

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Peter Schmucker

Einfluss der Beatmung auf die systemische und intrapulmonale
Freisetzung proinflammatorischer Zytokine während der
Allgemeinanästhesie

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von
Hilke Papenberg
aus Stade

Lübeck, den 22. Januar 2013

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Torsten Meier

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Drömann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.11.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.11.2013

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | v |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Atemmechanik der gesunden Lunge | 2 |
| 1.2 Veränderungen der gesunden Lunge durch Beatmung | 4 |
| 1.3 Mechanismen der beatmungsassoziierten Lungenschädigung | 6 |
| 1.3.1 Barotrauma | 8 |
| 1.3.2 Volutrauma | 8 |
| 1.3.3 Atelektotrauma | 9 |
| 1.3.4 Biotrauma | 9 |
| 1.3.5 Zytokine | 13 |
| 1.3.6 Zytokinfreisetzung in der Lunge | 15 |
| 1.4 Konzepte der lungenprotektiven Beatmung | 15 |
| 1.4.1 Lungengesunde Patienten | 15 |
| 1.4.2 Patienten mit ARDS/ALI | 16 |
| 1.5 Hypothese und Fragestellungen | 17 |
| 2 Material und Methoden | 18 |
| 2.1 Ablauf der Untersuchung | 18 |
| 2.1.1 Vorbereitung der Patienten, Monitoring, Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung | 21 |
| 2.1.2 Randomisierung der Patienten der Studiengruppe | 22 |
| 2.1.3 Beatmung und Beatmungsparameter | 23 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.1.4 | Infusionstherapie | 23 |
| 2.1.5 | Datenerfassung während der Narkose | 23 |
| 2.1.6 | Abbruchkriterien | 24 |
| 2.1.7 | Ausschlusskriterien | 25 |
| 2.2 | Probengewinnung | 25 |
| 2.2.1 | Gewinnung von Blutproben | 25 |
| 2.2.2 | Durchführung der bronchoalveolären Lavage und Gewinnung der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit | 26 |
| 2.3 | Bearbeitung des Probenmaterials | 26 |
| 2.3.1 | Blutproben | 27 |
| 2.3.2 | Bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit | 27 |
| 2.4 | Analyse des Probenmaterials | 28 |
| 2.4.1 | Zelluläre Komponenten | 28 |
| 2.4.2 | Blutgasanalysen | 29 |
| 2.4.3 | Bestimmung der Zytokinkonzentration in den Blutproben | 29 |
| 2.4.4 | Bestimmung der Zytokinwerte in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit | 29 |
| 2.5 | Methoden | 30 |
| 2.5.1 | Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA | 30 |
| 2.5.2 | Bio-Plex-Verfahren | 31 |
| 2.6 | Materialien | 33 |
| 2.6.1 | Medien | 33 |
| 2.6.2 | Chemikalien | 33 |
| 2.6.3 | Geräte | 33 |
| 2.6.4 | Probengefäße | 33 |
| 2.6.5 | Testkits | 34 |
| 2.6.6 | Verbrauchsmaterialien | 34 |
| 2.6.7 | Software | 34 |
| 2.7 | Berechnung von Werten | 34 |
| 2.7.1 | Mediator-Index | 34 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.7.2 | Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz AaDO ₂ | 34 |
| 2.8 | Statistik | 35 |
| 2.8.1 | Poweranalyse | 35 |
| 2.8.2 | Statistische Auswertung | 36 |
| 2.9 | Gesonderte Auswertung spezieller Patientenkollektive | 36 |
| 2.9.1 | Übergewichtige Patienten | 36 |
| 2.9.2 | Patienten mit langer Beatmungsdauer | 37 |
| 3 | Ergebnisse | 38 |
| 3.1 | Gesamtes Studienkollektiv | 40 |
| 3.1.1 | Grundlegende Charakteristika der unterschiedlichen Studienkollektive | 40 |
| 3.1.2 | Diagnosen und durchgeführte Operationen | 41 |
| 3.1.3 | Verwendete Beatmungsgeräte | 43 |
| 3.1.4 | Befunde der BAL | 43 |
| 3.1.5 | Beatmungs- und Kreislaufparameter, Veränderungen im zeitlichen Verlauf und Unterschiede zwischen den Patientengruppen | 44 |
| 3.1.6 | Ergebnisse der Zytokin- und Chemokinbestimmungen | 45 |
| 3.2 | Übergewichtige Patienten | 46 |
| 3.3 | Patienten mit langer Beatmungsdauer (länger als 180 min) | 46 |
| 3.3.1 | Zellzahlen in der BALF der lange beatmeten Patienten | 47 |
| 4 | Diskussion | 54 |
| 4.1 | Beatmungs- und Gasaustauschparameter | 54 |
| 4.2 | Freisetzung von Zytokinen unter Beatmung | 56 |
| 4.3 | Klinische Bedeutung der Ergebnisse | 60 |
| 4.3.1 | Medikamentöse Prävention beatmungsassoziierter Lungenschäden | 61 |
| 4.4 | Anmerkungen zum Studiendesign | 61 |
| 4.5 | Ausblick | 62 |
| 5 | Zusammenfassung | 63 |
| A | Das Druck-Volumen-Diagramm | 78 |

