlösung durch und nahmen so eine methodische Limitierung (Pugin et al., 2002) in Kauf.

Des Weiteren wurden zugunsten der Reduktion des individuellen Risikos nur Patienten nach unkomplizierten elektiven Herzoperationen, ohne hohen Blutverlust mit konsekutiver Massivtransfusion, der für die stärkere Ausprägung eines postoperativen SIRS mitverantwortlich gemacht wird (Laffey et al., 2002), eingeschlossen.

Die Bypass-Zeiten des untersuchten Kollektivs betragen längstens 106 Minuten und stellten somit keine Prädisposition für eskalierendes SIRS (vergleiche Hirai et al., 2003) dar. In Bezug auf die exogenen Faktoren, die eine starke Ausprägung eines SIRS begünstigt hätten, handelte es sich also um Patienten mit niedrigem Risiko (low-risk-patients) (Laffey et al., 2002).

Als exogene Risikofaktoren für eine kardiozirkulatorische Dysfunktion in Form eines niedrigen systemischen Gefäßwiderstandes durch postoperative Vasoplegie erwiesen sich in einer Studie von Carrel et al. (2000) an 800 elektiv operierten kardiochirurgischen Patienten die Bypassdauer und -temperatur, sowie die Menge der verabreichten kardioplegischen Lösung, die linksventrikuläre Pumpfunktion und die präoperative Behandlung mit Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden-Enzyms (ACE-Hemmer). In unserer Studie lagen bezüglich dieser Faktoren keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor. Eine ausgeprägte kardiozirkulatorische Dysfunktion stellten wir bei keinem Patienten des untersuchten Kollektivs fest. Alle Patienten beider Beatmungsgruppen hatten allenfalls nur geringen Volumen- und Katecholamin-respektive Vasopressorenbedarf. Anzeichen für eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung oder ausgeprägte metabolische Dysbalancen wiesen die engmaschig durchgeführten Blutgasanalysen nicht auf.

Endogene Risikofaktoren wie niedrige präoperative Ejektionsfraktion oder hohes Alter (Johnson et al., 1999; Kilger et al., 2003) lagen beim untersuchten Kollektiv nicht vor. Eine Genetische Prädisposition (Schroeder et al., 2003; Tomasdottir et al., 2003) wurde nicht untersucht.

Der Einfluss der intraoperativen Beatmungsstrategie auf die Mediatorenspiegel war auf in der Summe weniger als zwei Stunden vor und nach dem kardiopulmonalen Bypass beschränkt. In dieser Zeit erfolgte die Beatmung im druckkontrollierten Modus mit Tidalvolumina zwischen 8 bis 10 ml/kg errechnetem Körpergewicht ohne signifikante Unterschiede zwischen den später durch Randomisierung gebildeten Beatmungsgruppen.

Wir entschieden uns dafür, die Patienten postoperativ nach Eintreffen auf der Intensivstation unter kontrollierten Bedingungen in die Studie einzuschließen, da die maschinellen Beatmungseinstellungen unmittelbar nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypass häufig einer Diskontinuität unterliegen. In dieser Phase erfolgen häufige Wechsel der Beatmungsmodalitäten für chirurgische Interventionen, wegen hämodynamischer Instabilität während des Abgangs von der Herzlungenmaschine, die den Einsatz von PEEP limitiert oder wegen manueller Beatmung beim Transport zur Intensivstation unterbrochen.

Die Zytokinspiegel bei Einschluss in die Studie mit Aufnahme der zugelosten Beatmungsstrategie unterschieden sich schließlich weder zwischen den Beatmungsgruppen mit niedrigen respektive hohen Tidalvolumina, noch zwischen Rauchern und Nichtrauchern.

4.8.4 Ergebnisse anderer Studien

Wie oben geschildert, wurden in mehreren Studien an ARDS-Patienten günstige Effekte lungenprotektiver Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina auf den Verlauf inflammatorischer Reaktionen gezeigt, die mit abgeschwächtem Krankheitsverlauf und niedriger Mortalität korrelierten (Amato et al., 1998; The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000).

Als schädigende Mechanismen maschineller Beatmung wurden in tierexperimentellen Studien Volutrauma, Atelektrauma und Biotrauma (Tremblay et al., 1998) (vergleiche 4.2) ermittelt. Diese führen zu morphologischen Affektionen der Lungen in Form diffuser

Alveolarschäden, Beeinträchtigungen von Lungenmechanik und -funktion, sowie Permeabilitätsstörungen.

Außerdem werden durch schädigende Beatmung inflammatorische Reaktionen durch intrapulmonale Bildung von Mediatoren (Tremblay et al., 1997) und deren Freisetzung in die systemische Zirkulation (Von Bethmann et al., 1998), sowie durch bakterielle Translokation (Nahum et al., 1997) initiiert respektive verstärkt. Massive Mediatorenausschüttung kann zu Multiorganversagen mit hohen Mortalitätsraten führen (Goris et al., 1985; Matsuoka et al., 1994; Sugiura et al., 1994; Takata et al., 1997). Durch die Minimierung der schädigenden Mechanismen kann die inflammatorische Antwort verringert werden (Ranieri et al., 1999 a).

Inwiefern die inflammatorische Antwort nach Herzoperation mit extrakorporaler Zirkulation durch die postoperative Beatmungsstrategie beeinflusst wird, war bislang noch unklar (Laffey et al., 2002).

In Untersuchungen an Patienten nach großer Thorax- oder Abdominalchirurgie (Wrigge et al., 2004) konnten wir keinen Einfluss der Beatmungseinstellungen auf die leicht bis moderat ausgeprägten inflammatorischen Reaktionen nachweisen.

Koner et al. (2004) fanden bei 44 Patienten, während und zwei Stunden nach kardiopulmonalem Bypass im Rahmen elektiver koronarchirurgischer Eingriffe ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der TNF- α - und Il-6-Plasmaspiegeln in Abhängigkeit von der Beatmung mit protektivem Tidalvolumen ($V_T = 6$ ml/kg) und PEEP von 5 cmH₂O versus konventionellem Tidalvolumen ($V_T = 10$ ml/kg) bei PEEP von 5 cmH₂O oder 0 cmH₂O (ZEEP). Der Gasaustausch war besser bei PEEP 5 cmH₂O, unabhängig vom Tidalvolumen. Die Krankenhausverweildauer wurde durch die Beatmungsstrategie nicht beeinflusst. Bronchoalveoläre Mediatorenkonzentrationen wurden nicht untersucht.

Zupancich et al. (2005) fanden nach 6 Stunden konventioneller postoperativer Beatmung mit hohem Tidalvolumen (10-12 ml/kg) und niedrigem PEEP (2-3 cmH₂O) höhere bronchoalveoläre Il-6- und Il-8-Konzentrationen, sowie einen höheren Il-8-Plasmaspiegel als nach protektiver Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen (8-10 ml/kg) und hohem PEEP (10 cmH₂O). Der klinische postoperative Verlauf war bei protektiver Beatmungsstrategie durch kürzere Beatmungsdauer (11 \pm 3 versus 16 \pm 4, P<0.05) und kürzere Intensivstationsaufenthaltsdauer (25 \pm 6 versus 42 \pm 13, P < 0.001) gekennzeichnet. Beim Studiendesign fällt auf, dass sich die Beatmungsstrategien mehr

durch die stark differierenden PEEP-Niveaus als durch die dicht beieinander liegenden Tidalvolumina unterscheiden. So ist der Haupteffekt der als protektiv konzipierten Beatmungsstrategie dem höheren PEEP beizumessen. Da das endinspiratorische Lungenvolumen mit höherem PEEP und sich wenig unterscheidendem Tidalvolumen bei der protektiven Beatmungsstrategie kaum geringer als bei der konventionellen Strategie gewesen sein kann, scheint nicht die Lungenüberdehnung, sondern das Atelektrauma ausschlaggebend für die höheren Zytokinspiegel und den verzögerten postoperativen Verlauf gewesen zu sein. Die hier als protektiv gehandelten Tidalvolumina sind deutlich größer, als die im Rahmen der Studien an ARDS-Patienten erfolgreich eingesetzten 6 ml/kg.