| | |
|--|-----------|
| <i>INHALTSVERZEICHNIS</i> | iv |
| B Tabellen: Übergewichtige Patienten | 80 |
| C Tabellen: Lange Beatmungsdauer | 84 |
| D Erklärung gemäß der Promotionsordnung | 87 |
| Danksagung | 88 |
| Lebenslauf (Internetfassung) | 89 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|---|
| AaDO ₂ | Alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz |
| AF | Atemfrequenz |
| ALI | acute lung injury |
| AMV | Atemminutenvolumen |
| ARDS | acute respiratory distress syndrome |
| ASA | American Society of Anaesthesiologists; ASA-Klassifikation: s. Anhang |
| AZV | Atemzugvolumen (= Tidalvolumen) |
| BAHA | Bone adjusted hearing aid, knochenverankertes Hörgerät |
| BAL | Bronchoalveoläre Lavage |
| BALF | Bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit |
| BMI | Body-Mass-Index; Berechnung: $\frac{\text{Körpergewicht}}{[\text{Körpergröße}[\text{m}]]^2}$ |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| CC | closing capacity, Verschlusskapazität (Summe aus CV und RV) |
| C_{dyn} | dynamische Lungencompliance |
| COPD | chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CPAP | continuous positive airway pressure |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CSF | Kolonie-stimulierender Faktor |
| CT | hier: Conchotomie, op. Verkleinerung der Nasenmuscheln z.B. bei chronischer (\Rightarrow) NAB |

| | |
|---------------------|---|
| CV | closing volume, Verschlussvolumen (Lungenvolumen, bei dem es während der Expiration zum Verschluss kleiner Atemwege kommt) |
| ECM | extracellular matrix, Interzellulärsubstanz |
| EELV | end-expiratorisches Lungenvolumen, Summe aus Residualvolumen und expiratorischem Reservevolumen, entspricht der FRC |
| EIT | elektrische Impedanztomographie |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay; enzymgebundener Immunsorptionsstest |
| $e_t\text{CO}_2$ | end-tidales CO_2 |
| FCS | Fetal calf serum, fetales Kälberserum |
| FEV_1 | Einsekundenkapazität |
| FiO_2 | fraction of inspired oxygen, inspiratorische Sauerstoffkonzentration |
| FRC | funktionelle Residualkapazität, entspricht dem end-expiratorischen Lungenvolumen EELV, Summe aus Residualvolumen und expiratorischem Reservevolumen |
| G | Gauge, Einheit für den Außendurchmesser von Kanülen (hier: 21 G entspr. 0,8 mm) |
| G-CSF | Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor |
| ICAM | intercellular adhesion molecule |
| ID | Innendurchmesser in mm (Endotrachealtubus) |
| $\text{IFN-}\gamma$ | Interferon- γ |
| IL | Interleukin |
| IPPV | intermittent positive pressure ventilation |
| ITN | Intubationsnarkose |
| i.v. | intravenös |
| KG | Körpergewicht |
| LDH | Lactatdehydrogenase |
| LIP | Lower inflection point, unterer Inflektionspunkt |
| LPS | Lipopolysaccharid |
| MAP | mittlerer arterieller Druck |

| | |
|---------------------|--|
| MCP-1 | Monozyten-chemotaktisches Protein-1 |
| min | Minute |
| MIP | macrophage inflammatory protein; MIP-2 = Nagetier-äquivalent zu IL-8 |
| MODS | multiple organ dysfunction syndrome |
| MV | mechanical ventilation, mechanische Beatmung |
| NAB | Nasenatmungsbehinderung |
| NF κ -B | Nuklearfaktor κ -B |
| NNH | Nasennebenhöhle(n) |
| OLC | Open-Lung-Concept |
| OMA | Ohrmuschelaufbau |
| PaO ₂ | arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| PaCO ₂ | arterieller Kohlendioxidpartialdruck |
| Paw _{mean} | mittlerer Atemwegsdruck |
| PCV | pressure controlled ventilation |
| PEEP | Positive end-expiratory pressure (positiver end-expiratorischer Atemwegsdruck) |
| PIP | peak inspiratory pressure, maximaler inspiratorischer Atemwegsdruck |
| P _{max} | maximaler Atemwegsdruck |
| P _{med} | mittlerer Atemwegsdruck |
| PMN | polymorphkernige neutrophile Granulozyten |
| RM | Recruitment-Manöver |
| RPMI | entspr. RPMI-1640, Zellkulturmedium, entwickelt am R oswell P ark M emorial I nstitute |
| RV | Residualvolumen |
| SaO ₂ | arterielle Sauerstoffsättigung |
| SD | standard deviation, Standardabweichung |
| SIRS | systemic inflammatory response syndrome, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom |

| | |
|------------------|---|
| SP | Septumplastik |
| SpO ₂ | pulsoxymetrisch gemessene, periphere Sauerstoffsättigung |
| SRP | Septorhinoplastik, plastische Korrektur der äußeren und inneren Nase |
| TLC | total lung capacity, totale Lungenkapazität |
| TLR | Toll-like-Receptor |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| TV | Tidalvolumen |
| UIP | upper inflection point, oberer Inflektionspunkt |
| VALI | ventilator associated lung injury |
| VC | Vitalkapazität |
| VCV | volume controlled ventilation |
| VIBA | ventilation-induced bio-trauma during anesthesia |
| VILI | ventilator induced lung injury |
| V _t | Tidalvolumen |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation, World Health Organization |
| ZEEP | Zero end-expiratory pressure (end-expiratorischer Atemwegsdruck = 0 cmH ₂ O) |

Kapitel 1

Einleitung

Mechanische Beatmung ist zur Durchführung einer Operation in Vollnarkose unabdingbar. Auch bei der Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation gehört sie zu den wichtigsten lebensrettenden Maßnahmen.

Zu beachten sind jedoch mögliche schädliche Auswirkungen einer Beatmung auf die Lunge und den gesamten Organismus.

Klinische Relevanz erlangt die beatmungsassoziierte oder beatmungsinduzierte Lungenschädigung (ventilator-associated lung injury, VALI bzw. ventilator-induced lung injury, VILI) insbesondere bei vorgeschädigten Lungen. Hier geht man von einer „Two-Hit-Hypothese“ aus, wobei die Beatmung den „Second Hit“ nach einer vorangehenden anderweitigen Schädigung der Lunge beispielsweise durch Trauma, Sepsis oder Transfusionen darstellt. Auch eine durch große operative Eingriffe ausgelöste systemische inflammatorische Reaktion kann die Lunge anfällig für eine beatmungsassoziierte Schädigung machen [117]. In einer solchen Situation führt eine nicht sachgerechte Beatmung nachweislich zu einer Verschlechterung der pulmonalen Funktion und zu einem Anstieg der Mortalität bei akutem Lungenversagen [27, 28], wobei insbesondere ein initial hohes Tidalvolumen einen Risikofaktor für ein Lungenversagen darstellt.