4.8.5 Bewertung unserer Ergebnisse

4.8.5.1 Postoperativer klinischer Verlauf

Bei der Untersuchung 44 elektiv operierter kardiochirurgischer Patienten mit niedrigem Risikoprofil für perioperative Komplikationen fanden wir in den gemessenen systemischen und bronchoalveolären Mediatorenspiegeln, eine den postoperativen Verlauf nicht beeinträchtigende inflammatorische Reaktion auf den durchgeführten Eingriff. Ein klinisch relevantes SIRS, MODS oder ALI/ARDS, das mit den in 4.6.2 und 4.6.3 genannten Häufigkeiten auftreten kann, fanden wir bei keinem der von uns untersuchten Patienten.

Hachenberg et al. berichten in zwei Studien (Hachenberg et al., 1997; Hachenberg et al., 1994) über eine signifikant beeinträchtigte Oxygenierung infolge einer Affektion der Lungen durch Herzchirurgie. Auch Asimakopoulos et al. (1999) berichten über häufig (20-90%) auftretende Störungen der postoperativen Lungenfunktion und Oxygenierung (siehe 4.6.3). Sie vermuten, dass sowohl molekulare als auch zelluläre Mechanismen, die im Rahmen der postoperativen inflammatorischen Reaktion auf kardiochirurgische Eingriffe auftreten, hierfür verantwortlich sind.

Gilliland et al. zeigten in einer Studie an pädiatrischen, kardiochirurgischen Patienten, dass in erster Linie eine Granulozytenaktivierung, die sie anhand erhöhter CD18 und CD11b Expression feststellten, mit gestörter pulmonaler Funktion einhergeht, ohne dass diese mit erhöhten inflammatorischen Mediatorenspiegeln korreliert (Gilliland et al., 1999).

Bei den von uns untersuchten Patienten kam es postoperativ nach elektiver Kardiochirurgie nur zu milden bis moderaten Beeinträchtigungen der Oxygenierung (3.4 Tabelle 6). Die P_aO_2/F_iO_2 -Werte waren lediglich geringfügig herabgesetzt und entsprachen bei keinem Patienten den ARDS-Kriterien (Bernard et al., 1994) ($<200\text{mmHg}$). Eine Korrelation dieser Beeinträchtigung zu Mediatorenspiegeln konnten wir ebenso nicht nachweisen. CD18 und CD11b bestimmten wir nicht, sondern lediglich den GM-CSF der keine Hinweise auf eine ausgeprägte Granulozytenstimulation lieferte. Beide Beatmungsstrategien sorgten für vergleichbare arterielle Oxygenierung mit höheren PEEP in der Gruppe mit niedrigeren V_T .

Eine relevante Störung der Ventilation war ebenso bei keinem Patienten festzustellen. Die P_aCO_2 lagen bei allen Patienten im angestrebten Normbereich, wobei sie in der Gruppe mit niedrigen Tidalvolumina bei höheren Beatmungsfrequenzen im Vergleich zur Gruppe mit hohen Tidalvolumina signifikant höher waren. Erklären lässt sich dies bei vergleichbarem Atemminutenvolumen durch einen höheren Anteil der Totraumventilation am Minutenvolumen bei niedrigen Tidalvolumina und höheren Beatmungsfrequenzen.

Da das Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen durch präoperativ durchgeführte Lungenfunktionsuntersuchungen der elektiv operierten Patienten evaluiert wurde und im untersuchten Kollektiv nicht erhöht war, ist der diesbezüglich durchweg komplikationslose Verlauf zu erklären.

Die Funktionen anderer Organe wie Leber und Nieren zeigten sich anhand ihrer biochemischen Marker, den Transaminasen und der Serum-Kreatinin-Konzentration nicht wesentlich beeinträchtigt (3.2 Tabelle 4). Diese waren in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Außer einem lediglich leichten Anstieg des Serum-Kreatinins innerhalb des Normbereiches war ein in beiden Gruppen gleichermaßen ein moderater Anstieg der Serum-ASAT zu beobachten. Dieser ist durch das muskuläre Trauma im Rahmen der Thorakotomie und die intraoperative Myokardischämie zu erklären und nicht als Marker einer Leberschädigung zu werten. Die Serum-ALAT als weiterer Marker einer Leberschädigung zeigte keinen Anstieg. Der Anstieg des Serum-Kreatinins korrelierte nicht wie in den Untersuchungen von Imai et al. (2003) mit der Beatmungsstrategie, sondern war in beiden Beatmungsgruppen gleichermaßen ausgeprägt, am ehesten durch perioperative Minderperfusion der Nieren bedingt.

Eine stärker ausgeprägte kardiozirkulatorische Dysfunktion in Verbindung mit erhöhten Il-6-Spiegeln, wie sie Cremer et al. (1996) beschreiben, war im untersuchten Kollektiv nicht vorzufinden. Die Patienten beider Gruppen hatten allenfalls nur niedrigen Volumen- und Katecholaminbedarf.

Die postoperative Gesamteiweiß-Konzentration im Serum war in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede erniedrigt (3.4 Tabelle 6) und ist am ehesten auf Dilutionseffekte nach kardiopulmonalem Bypass zurückzuführen, ohne Rückschlüsse auf eine Syntheseleistung zuzulassen.

Die postoperativen Verläufe waren komplikationslos mit unauffälligen Beatmungs- und Intensivbehandlungsdauern. Dies ist wohl durch die oben erwähnten Ausschlusskriterien zur Erhöhung der Patientensicherheit, aus denen ein niedriges Risiko für postoperative Komplikationen resultiert, mitverursacht.

Laffey et al. (2002) führen in ihrem Übersichtsartikel über die systemische Entzündungsreaktion nach Herzchirurgie an, dass viele Studien verschiedenste therapeutische Optionen an Patientenkollektiven mit niedrigem bis minimalem Risiko für postoperative Komplikationen untersuchten. Er gibt zu bedenken, dass in Kollektiven mit niedrigen Risiken, die Effekte angewendeter Strategien in den Ergebnissen weniger zum Tragen kommen könnten und dass dies zu fehlender Signifikanz potenziell günstiger Wirkung einer Therapie führen könnte.

4.8.5.2 Auswirkungen der Beatmungsstrategie auf die pulmonalen Mediatorenkonzentrationen

Die bronchoalveolären TNF- α -Konzentrationen waren bei niedrigen Tidalvolumina signifikant, die Il-6-Konzentrationen tendenziell niedriger nach 6 Stunden postoperativer Beatmung. Im untersuchten Kollektiv war dieser Effekt nicht relevant für den postoperativen klinischen Verlauf, zeigt aber dennoch eine signifikante Beeinflussung der pulmonalen inflammatorischen Reaktion durch die Beatmungsstrategie. Die bronchoalveolär erhöhten Mediatorenspiegel korrelierten nicht mit erhöhten Konzentrationen im Serum. Von einer Beeinflussung der alveolokapillären Permeabilität im Sinne einer Dekompartimentalisierung ist aufgrund dessen nicht auszugehen.

Einen weiteren Erklärungsansatz für die von uns ohne systemisches Korrelat gefundenen erhöhten pulmonalen Mediatorenspiegel bieten die oben (4.6.4) zitierten

Ergebnisse von Liebold et al. (1999). Hiernach ist die Lunge zytokinkonsumierendes Organ, der hauptsächlich durch das Myokard im Rahmen des Ischämie-/Reperfusionsschadens ausgeschütteten Mediatoren, die ihren maximalen Serumspiegel eine Stunde nach Abklemmen der Aorta erreichen und während der ersten postoperativen Stunden bei unkompliziertem Verlauf bereits wieder abfallen. Die so entstandene sekundäre pulmonale Inflammation wäre postoperativ nach sechs Stunden verstärkt in nicht protektiv beatmeten Lungen, ohne signifikante Unterschiede in der systemischen Zirkulation zu finden.

4.8.5.3 Auswirkung der Beatmungsstrategie auf die systemischen Mediatorenkonzentrationen

In zahlreichen Studien bemühten sich verschiedene Arbeitsgruppen die postoperative Inflammation nach Herzoperationen anhand systemischer Mediatorenkonzentrationen zu untersuchen und hierunter Korrelate zum postoperativen klinischen Verlauf zu finden (4.6.6). Wir fanden in dem von uns untersuchten Kollektiv nur vereinzelt unmittelbar postoperativ erhöhte Zytokinspiegel. Diese zeigten bei unauffälligen, komplikationslosen postoperativen Verläufen keine klinische Relevanz.

Die bei 18 Patienten unmittelbar postoperativ erhöhten TNF- α -Serumspiegel zeigten unter protektiver Beatmung einen signifikant schnelleren Abfall im Verlauf von 6 Stunden, so dass wir einen Effekt der Beatmungsstrategie auf die systemischen Mediatorenkonzentrationen darstellen konnten.