Webb und Tierney konnten bereits 1974 in einer Tierversuchsstudie zeigen, dass eine Beatmung mit hohem Beatmungsdruck ein akutes Lungenversagen herbeiführen kann und dass die Anwendung eines positiven end-expiratorischen Druckes die Auswirkungen der hohen Beatmungsdrücke verringern kann [112].

Eine beatmungsassoziierte Lungenschädigung ist charakterisiert durch eine Entzündungsreaktion der Lunge, die die Freisetzung von Zytokinen, die Ansammlung von neutrophilen Granulozyten in der Lunge und eine erhöhte Permeabilität des Lungengewebes mit konsekutiver Entwicklung eines Lungenödems beinhaltet. Die Surfactant-Funktion wird beeinträchtigt und die Compliance der Lunge reduziert sich. Dies resultiert in einer Behinderung der alveolären Ventilation und somit des Gasaustausches [101, 109]. Diese Folgen einer beatmungsassoziierten Lungenschädigung konnten insbesondere an Patienten mit Lungenversagen im Sinne eines adult respiratory distress syndrome (ARDS) bzw. einer akuten Lungenschädigung (acute lung injury, ALI) nachgewiesen werden [52]. Experimentell ließen sich die Mechanismen der VALI in therapeutischen Versuchen darstellen [19, 18, 23, 77].

Der positive end-expiratorische Druck (PEEP) zählt zusammen mit einer Reduktion des Tidalvolumens zu den Mechanismen, mit denen im Rahmen einer lungenschonenden Beatmung die Ausbildung von Atelektasen reduziert werden kann und die pulmonale Funktion erhalten werden kann [16, 112]. Verschiedene Studien konnten belegen, dass die Verwendung kleinerer Atemzugvolumina die Heilungschancen von Patienten mit ARDS/ALI verbessert [101]. Andererseits konnte gezeigt werden, dass eine solche lungenschonende Beatmungsstrategie („lung protective ventilation strategy“) die beatmungsassoziierte Lungenschädigung zwar reduziert, aber nicht vollkommen verhindern kann. Die verschiedenen Mechanismen der Lungenschädigung durch Beatmung werden näher im Abschnitt 1.3 beschrieben.

1.1 Aspekte der Atemmechanik der gesunden Lunge unter maschineller Beatmung

Traditionell wurde die statische Compliance der Lunge unter Beatmung schematisch durch ein Druck-Volumen-Diagramm wie in Abb. 1.1 dargestellt. Nähere Ausführungen und Erläuterungen zum Druck-Volumen-Diagramm finden sich im Anhang A. In aktuelleren Untersuchungen an Lungen von Patienten mit ARDS respektive ALI konnte mit Hilfe mathematischer Modelle gezeigt werden, dass im Gegensatz zu der traditionellen Darstellung und Interpretation anhand der Ruhedehnungskurve im gesamten Verlauf der