Allerdings war die signifikante Modulation der systemischen TNF- α -Spiegel durch die Beatmungsstrategie für den klinischen Verlauf dieser Patienten unwesentlich, da sie sich weder auf die Beatmungsdauern und Intensivstationsverweildauern, wie dies bei Zupancich et al. (2005) der Fall war, noch auf den Krankheitsverlauf und -ausgang, wie in den zitierten Studien an ARDS-Patienten (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000; Amato et al., 1998) auswirkte.

Durch die in unserem Studiendesign festgelegten Ausschlusskriterien selektierten wir Patienten, die ein geringes Risikoprofil für postoperative Komplikationen aufwiesen. Die unter 4.6.6 aufgeführten Prädispositionen und durch den Eingriff bedingte Faktoren, die ein Risiko für einen komplizierten Verlauf nach Kardiochirurgie darstellen, waren in dem von uns untersuchten Kollektiv nicht gegeben und schlugen sich auch nicht in den oben

(4.6.6) aufgeführten prognostischen Markern nieder, sodass die fehlende Signifikanz eines günstigen Therapieeffektes durch die von Laffey et al. (2002) diskutierte Untersuchung an einem Kollektiv mit niedrigem Risikoprofil bedingt sein könnte.

Ob die von uns gefundenen Effekte der Beatmungsstrategie auf die postoperative Inflammation nach Herzchirurgie bei Patientenkollektiven mit hohem Risiko für postoperative Komplikationen oder stärkerer Zytokinausschüttung auf den Eingriff, den postoperativen klinischen Verlauf unbeeinflusst lassen, ist durch unsere Studie nicht geklärt, und wäre an einem solchen Kollektiv zu untersuchen.

Dass Zytokinspiegel mit klinischem Verlauf wie Multiorganversagen korrelieren und durch lungenprotektive Beatmungsstrategie beeinflusst werden können, haben Ranieri et al. an ARDS-Patienten gezeigt (Ranieri et al., 2000; Ranieri et al., 1999 a).

4.8.5.4 Interindividuelle Unterschiede der inflammatorischen Antwort

Im von uns untersuchten Kollektiv waren die gemessenen Zytokinkonzentrationen nicht normalverteilt und wurden zur Anwendung parametrischer statistischer Testverfahren logarhythmisch transformiert. Die fehlende Normalverteilung dieser Daten spricht für deutliche interindividuelle Unterschiede in der inflammatorischen Antwort in Form von Zytokinproduktion respektive –freisetzung. Am mit 861 Patienten wesentlich größeren Kollektiv der ARDS-Net-Studie (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000) zeigte sich ebenfalls keine Normalverteilung der Zytokinspiegel. Diese Tatsache stützt unsere Ergebnisse und entkräftigt den Verdacht auf einen Artefakt durch eine zu geringe Fallzahl unserer Studie.

4.8.5.5 Hyperkapnie und Azidose

Die Laktatspiegel der Gruppe mit niedrigen Tidalvolumina waren bereits bei Einschluss in das Studienprotokoll signifikant höher, die Basenüberschüsse und Bikarbonatspiegel waren zu diesem Zeitpunkt niedriger.

Die vorbestehende metabolische Verschiebung in Richtung Azidose wurde durch die respiratorische Verschiebung in Richtung Hyperkapnie verstärkt. Beiden Komponenten wird wie oben beschrieben (4.4.9) lungenprotektive Wirkung und immunmodulatorisches Potential zugesprochen. Diese möglichen Einflüsse stehen im Einklang mit den von uns

gemessenen niedrigeren pulmonalen Zytokinspiegeln in der Gruppe mit niedrigeren Tidalvolumina.

Eine Beeinträchtigung des Herzzeitvolumens durch Steigerung der rechtsventrikulären Nachlast in Form erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstandes (Viitanen et al., 1990) und durch Senkung der Myokardkontraktilität (Prys-Roberts et al., 1967) bei Hyperkapnie ist in dem von uns untersuchten Kollektiv wenig wahrscheinlich. Bei kardiozirkulatorischer Stabilität der Patienten beider Gruppen unterschieden sich die im Normbereich liegenden zentralvenösen Sättigungen ($77.1 \pm 7.3\%$ in der niedrige V_T -Gruppe versus $73.0 \pm 6.5\%$ in der hohe V_T -Gruppe, $p=0.066$) nicht signifikant voneinander, sodass von einem gleichermaßen adäquat geleisteten Herzzeitvolumen ausgegangen werden kann. Die Gruppen unterschieden sich weder in der präoperativen linksventrikulären Funktion, noch in der Bypasszeit und hatten keinen unterschiedlichen postoperativen Katecholamin- und Volumenbedarf. Dies spricht ebenso für ein vergleichbares Herzzeitvolumen der Gruppen.

Außerdem wird neben den oben erwähnten, das Herzzeitvolumen senkenden Wirkungen (Prys-Roberts et al., 1967; Viitanen et al., 1990), ein steigernder Effekt eventuell durch ausgeprägtere Senkung des peripheren Widerstandes und somit der Nachlast, durch Vasodilatation bei Hyperkapnie diskutiert (Thorens et al., 1996; Weber et al., 2000) (4.4.9).

Auch eine bessere Erholung der myokardialen Funktion nach kalter kardioplegischer Ischämie wurde durch hyperkapnisch azidotische Perfusion im Tierversuch gezeigt (Nomura et al., 1994), so dass eine bessere Myokardkontraktilität resultieren kann.

In unserer Studie gab es keine signifikante Korrelation zwischen Azidose und Dauer des Intensivstationaufenthaltes. Der Trend eines längeren Intensivstationaufenthaltes in der niedrigen V_T Gruppe ist weder durch metabolische noch durch respiratorische Komponenten des Säure-Basen-Gleichgewichtes zu erklären.

5. Zusammenfassung

Wir untersuchten den Einfluss der postoperativen Beatmungsstrategie auf die inflammatorische Reaktion nach herzchirurgischen Operationen mit extrakorporaler Zirkulation. Dazu bestimmten wir die pulmonalen (in der bronchoalveolären Lavage) und systemischen (im Serum) Konzentrationen mehrerer inflammatorischer Mediatoren unter protektiver Beatmungsstrategie mit niedrigem Atemzugvolumen (6 ml/kg Körpergewicht) versus konventionelle Beatmung mit hohem Atemzugvolumen (12 ml/kg Körpergewicht) innerhalb der ersten 6 postoperativen Stunden.

Die inflammatorische Reaktion auf den Eingriff war in unserem Kollektiv mild bis moderat ausgeprägt, mit nur gering erhöhten Konzentrationen einzelner Mediatoren und beeinträchtigte den postoperativen klinischen Verlauf nicht.

Dennoch konnten wir einen Einfluss der Beatmungsstrategie auf die Mediatorenkonzentrationen feststellen.

Nach 6 stündiger postoperativer Beatmung fanden wir in der bronchoalveolären Lavage signifikant höhere TNF- α - ($p < 0,01$) und tendenziell höhere IL-6- Konzentrationen ($p = 0,078$).

Bei den systemischen Mediatorensiegeln zeigte sich nur bei Patienten mit unmittelbar postoperativ erhöhten TNF- α -Konzentrationen eine signifikante Auswirkung der protektiven Beatmung in Form eines schnelleren Abfalls dieses Zytokins.

Die mild ausgeprägte postoperative Inflammation und den unauffälligen klinischen Verlauf des von uns untersuchten Kollektivs, erklären wir uns durch die im Studiendesign zur Patientensicherheit festgelegten Ausschlusskriterien. Die Effekte der protektiven Beatmungsstrategie mit niedrigen Tidalvolumina waren bei den Patienten mit niedrigem Risikoprofil für postoperative Komplikationen wie SIRS, MODS oder ARDS nur gering. Das Problem der Darstellbarkeit günstiger Therapieeffekte an Patienten mit niedrigem Risikoprofil diskutierten schon Laffey et al. (2002) an anderer Stelle.

Eine Verbesserung des klinischen Verlaufes oder gar Senkung der Mortalität in Korrelation mit niedrigeren Mediatorensiegeln durch protektive Beatmungsstrategie mit niedrigem Tidalvolumen (6 ml/kg Körpergewicht) konnten wir nicht beobachten. Diese Effekte wurden allerdings an Patientenkollektiven gezeigt, die sich durch ARDS und MODS deutlich von unserem Studienkollektiv unterschieden (Amato et al., 1998 ;

Ranieri et al., 2000; Ranieri et al., 1999 a; The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000).

Koner et al. (2004) fanden an herzchirurgischen Patienten Ergebnisse, die mit unseren konkordant sind. Zupancich et al. (2005) konnten eine Beeinflussung des klinischen Verlaufs nach Herzchirurgie durch die postoperative Beatmungsstrategie, korrelierend mit unterschiedlichen Zytokinspiegeln zeigen. Allerdings sind die beobachteten Effekte hier nicht durch protektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina sondern durch Unterschiede des PEEP mit unterschiedlicher Rekrutierung und Atelektrauma bedingt.

Bei Patienten mit geringem Risikoprofil für postoperative Komplikationen konnten wir einen Effekt protektiver Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina (6 ml/kg Körpergewicht) auf pulmonale und systemische Konzentrationen inflammatorischer Mediatoren, ohne Einfluss auf den klinischen Verlauf zeigen. Eine Relevanz der Beatmungsstrategie für den postoperativen Verlauf nach Herzchirurgie zeigten andere Untersucher (Zupancich et al., 2005) bei Studiendesign mit anderen Beatmungskonzepten. Wir können nicht ausschließen, dass auch protektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina (6 ml/kg Körpergewicht) bei Patienten mit höherem Risiko für postoperative Komplikationen den klinischen Verlauf relevant beeinflusst.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Agouridakis P, Kyriakou D, Alexandrakis MG, Perisinakis K, Karkavitsas N, Bouros D. Association between increased levels of IL-2 and IL-15 and outcome in patients with early acute respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 862-867.
- (2) Albert RK. Least PEEP: primum non nocere. *Chest* 1985; 87: 2–3.
- (3) Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi FG, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-354.
- (4) American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
- (5) Andrivet P, Adnot S, Brun-Buisson C, Chabrier PE, Darmon JY, Braquet P, Lemaire F. Involvement of ANF in the acute antidiuresis during PEEP ventilation. *J Appl Physiol* 1988; 65: 1967–1974.
- (6) Argiras EP, Blakeley CR, Dunnill MS, Otremski S, Sykes MK. High PEEP decreases hyaline membrane formation in surfactant deficient lungs. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1278–1285.
- (7) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2(7511): 319-323.

- (8) Asimakopoulos G, Smith PL, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1107-1115.
- (9) Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in adult respiratory distress syndrome. In: Bone RC, editor. *Clinics in Chest Medicine*. Philadelphia: Saunders W B, 1982: 35-56.
- (10) Barth A, Bauer R, Gedrange T, Walter B, Klinger W, Zwiener U. Influence of hypoxia and hypoxia/hypercapnia upon brain and blood peroxidative and glutathione status in normal weight and growth- restricted newborn piglets. *Exp Toxicol Pathol* 1998; 50: 402-410.
- (11) Bauer TT, Monton C, Torres A, Cabello H, Fillela X, Maldonado A, Nicolas J, Zavala E. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls. *Thorax* 2000; 55: 46-52.
- (12) Benito S, Lemaire F. Pulmonary pressure–volume relationship in acute respiratory distress syndrome in adults: role of positive end-expiratory pressure. *J Crit Care* 1990; 5: 27–34.
- (13) Bernard G, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R. American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 : 818-824.
- (14) Bidani A, Tzouanakis AE, Cardenas VJ Jr, Zwischenberger JB. Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA* 1994; 272: 957-962.
- (15) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992 a; 101: 1644–1655.

- (16) Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS. *Crit Care Med* 1996 a; 24: 1125-1128.
- (17) Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996 b; 24:163–172.
- (18) Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA* 1992 b; 268: 3452-3455.
- (19) Bonventre JV, Cheung JY. Effects of metabolic acidosis on viability of cells exposed to anoxia. *Am J Physiol* 1985; 249: C149-C159.
- (20) Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, Girardin E, Ricou B, Dayer J, Suter PM. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit Care Med* 1996; 24: 392–397.
- (21) Bouros D, Alexandrakis MG, Antoniou KM, Agouridakis P, Pneumatikos I, Anevllavis S, Pataka A, Patlakas G, Karkavitsas N, Kyriakou D. The clinical significance of serum and bronchoalveolar lavage inflammatory cytokines in patients at risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. *BMC Pulm Med* 2004; 4: 6.
- (22) Broccard AF, Hotchkiss JR, Vannay C, Markert M, Sauty A, Feihl F, Schaller MD. Protective effects of hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 802-806.
- (23) Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, Clementi E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, Ranieri M, Blanch L, Rodi G, Mentec H, Dreyfuss D, Ferrer M, Brun-Buisson C, Tobin M, Lemaire F. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung

- injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1831-1838.
- (24) Brower RG, Bernard G, Morris A. Ethics and standard of care in clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 198-199.
- (25) Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1492-1498.
- (26) Bshouty Z, Ali J, Younes M. Effect of tidal volume and PEEP on rate of edema formation in in situ perfused canine lobes. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1900–1907.
- (27) Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser M P. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *Am J Med* 1991; 91: 23-29.
- (28) Carlin RE, Ferrario L, Boyd JT, Camporesi EM, McGraw DJ, Hakim TS. Determinants of nitric oxide in exhaled gas in the isolated rabbit lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 922–927.
- (29) Carlton DP, Cummings JJ, Scheerer RG, Poulain FR, Bland RD. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol* 1990; 69: 577–583.

- (30) Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: incidence, etiology, and clinical importance. *J Card Surg* 2000; 15: 347-353.
- (31) Coakley RJ, Taggart C, Greene C, McElvaney NG, O'Neill SJ. Ambient pCO₂ modulates intracellular pH, intracellular oxidant generation, and interleukin-8 secretion in human neutrophils. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 603-610.
- (32) Coker PJ, Hernandez LA, Peevy KJ, Adkins K, Parker JC. Increased sensitivity to mechanical ventilation after surfactant inactivation in young rabbit lungs. *Crit Care Med* 1992; 20: 635-640.
- (33) Cooper JA, Van Der Zee H, Line BR, Malik AB. Relationship of endexpiratory pressure, lung volume, and 99mTc-DTPA clearance. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1586-1590.
- (34) Corbridge TC, Wood LDH, Crawford GP, Chudoba MJ, Yanos J, Sznadger JI. Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 311-315.
- (35) Cottrell TS, Levine OR, Senior RM, Wiener J, Spiro D, Fishman AP. Electron microscopic alterations at the alveolar level in pulmonary edema. *Circ Res* 1967; 21: 783-797.
- (36) Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Cardiac Operations *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1714-1720.
- (37) Davies PF, Barbee KA, Volin MV, Robotewskyj A, Chen J, Joseph L, Griem M L, Wernick MN, Jacobs E, Polacek DC, DePaola N, Barakat AI. Spatial relationships in early signalling events of flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 527-549.

- (38) Debs RJ, Fuchs HJ, Philip R, Montgomery AB, Brunette EN, Liggitt D, Patton JS, Shellito JE. Lung-specific delivery of cytokines induces sustained pulmonary and systemic immunomodulation in rats. *J Immunol* 1998; 140: 3482–3488.
- (39) Demaurex N, Downey GP, Waddell TK, Grinstein S. Intracellular pH regulation during spreading of human neutrophils. *J Cell Biol* 1996; 133: 1391-1402.
- (40) Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, Robertson CR, Carter DC, Grant IS, Pollok AJ, Haslett C. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at risk patient groups. *Lancet* 1993; 341: 643–647.
- (41) Dorrington KL, McRae KM, Gardaz JP, Dunnill MS, Sykes MK, Wilkinson AR. A randomized comparison of total extracorporeal CO₂ removal with conventional mechanical ventilation in experimental hyaline membrane disease. *Intensive Care Med* 1989; 15: 184–191.
- (42) Douzinas EE, Tsidemiadou PD, Pitaridis MT, Andrianakis I, Bobota-Chloraki A, Katsouyanni K, Sfyra D, Malagari K, Roussos C. The regional production of cytokines and lactate in sepsis-related multiple organ failure. *Am J Respir Crit. Care Med* 1997; 155: 53–59.
- (43) Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 880-884.
- (44) Dreyfuss D, Saumon G. Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible? *Intensive Care Med* 1992 a; 18: 139–141.
- (45) Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J respire Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.