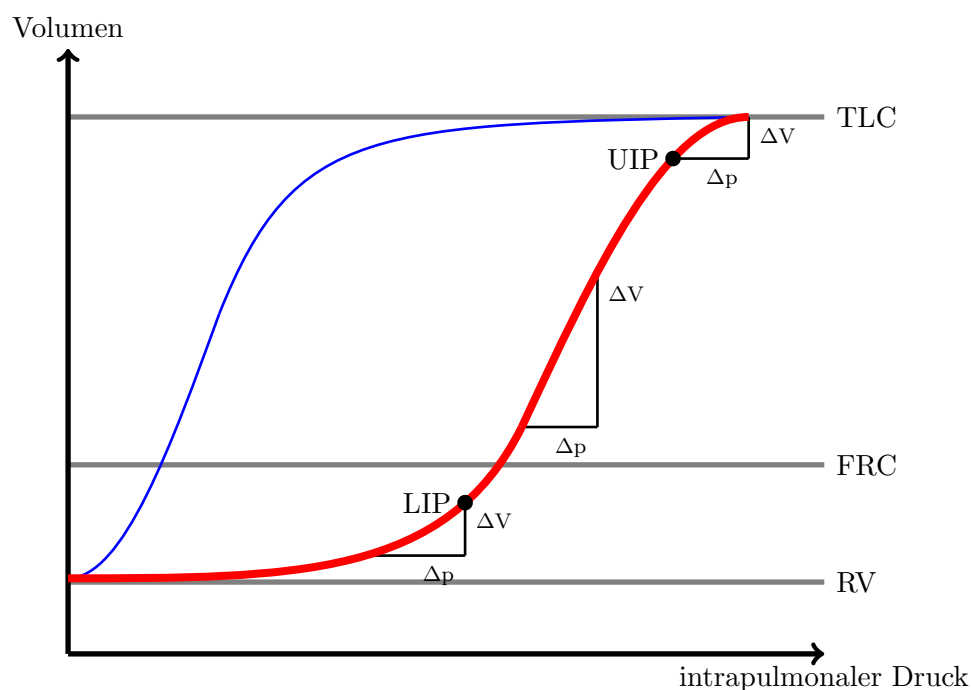


Abbildung 1.1: **Druck-Volumen-Diagramm.** Rote Linie = inspiratorische Kurve, blaue Linie = expiratorische Kurve. RV = Residualvolumen; FRC = funktionelle Residualkapazität, TLC = totale Lungenkapazität, UIP = oberer inflection point, LIP = unterer inflection point. Die Compliance berechnet sich als $C = \frac{\Delta V}{\Delta p}$ und ist somit im linearen Teil der Kurve wesentlich größer als unterhalb des LIP und oberhalb des UIP (Grafik nach [73]).

Inspiration ein Recruitment stattfindet [47, 45]. Im umgekehrten Sinn konnten Maggiore et al. 2001 [60] für ALI-Patienten nachweisen, dass aus der Ruhedehnungskurve nicht abgeleitet werden kann, wie hoch der patientenindividuell ideale PEEP sein muss. Das Vorhandensein eines LIP in der Kurve deutet nach Maggiore darauf hin, dass rekrutierbare Lungenanteile vorhanden sind. Eine hohe lineare Compliance oberhalb des LIP ist mit einem verbesserten alveolären Recruitment und einer verbesserten Oxygenierung unter Anwendung ansteigender PEEP-Werte assoziiert.

Die klinische Anwendbarkeit der Ruhedehnungs- und der Relaxationskurve ist beschränkt, jedoch kann sie zur Illustration verschiedener Einflussfaktoren auf die Lunge unter Beatmung dienen.

Bestimmende Größe der (Aus-)Dehnung der Lunge bei Spontanatmung und unter mechanischer Beatmung ist der transpulmonale Druck (P_L). Dies ist die Druckdifferenz zwischen dem intraalveolären Druck und dem Pleuradruck. Der transpulmonale Druck wirkt in einer homogenen Lunge auf alle Anteile des fibrösen Lungengerüsts gleich ein [29].

Die biomechanischen Zusammenhänge zwischen Dehnung der Lunge und transpulmonalem Druck haben u.a. Chiumello et al. beschrieben [11]. Biomechanisch entspricht der transpulmonale Druck der auf die Lunge einwirkenden Spannung (engl. „stress“). Die sich aus der einwirkenden Spannung ergebende Verformung wird als Dehnung (engl. „strain“) beschrieben und entspricht dem Verhältnis der Volumenänderung (ΔV) zur funktionellen Residualkapazität FRC. Der Zusammenhang zwischen Spannung und Dehnung wird durch die folgende Gleichung wiedergegeben:

$$\text{stress} = k \times \text{strain}.$$

Die Konstante k entspricht der spezifischen Elastance der Lunge (E_{Lspec}), die die intrinsische Elastizität der Lungenanteile, die belüftet werden können, repräsentiert. Zusammenfassend ergibt sich die folgende Gleichung:

$$\Delta P_L = E_{Lspec} \times \frac{\Delta V}{FRC}$$

Nach Chiumello et al. sind Spannung und Dehnung (stress and strain) die bestimmenden Parameter der beatmungsinduzierten Lungenschädigung. Jedoch können weder der transpulmonale Druck noch die Dehnung direkt bestimmt werden. In der klinischen Routine wurden daher der Plateaudruck und das idealgewichtsbezogene Tidalvolumen als Surrogatparameter angesehen. Nach Chiumello et al. [11] können aus diesen Parametern Spannung und Dehnung jedoch nicht mit ausreichender Reliabilität vorhergesagt werden.

1.2 Veränderungen der gesunden Lunge durch Beatmung

Schon lange ist bekannt, dass es auch bei lungengesunden Patienten in Vollnarkose zu einem Abfall der funktionellen Residualkapazität (FRC, entspricht dem endexpiratorischen Lungenvolumen EELV) kommt [6].

Eine intraoperative Beatmung erfolgt in der Regel am liegenden Patienten. Schwerkraftabhängig sind Blutfluss und Belüftung in der Lunge unterschiedlich verteilt. Das Lungenmodell nach West [57, 113] beschreibt in der Lunge drei unterschiedliche Zonen der Ventilations-/Perfusionsverteilung, die bestimmt werden vom Verhältnis des Atemminutenvolumens (\dot{V}) zur Lungendurchblutung bzw. zum Herzminutenvolumen (\dot{Q}). In der Zone 1 übersteigt - beispielsweise bei Beatmung mit positivem Atemwegsdruck - der intraalveoläre Druck den Druck in den arteriellen Alveolargefäßen, so dass kein Blutfluss und somit kein Gasaustausch mehr stattfindet. Das Totraumvolumen erhöht sich. Die Zone 2 ist charakterisiert durch ein optimales Ventilations-/Perfusionsverhältnis (\dot{V}/\dot{Q}). Hier ist der Fluss in den Alveolargefäßen abhängig von der arterioalveolären Druckdifferenz, da der intraalveoläre Druck zwischen dem Druck in den arteriellen Alveolargefäßen und dem in den venösen Alveolargefäßen liegt. In der Zone 3 ist der intraalveoläre Druck geringer als der Druck in den arteriellen und in den venösen Alveolargefäßen. Durch unvollständigen Gasaustausch kommt es zur Ausbildung eines intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts. Durch die intraoperativ in der Regel bestehende liegende Lagerung verändern sich die Zonen schwerkraftabhängig sowohl in ihrer Lage innerhalb der Lunge als auch in ihrer Ausdehnung [73].

Rothen et al. [86] konnten zeigen, dass 75% der bereits von Bendixen 1963 [6] beschriebenen Beeinträchtigung der Oxygenierung lungengesunder Patienten in Narkose durch Atelektasenbildung, Verschluss der kleinen Atemwege und Fehlverteilung von Ventilation und Perfusion erklärt werden können. Nach Kavanagh [50] entwickeln bis zu 90% der Patienten, die sich einer Vollnarkose unterziehen, Atelektasen in den abhängigen Lungenarealen. Atelektasen bilden sich - bei den in der Regel in Rückenlage befindlichen Patienten - vorwiegend dorsobasal. Durch Atelektasen wird der Gasaustausch behindert. Funktionelle Residualkapazität (FRC) und Compliance reduzieren sich, die Resistance nimmt zu. Der pulmonale Gefäßwiderstand nimmt ebenfalls zu, der funktionelle Totraum vergrößert sich [40, 94].

Zur Ausbildung von Atelektasen kommt es vorwiegend durch drei Mechanismen [20, 39, 50]:

1. Kompressionsatelektasen: Diese Art von Atelektase entsteht in Vollnarkose vor

allem dadurch, dass es nach Narkoseeinleitung zur Erschlaffung des Zwerchfells mit kranialer Verschiebung dorsaler Zwerchfellanteile kommt, wodurch die Auswirkungen von Änderungen des intraabdominellen Druckes auf die Lunge zunehmen. Vermehrt treten Kompressionsatelektasen in Rückenlage auf. Verstärkt werden sie durch die Muskelrelaxation.