- (46) Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical ventilation–induced pulmonary edema: interaction with previous lung alterations. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1568–1575.
- (47) Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Spontaneous resolution of pulmonary edema caused by short periods of cyclic overinflation. *J Appl Physiol* 1992 b; 72: 2081-2089.
- (48) Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159-1164.
- (49) Ebata T, Watanabe Y, Amaha K, Hosaka Y, Takagi S. Haemodynamic changes during the apnoea test for diagnosis of brain death. *Can J Anaesth* 1991; 38: 436-440.
- (50) Egan EA. Lung inflation, lung solute permeability, and alveolar edema. *J Appl Physiol* 1982; 53: 121–125.
- (51) Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, Schoenfeld D, Matthay MA. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 231–236.
- (52) El-Barbary M, Khabar KS. Soluble tumor necrosis factor receptor p55 predicts cytokinemia and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Crit. Care Med* 2002; 30:1712-1716.
- (53) Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith D E, Geffin B, Laver M B. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 1972; 51: 2315–2323.

- (54) Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1722-1737.
- (55) Fishman AP, Pietra GG. Hemodynamic pulmonary edema. In: Fishman AP and Renkin EM editors. *Pulmonary Edema: Clinical Physiology Series*. Bethesda MD: American Physiological Society, 1979: 79–96.
- (56) Fleisch A. Der Pneumotachograph: Ein Apparat zu Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 1925; 209: 713-722.
- (57) Froese AB, Bryan AC. High frequency ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1363–1374.
- (58) Furunaga A, Tsuboi H, Itoh H, Kawamura T, Minami Y, Gohra H, Katoh T, Fujimura Y, Esato K. Significance of systemic inflammatory response syndrome at cardiopulmonary bypass *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1996; 44: 790-794.
- (59) Gabig TG, Bearman SI, Babior BM. Effects of oxygen tension and pH on the respiratory burst of human neutrophils. *Blood* 1979; 53: 1133-1139.
- (60) Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 3–11.
- (61) Geiser T, Dewald B, Ehrenguber M, Clark-Lewis I, Baggiolini M. The interleukin-8 related chemotactic cytokines GRO α , β and γ activate human neutrophil and basophil leukocytes. *J Biol Chem* 1993; 268: 15419–15424.
- (62) Geiser T. Inflammatorische Zytokine und Chemokine bei akuter, entzündlicher Lungenerkrankung *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 540–546.

- (63) Gilliland HE, Armstrong MA, McMurray TJ. The Inflammatory Response to Pediatric Cardiac Surgery: Correlation of Granulocyte Adhesion Molecule Expression with Postoperative Oxygenation. *Anesthesia Analgesia* 1999; 89: 1188-1191.
- (64) Girard TD, Bernard GR. Mechanical Ventilation in ARDS: A State-of-the-Art Review *Chest* 2007; 131: 921 – 929.
- (65) Goldsmith DJ, Forni LG, Hilton PJ. Bicarbonate therapy and intracellular acidosis. *Clin Sci* 1997; 93: 593-598.
- (66) Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, Tagliabue M, Ferrario M, Gattinoni L, Pesenti A. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlation. *Radiology* 1999; 213: 545–552.
- (67) Gores GJ, Nieminen AL, Fleishman KE, Dawson TL, Herman B, Lemasters JJ. Extracellular acidosis delays onset of cell death in ATP-depleted hepatocytes. *Am J Physiol* 1988; 255: C315-C322.
- (68) Gores GJ, Nieminen AL, Wray BE, Herman B, Lemasters JJ. Intracellular pH during 'chemical hypoxia' in cultured rat hepatocytes. Protection by intracellular acidosis against the onset of cell death. *J Clin Invest* 1989; 83: 386-396.
- (69) Goris RJA, Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrère JS. Multiple organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120: 1109-1115.
- (70) Guclu G, Nakamura T, Tremblay L, Volgyezi G, Downey G, Slutsky AS. Mechanical ventilation of normal lung with high tidal volume and PEEP induces priming of circulating neutrophils (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A393.

- (71) Hachenberg T, Tenling A, Hansson HE, Tyden H, Hedenstierna G. The ventilation-perfusion relation and gas exchange in mitral valve disease and coronary artery disease. Implications for anesthesia, extracorporeal circulation and cardiac surgery. *Anesthesiology* 1997; 86: 809-817.
- (72) Hachenberg T, Tenling A, Nystrom SO, Tyden H, Hedenstierna G. Ventilation-perfusion inequality in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994; 80: 509-519.
- (73) Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, Gillan JE, Cutz E, Froese AB, Bryan AC. Comparison of conventional and highfrequency ventilation: oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 1983; 55: 131-138.
- (74) Harvey BG, Heguy A, Leopold PL, Carolan BJ, Ferris B, Crystal RG. Modification of gene expression of the small airway epithelium in response to cigarette smoking. *J Mol Med* 2007; 85: 39-53.
- (75) Hauser GJ, Ben-Ari J, Colvin MP, Dalton HJ, Hertzog JH, Bearb M, Hopkins RA, Walker SM. Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Intens Care Med* 1998; 24: 481-486.
- (76) Hellermann GR, Nagy SB, Kong X, Lockey RF, Mohapatra SS. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2002; 3: 22.
- (77) Hensel M, Volk T, Döcke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ. Hyperprocalcitoninemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998; 89: 93-104.

- (78) Hernandez LA, Coker PJ, May S, Thompson AL, Parker JC. Mechanical ventilation increases microvascular permeability in oleic injured lungs. *J Appl Physiol* 1990; 69: 2057–2061.
- (79) Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2364–2368.
- (80) Hickling KG, Henderson SJ. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990; 16: 372-377.
- (81) Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1568-1578.
- (82) Hirai S. Systemic Inflammatory Response Syndrome after Cardiac Surgery under Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 9: 365-370.
- (83) Hopewell PC, Murray JF. Effects of continuous positive pressure ventilation in experimental pulmonary Edema. *J Appl Physiol* 1976; 40: 568–574.
- (84) Hubmayr R D, Limper A H, Burton S L, Vlahakis N E, Schroeder M A. Stretch causes IL-8 release from alveolar epithelial cells in vitro (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A500.
- (85) Hudson LD, Steinberg KP. Epidemiology of Acute Lung Injury and ARDS *Chest* 1999; 116: 74S – 82S.

- (86) Hurley JV. Types of pulmonary microvascular injury. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 384: 269-286.
- (87) Hyers TM, Tricomi SM, Dettenmeier PA, Fowler AA. Tumor necrosis factor levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 268–271.
- (88) Hyers TM. Prediction of survival and mortality in patients with adult respiratory distress syndrome. *New Horiz* 1993; 1: 466-470.
- (89) Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, Cutz E, Liu M, Keshavjee S, Martin TR, Marshall JC, Ranieri VM, Slutsky AS. Injurious Mechanical Ventilation and End-Organ Epithelial Cell Apoptosis and Organ Dysfunction in an Experimental Model of Adult Respiratory Distress Syndrome *JAMA* 2003; 289: 2104-2112.
- (90) Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, Takata M, Imai T, Okuyama K. Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1550-1554.
- (91) International Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS. *Am J Resp Crit Care* 1999; 160: 2118-2124.
- (92) Ito H, Hamano K, Gohra H, Katoh T, Fujimura Y, Tsuboi H, Esato K. Relationship between respiratory failure and cytokine response after cardiopulmonary bypass. *Surg Today* 1997; 27: 220–225.
- (93) Jafari B, Ouyang B, Li L F, Hales CA, Quinn DA. Intracellular glutathione in stretch-induced cytokine release from alveolar type-2 like cells. *Respirology* 2004; 9: 43-53.

- (94) Jardin F, Fellahi JL, Beauchet A, Vieillard-Baron A, Loubières Y, Page B. Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on. *Intensive Care Med* 1999; 25: 936–941.
- (95) Johnson MR. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: are we any closer to understanding the enigma? *Crit Care Med* 1999; 27: 1048-1050.
- (96) Julien M, Flick MR, Hoeffel JM, Murray JF. Accurate reference measurement for postmortem lung water. *J Appl Physiol* 1984; 56: 248–253.
- (97) Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, Lin LH, Marks JD. The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1149-1153.
- (98) Kaul TK, Fields BL, Riggins LS, Wyatt DA, Jones CR, Nagle D. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: Incidence, prophylaxis and management. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1998; 39: 777–781.
- (99) Kawano T, Mori S, Cybulsky M, Burger R, Ballin A, Cutz E, Bryan AC. Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. *J Appl Physiol* 1987; 62: 27–33.
- (100) Khabar KS, elBarbary MA, Khouqeer F, Devol E, al-Gain S, al-Halees Z. Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 85: 97-103.
- (101) Kiehl MG, Ostermann H, Thomas M, Muller C, Cassens U, Kienast J. Inflammatory mediators in bronchoalveolar lavage fluid and plasma in

- leukocytopenic patients with septic shock-induced acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26: 1194-1199.
- (102) Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Effects of hypercapnia on hemodynamic, inotropic, lusitropic, and electrophysiologic indices in humans. *Chest* 1996; 109: 1215-1221.
- (103) Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz AE, Reuter D, Nagy A, Schuetz A, Lamm P, Knoll A, Peter K. Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003; 31: 1068-1074.
- (104) Kirby RR, Downs JB, Civetta JM, Modell JH, Dannemiller F, Klein EF, Hodges M. High level positive end expiratory pressure (PEEP) in acute respiratory insufficiency. *Chest* 1975; 67: 156–163.
- (105) Kitakaze M, Takashima S, Funaya H, Minamino T, Node K, Shinozaki Y, Mori H, Hori M. Temporary acidosis during reperfusion limits myocardial infarct size in dogs. *Am J Physiol* 1997; 272: H2071-H2078.
- (106) Kitakaze M, Weisfeldt ML, Marban E. Acidosis during early reperfusion prevents myocardial stunning in perfused ferret hearts. *J Clin Invest* 1988; 82: 920-927.
- (107) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 a; 13: 818–829.
- (108) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. Prognosis in acute organ system failure. *Ann. Surg.* 1985 b; 202: 685-693.

- (109) Kode A, Yang SR, Rahman I. Differential effects of cigarette smoke on oxidative stress and proinflammatory cytokine release in primary human airway epithelial cells and in a variety of transformed alveolar epithelial cells. *Respir Res* 2006; 7: 132.
- (110) Kollef MH, Wragge T, Pasque C. Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995; 107: 1395–1401.
- (111) Koner O, Celebi S, Balci H, Cetin G, Karaoglu K, Cakar N. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* 2004; 30: 620-626.
- (112) Krafft P, Fridrich P, Pernerstorfer T, Fitzgerald RD, Koc D, Schneider B, Hammerle AF, Steltzer H. The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome. An analysis of 101 clinical investigations. *Intensive Care Med* 1996; 22: 519-529.
- (113) Krause A, Hohberg B, Heine F, John M, Burmester GR, Witt C. Cytokines derived from alveolar macrophages induce fever after bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1793-1797.
- (114) Kregenow DA, Rubenfeld G, Hudson L, Swenson ER. Permissive hypercapnia reduces mortality with 12 ml/kg tidal volumes in acute lung injury [abstract]. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167: A616.
- (115) Kuhn C, Müller-Werdan U, Schmitt DV, Lange H, Pilz G, Kreuzer E, Mohr F W, Zerkowski HR, Werdan K. Improved outcome of APACHE II score-defined escalating systemic inflammatory response syndrome in patients post cardiac surgery 1996 compared to 1988-1990: the ESSICS-study pilot project. *Eur J Cardiothorac Surg* Jan 2000; 17: 30-37.

- (116) Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992; 18: 319–321.
- (117) Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery *Anesthesiology* 2002; 97: 215-252.
- (118) Laffey JG, Engelberts D, Duggan M, Veldhuizen R, Lewis JF, Kavanagh BP. Carbon dioxide attenuates pulmonary impairment resulting from hyperventilation. *Crit Care Med* 2003 a; 31: 2634-2640.
- (119) Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP. Buffering hypercapnic acidosis worsens acute lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 2000 a; 161: 141-146.
- (120) Laffey JG, Honan D, Hopkins N, Hyvelin JM, Boylan JF, McLoughlin P. Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 46-56.
- (121) Laffey JG, Jankov RP, Engelberts D, Tanswell AK, Post M, Lindsay T, Mullen JB, Romaschin A, Stephens D, McKerlie C Kavanagh BP. Effects of therapeutic hypercapnia on mesenteric ischemia–reperfusion injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 b; 168: 1383-1390.
- (122) Laffey JG, Tanaka M, Engelberts D, Luo X, Yuan S, Tanswell AK, Post M, Lindsay T, Kavanagh BP. Therapeutic hypercapnia reduces pulmonary and systemic injury following in vivo lung reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 b; 162: 2287-2294.
- (123) Leblebicioglu B, Lim JS, Cario AC, Beck FM, Walters JD. PH changes observed in the inflamed gingival crevice modulate human polymorphonuclear leukocyte activation in vitro. *J Periodontol* 1996; 67: 472-477.

- (124) Lesur O, Kokis A, Hermans C, Fulop T, Bernard A, Lane D. Interleukin-2 involvement in early acute respiratory distress syndrome: relationship with polymorphonuclear neutrophil apoptosis and patient survival. *Crit Care Med* 2000; 28: 3814-3822.
- (125) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference 2001. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.
- (126) Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, Falke KJ. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 151: 1121-1125.
- (127) Liebold A, Keyl C, Birnbaum DE, Eur J. The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Cardiothorac Surg* Mar 1999; 15: 340-345.
- (128) Liu M, Qin Y, Liu J, Tanswell AK, Post M. Mechanical strain induces pp60 activation and translocation of cytoskeleton in fetal rat lung cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 7066–7071.
- (129) Ludwigs U, Philip A, Robertson B, Hedenstierna G. Pulmonary epithelial permeability: an animal study of inverse ratio ventilation and conventional mechanical ventilation. *Chest* 1996; 110: 486–493.
- (130) Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J, and the ARF Study Group. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1849–1861.
- (131) Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases

and other conditions: an interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine* 1944; 23: 281-352.

- (132) Marks JD, Luce JM, Lazar NM, Wu JN, Lipasvsky A, Murray JF. Effect of increases in lung volume on clearance of aerosolized solute from human lungs. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1242–1248.
- (133) Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure–volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984; 86: 58–66.
- (134) Matsuoka T, Kawano T, Miyasaka K. Role of high-frequency ventilation in surfactant-depleted lung injury as measured by granulocytes. *J Appl Physiol* 1994; 76: 539-544.
- (135) Mc Bride WT, Mc Bride SJ. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesth* 1998; 11: 15-22.
- (136) McCulloch PR, Forkert PG, Froese AB. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1185–1192.
- (137) Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28: 596–608.
- (138) Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K. Persistent Elevation of Inflammatory Cytokines Predicts a Poor Outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995 a; 107: 1062-1073.

- (139) Meduri GU, Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest* 1995 b; 108: 1303-1314.
- (140) Meredith KS, deLemos RA, Coalson JJ, King RJ, Gerstmann DR, Kumar R, Kuehl TJ, Winter DC, Taylor A, Clark RH, Null DM Jr. Role of lung injury in the pathogenesis of hyaline membrane disease in premature baboons. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2150–2158.
- (141) Messent M, Sullivan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: Incidence and prediction. *Anaesthesia* 1992; 47: 267–268.
- (142) Miller EJ, Cohen AB, Nagao S, Griffith D, Maunder RJ, MartinTR, Weiner-Kronish JP, Sticherling M, Christophers E, Matthay MA. Elevated levels of NAP-1/interleukin-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 427–432.
- (143) Miller FG, Silverman HJ. The ethical relevance of the standard of care in the design of clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 562-564.
- (144) Milot J, Perron J, Lacasse Y, Letourneau L, Cartier PC, Maltais F. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* 2001; 119: 884-888.
- (145) Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, Robbins RA, Heires A, Rennard SI. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1770-1776.
- (146) Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 485-489.

- (147) Montravers P, Gauzit R, Dombret MC, Blanchet F, Desmonts JM. Cardiopulmonary effects of bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Chest* 1993; 104: 1541-1547.
- (148) Mukaddam-Daher S, Tremblay J, Fujio N, Koch C, Jankowski M, Quillen EW, Gutkowska J. Alteration of lung atrial natriuretic peptide receptors in genetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1996; 271: L38–L45.
- (149) Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, Streat S, Wiklund L, Wahlander S, Yellin P, Brasch H, Kanchuger M, Capan L, Manne J, Helwig H, Gaab M, Pfenninger E, Wetterberg T, Holmdahl M, Turndorf H. Guidelines for the treatment of acidaemia with THAM. *Drugs* 1998; 55: 191-224.
- (150) Nahum A, Burke WC, Ravenscraft SA, Marcy TW, Adams AB, Crooke P, Marini JJ. Lung mechanics and gas exchange during pressure-control ventilation in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 965–973.
- (151) Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, Moody J, Shapiro R, Marini J J. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit Care Med* 1997; 25: 1733-1743.
- (152) National Heart and Lung Institute. Task force on problems, research approaches, needs: the lung program, Washington, DC: Department of Health, Education, and Welfare 1972; 165–180 Publication No. (NIH) 73-432.
- (153) Ni Chonghaile M, Higgins B, Laffey JG. Permissive hypercapnia: role in protective lung ventilatory strategies. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 56-62.
- (154) Nolop KB, Maxwell DL, Royston D, Hughes JMB. Effect of raised thoracic pressure and volume on ^{99m}Tc-DTPA clearance in humans. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1493–1497.

- (155) Nomura F, Aoki M, Forbess JM, Mayer JE. Effects of hypercarbic acidotic reperfusion on recovery of myocardial function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs. *Circulation* 1994; 90: 321-327.

- (156) O'Brodovich H, Coates G, Marrin M. Effect of inspiratory resistance and PEEP on 99mTc-DTPA clearance. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1461–1465.

- (157) Parker JC, Breen EC, West JB. High vascular and airway pressures increase interstitial protein mRNA expression in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1697–1705.

- (158) Parker JC, Hernandez LA, Longenecker GL, Peevy K, Johnson W. Lung edema caused by high peak inspiratory pressures in dogs: role of increased microvascular filtration pressure and permeability. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 321–328.

- (159) Parker JC, Townsley MI, Rippe B, Taylor AE, Thigpen J. Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1809-1816.

- (160) Parsons PE, Moss M, Vannice JL, Moore EE, Moore FA, Repine JE. Circulating IL-1ra and IL-10 levels are increased but do not predict the development of acute respiratory distress syndrome in at-risk patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1469-1473.

- (161) Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 1-6.

- (162) Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Diagnostic imaging in acute respiratory distress syndrome. *Current Opinion in Critical Care* 1999; 5: 9–16.

- (163) Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2002; 20: 1017–1028.
- (164) Perreault T, Gutkowska J. Role of atrial natriuretic factor in lung physiology and pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 226–242.
- (165) Pesenti A, Kolobow T, Buckhold DK, Pierce JE, Huang H, Chen V. Prevention of hyaline membrane disease in premature lambs by apneic oxygenation and extracorporeal carbon dioxide removal. *Intensive Care Med* 1982; 8: 11–17.
- (166) Pilz G, Fraunberger P, Appel R, Kreuzer E, Werdan K, Walli A, Seidel D. Early prediction of outcome in score-identified, post-cardiac surgical patients at high risk for sepsis, using soluble tumor necrosis factor receptor p55 concentrations. *Crit Care Med* 1996; 24: 596-600.
- (167) Pilz G, Kääh S, Kreuzer E, Werdan K. Evaluation of definitions and parameters for sepsis assessment in patients after cardiac surgery. *Infection* 1994; 22: 8-17.
- (168) Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103: 565-575.
- (169) Potkin RT, Swenson ER. Resuscitation from severe acute hypercapnia. Determinants of tolerance and survival. *Chest* 1992; 102: 1742-1745.
- (170) Preckel B, Schlack W, Obal D, Barthel H, Ebel D, Grunert S, Thamer V. Effect of acidotic blood reperfusion on reperfusion injury after coronary artery occlusion in the dog heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 179-186.

- (171) Prys-Roberts C, Kelman GR, Greenbaum R, Robinson RH. Circulatory influences of artificial ventilation during nitrous oxide anaesthesia in man. II. Results: the relative influence of mean intrathoracic pressure and arterial carbon dioxide tension. *Br J Anaesth* 1967; 39: 533-548.
- (172) Pugin J, Ricou B, Steinberg KP, Suter PM, Martin TR. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1850–1856.
- (173) Pugin J. Is the ventilator responsible for lung and systemic inflammation? *Intensive Care Med* 2002; 28: 817-819.
- (174) Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Early onset of acute pulmonary dysfunction after cardiovascular surgery: Risk factors and clinical outcome. *Crit Care Med* 1997; 25: 1831–1839.
- (175) Rai S, Engelberts D, Laffey JG, Frevert C, Kajikawa O, Martin TR, Post M, Kavanagh BP. Therapeutic hypercapnia is not protective in the in vivo surfactant-depleted rabbit lung. *Pediatr Res* 2004; 55: 42-49.
- (176) Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, Chassé M, Braidy J, Matar N, Milic-Emili J. Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 544–551.
- (177) Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical Ventilation as a Mediator of Multisystem Organ Failure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2000; 284: 43-44.
- (178) Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in

patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 a; 282: 54-61.

- (179) Ranieri VM, Vitale N, Grasso S, Puntillo F, Mascia L, Paparella D, Tunzi P, Giuliani R, de Luca Tupputi L, Fiore T. Time-course of impairment of respiratory mechanics after cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Crit. Care Med* 1999 b; 27: 1454-1460.
- (180) Rosales OR, Sumpio BE. Changes in cyclic strain increase inositol triphosphate and diacylglycerol in endothelial cells. *Am J Physiol* 1992; 262: C956–C962.
- (181) Roupie E, Dambrosio M, Servillo G, Mentec H, el Atrous S, Beydon L, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 121-128.
- (182) Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothor Vasc Anesth* 1997; 11: 341-354.
- (183) Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern E J, Hudson LD. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury *N Engl J Med* 2005; 353: 1685-1693.
- (184) Rutili G, Kvietys P, Martin D, Parker JC, Taylor AE. Increased pulmonary microvascular permeability induced by α -naphthylthiourea. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1316–1323.
- (185) Sablotzki A, Börgermann J, Baulig W, Friedrich I, Spillner J, Silber RE, Czeslick E. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and markers of acute-phase response in patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001 a; 49: 273-278.

- (186) Sablotzki A, Friedrich I, Mühling J, Dehne MG, Spillner J, Silber RE, Czeslik E. The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion* 2002; 17: 103-109.
- (187) Sablotzki A, Mann V, Simm A, Czeslick E. Veränderungen des Zytokin-Netzwerkes bei eskalierendem SIRS nach herzchirurgischen Operationen *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001 b; 36: 552-559.
- (188) Schroeder S, Borger N, Wrigge H, Welz A, Putensen C, Hoefft A, Stüber F. A tumor necrosis factor gene polymorphism influences the inflammatory response after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 534-537.
- (189) Schutte H, Lohmeyer J, Rosseau S, Ziegler S, Siebert C, Kielisch H, Pralle H, Grimminger F, Morr H, Seeger W. Bronchoalveolar and systemic cytokine profiles in patients with ARDS, severe pneumonia and cardiogenic pulmonary oedema. *Eur Respir J* 1996; 9: 1858-1867.
- (190) Serrano CV Jr, Fraticelli A, Paniccia R, Teti A, Noble B, Corda S, Faraggiana T, Ziegelstein RC, Zweier JL, Capogrossi M C. PH dependence of neutrophil-endothelial cell adhesion and adhesion molecule expression. *Am J Physio* 1996; 271: C962-C970.
- (191) Shirley HH, Wolfram CG, Wasserman K, Mayerson HS. Capillary permeability to macromolecules: stretched pore phenomenon. *Am J Physiol* 1957; 190: 189-193.
- (192) Simchowicz L, Cragoe EJ Jr. Regulation of human neutrophil chemotaxis by intracellular pH. *J Biol Chem* 1986; 261: 6492-6500.

- (193) Simchowicz L. Intracellular pH modulates the generation of superoxide radicals by human neutrophils. *J Clin Invest* 1985; 76: 1079-1089.
- (194) Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, Pepper JR, Evans TW. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* 1995; 108: 718–724.
- (195) Sinclair SE, Kregenow DA, Lamm WJ, Starr IR, Chi EY, Hlastala MP. Hypercapnic acidosis is protective in an in vivo model ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 403-408.
- (196) Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple System Organ Failure - Is Mechanical Ventilation a Contributing Factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1721-1725.
- (197) Solimano A, Bryan AC, Jobe A, Ikegami M, Jacobs H. Effects of highfrequency and conventional ventilation on the premature lamb lung. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1571–1577.
- (198) Steinberg KP, Mitchell DR, Maunder RJ, Milberg JA, Whitcomb ME, Hudson LD. Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 556-561.
- (199) Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, Mazer CD, McLean RF, Rogovein TS, Schouten BD, Todd TR, Slutsky AS. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 355-361.
- (200) Stromberg S, Lonnqvist PA, Persson MG, Gustafsson LE. Lung distension and carbon dioxide affect pulmonary nitric oxide formation in the anaesthetized rabbit. *Acta Physiol Scand* 1997; 159: 59–67.

- (201) Stüber F, Wrigge H, Schroeder S, Wetegrove S, Zinserling J, Hoeft A, Putensen C. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28: 834-841.

- (202) Sugiura M, McCulloch PR, Wren S, Dawson RH, Froese AB. Ventilator pattern influences neutrophil influx and activation in atelectasis-prone rabbit lung. *J Appl Physiol* 1994; 77: 1355–1365.

- (203) Sun JH, Filley GF, Hord K, Kindig NB, Bartle EJ. Carbicarb: an effective substitute for NaHCO₃ for the treatment of acidosis. *Surgery* 1987; 102: 835-839.

- (204) Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Optimum endexpiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 1975; 292: 284–289.

- (205) Suter PM, Suter S, Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, Dayer JM. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1016-1022.

- (206) Swift RA, Klinger JR, Siddiq FM, Pietras LA, Warburton RR, Hill NS. Chronic hypoxia decreases pulmonary C-type natriuretic peptide expression in rats (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A190.

- (207) Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest* 2001; 107: 7-11.

- (208) Takala A, Jousela I, Jansson SE, Olkkola KT, Takkunen O, Orpana A, Karonen SL, Repo H. Markers of systemic inflammation predicting organ failure in community-acquired septic shock. *Clin Sci (Lond)* 1999; 97: 529-538.

- (209) Takala A, Jousela I, Takkunen O, Kautiainen H, Jansson SE, Orpana A, Karonen S L, Repo H. A prospective study of inflammation markers in patients at risk of indirect acute lung injury. *Shock* 2002; 17: 252-257.
- (210) Takata M, Abe J, Tanaka H, Kitano Y, Doi S, Kohsaka T, Miyasaka K. Intraalveolar expression of tumor necrosis factor- α gene during conventional and high-frequency ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 272-279.
- (211) Takeshita K, Suzuki Y, Nishio K, Takeuchi O, Toda K, Kudo H, Miyao N, Ishii M, Sato N, Naoki K, Aoki T, Suzuki K, Hiraoka R, Yamaguchi K. Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced nuclear factor- κ B activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29: 124-132.
- (212) Teplitz C. Pulmonary cellular and interstitial edema. In: Fishman AP, Renkin EM editors. *Pulmonary Edema: Clinical Physiology Series*. Bethesda M D: American Physiological Society, 1979: 97-111.
- (213) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.
- (214) Thomsen GE, Morris AH. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the State of Utah. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 965-971.
- (215) Thorens JB, Jolliet P, Ritz M, Chevrolet JC. Effects of rapid permissive hypercapnia on hemodynamics, gas exchange, and oxygen transport and consumption during mechanical ventilation for the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1996; 22: 182-191.

- (216) Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A, Wasslavik C, Bengtsson A, Ricksten SE. Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 944-949.
- (217) Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: barotrauma and biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110: 482-488.
- (218) Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *Clin Invest* 1997; 99: 944-952.
- (219) Tsuno K, Miura K, Takey M, Kolobow T, Morioka T. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1115–1120.
- (220) Tsuno K, Prato P, Kolobow T. Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. *J Appl Physiol* 1990; 69: 956–961.
- (221) Tutor JD, Mason CM, Dobard E, Beckerman RC, Summer WR, Nelson S. Loss of compartmentalization of alveolar tumor necrosis factor after lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1107–1111.
- (222) Tuxen DV, Williams TJ, Scheinkestel CD, Czarny D, Bowes G. Use of a measurement of pulmonary hyperinflation to control the level of mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1136-1142.
- (223) Tuxen DV. Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 870-874.

- (224) Tzouveleakis A, Pneumatikos I, Bouros D. Serum biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome an ailing prognosticator. *Respiratory Research* 2005; 6: 62.
- (225) Van der Poll T, Jansen J, Levi M, ten Cate JW, van Deventer SJ. Regulation of interleukin 10 release by tumor necrosis factor in humans and chimpanzees. *J Exp Med* 1994; 180: 1985-1988.
- (226) Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ. Effect of carbon dioxide on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat. *Pediatr Res* 1997; 42: 24-29.
- (227) Vannucci RC, Towfighi J, Brucklacher RM, Vannucci SJ. Effect of extreme hypercapnia on hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *Pediatr Res* 2001; 49: 799-803.
- (228) Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF, Brucklacher RM. Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: an experimental study in the immature rat. *Pediatrics* 1995; 95: 868-874.
- (229) Viitanen A, Salmenpera M, Heinonen J. Right ventricular response to hypercarbia after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990; 73: 393-400.
- (230) Villar J, Prets-Mendez L, Kacmarek LM. Current definition acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 930-935.
- (231) Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 814-816.

- (232) Von Bethmann AN, Brasch F, Nuesing R, Vogt K, Volk HD, Mueller KM, Wendel A, Uhlig S. Hyperventilation Induces Release of Cytokines from Perfused Mouse Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 263-272.
- (233) Von Bethmann AN, Brasch F, Müller K, Wendel A, Uhlig S. Prolonged hyperventilation is required for release of tumor necrosis factor-alpha but not IL6. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 1996; 6: 171-177.
- (234) Walz, A, Burgener R, Car B, Baggiolini M. Structure and neutrophil activating properties of a novel inflammatory peptide (ENA-78) with homology to interleukin-8. *J Exp Med* 1991; 174: 1355–1362.
- (235) Wan S, Le Clerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-692.
- (236) Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 556-565.
- (237) Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, Ullrich R, Germann P, Zimpfer M, Sladen RN, Huemer G. Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1361-1365.
- (238) West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1731–1742.
- (239) West MA, Baker J, Bellingham J. Kinetics of decreased LPS stimulated cytokine release by macrophages exposed to CO₂. *J Surg Res* 1996; 63: 269-274.

- (240) West MA, Hackam DJ, Baker J, Rodriguez JL, Bellingham J, Rotstein OD. Mechanism of decreased in vitro murine macrophage cytokine release after exposure to carbon dioxide: relevance to laparoscopic surgery. *Ann Surg* 1997; 226: 179-190.
- (241) Woo SW, Hedley-Whyte J. Macrophage accumulation and pulmonary edema due to thoracotomy and lung overinflation. *J Appl Physiol* 1972; 33: 14–21.
- (242) Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, Behrends-Callsen E, Ottersbach G, Fischer M, Uhlig S, Putensen C. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 775-781.
- (243) Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, Hoeft A, Putensen C. Effects of Mechanical Ventilation on Release of Cytokines into Systemic Circulation in Patients with Normal Pulmonary Function. *Anesthesiology* 2000; 93: 1413-1417.
- (244) Xu L, Glassford AJ, Giaccia AJ, Giffard RG. Acidosis reduces neuronal apoptosis. *Neuroreport* 1998; 9: 875-879.
- (245) Yang SR, Chida AS, Bauter MR, Shafiq N, Seweryniak K, Maggirwar SB, Kilty I, Rahman I. Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF-kappaB and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291: L46-57.
- (246) Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, Ranieri VM. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 378-383.

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne den großen Einsatz an Technik und Fachkenntnissen einiger Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Anästhesie und Operative Intensivmedizin nicht durchführbar gewesen. Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die dies ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Putensen für die Vergabe des Themas und die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit.

Herrn PD Dr. med. Hermann Wrigge möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit und das Hinführen zur wissenschaftlichen Arbeitsweise danken. Mit seinem umfassenden Überblick über den aktuellen wissenschaftlichen Stand zum Thema der Arbeit gab er mir wertvolle Hinweise auf relevante Fragestellungen. Vor allem möchte ich mich für seine sorgfältige und konstruktive Durchsicht der Arbeit bei ihm bedanken.

Herrn Dr. rer. nat. Jörg Zinserling danke ich für die Einarbeitung in die Messsoftware und für den Einsatz der Auswertsoftware sowie für die Hilfe bei der Lösung statistischer Probleme.

Dem Personal der Kardiochirurgischen Intensivstation des Uniklinikums Bonn gebührt mein Dank für die aufgebrachte Geduld und die Kooperation bei der Durchführung der langdauernden Versuche unter der Fortsetzung der pflegerischen und therapeutischen Maßnahmen.

Danken möchte ich auch Frau Alexandra Casalter für ihre Sorgfalt und Kompetenz bei der Versorgung des im Rahmen der Studie gewonnenen Probenmaterials.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig danke ich für die gute Zusammenarbeit und labortechnische Unterstützung durch die Analyse der ihm zugesandten Proben.

Ein herzlicher Dank gilt meiner Frau Karin und meinen Eltern, die auf ihre Weise zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.