2. Resorptionsatelektasen: Bei Verlegung der Atemwege (Obstruktion) wird alveoläres Gas vollständig aus der Alveole resorbiert. Dadurch kommt es zum Kollaps der Alveole. Auch bei fehlender Atemwegsverlegung kann diese Art von Atelektasenbildung in schlecht ventilierten Lungenarealen bei guter Perfusion auftreten. Insbesondere bei Erhöhung des Sauerstoffanteils der Atemluft ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten solcher Atelektasen erhöht, da der Sauerstoff - anders als der Stickstoff in der Atemluft - vollständig und schnell resorbiert wird.
3. Atelektasenbildung durch Surfactant-Dysfunktion: Inaktivierung des Surfactant bewirkt einen Anstieg der Oberflächenspannung und eine geringere Expansion der Alveolen. Dies führt zu einem verminderten Lungenvolumen.

1.3 Mechanismen der beatmungsassoziierten Lungenschädigung

Die Mechanismen der beatmungsassoziierten Lungenschädigung wurden bisher an vorgeschädigten Lungen sowohl im Tierversuch als auch an entsprechend erkrankten Patienten untersucht und nachgewiesen. Unklar ist, ob und in wie weit gesunde Lungen ebenfalls durch eine Beatmung Schaden nehmen.

Nach Slutsky [92] werden 4 grundlegende Mechanismen der Lungenschädigung durch Beatmung unterschieden:

1. **Barotrauma**
2. **Volutrauma [19]**
3. **Atelektotrauma**
4. **Biotrauma**

Einige der entstehenden Schäden sind makroskopisch fassbar (z.B. air leaks), andere können mittels Licht- oder Elektronenmikroskopie des Lungengewebes festgestellt werden. Die im Rahmen des Biotraumas entstandenen Schäden lassen sich indirekt durch Bestimmung der Konzentration von Zytokinen und anderen Biomarkern nachweisen [24]. Klinisch manifestiert sich ein beatmungsassoziierter Schaden der Lunge durch Behinderung des Gasaustausches und verringerte Compliance der Lunge. Die verringerte Compliance entsteht durch eine Surfactant-Dysfunktion und ein Lungenödem, welches durch die gesteigerte Permeabilität des Lungengewebes entsteht.

Durch Ausbildung von Atelektasen, Flüssigkeitsüberladung, gestörte Oberflächenspannung und kapilläre Lecks wie z.B. im Rahmen eines ARDS oder einer akuten Lungenschädigung wird die ventilierte Lunge „kleiner“ und die Auswirkungen mechanischer Kräfte werden größer [32, 114]. Die Gefahr einer beatmungsinduzierten Lungenschädigung ist nach Gattinoni et al. um so größer, je kleiner der intakte Lungenanteil ist [29]. Diese Mechanismen werden im „baby lung“-Konzept zusammengefasst [32]: Computertomographien von Patienten mit ALI/ARDS hatten gezeigt, dass das normal belüftete Lungengewebe dieser Patienten ungefähr den Lungenausmaßen eines fünf- bis sechsjährigen Kindes entspricht (300-500 g belüftetes Lungengewebe). Daraus leiteten Gattinoni et al. ab, dass bei diesen Patienten nicht davon auszugehen ist, dass eine Berechnung des Tidalvolumens anhand des Körpergewichtes den Erfordernissen entspricht, sondern dass diese Berechnung unter Berücksichtigung des deutlich verkleinerten belüfteten Lungenvolumens erfolgen muss. Sonst besteht potentiell die Gefahr der weiteren Lungenschädigung im Sinne eines Baro- und Volutraumas.

Die Beatmung mit unangemessen hohen Volumina (entsprechend dem Volutrauma) oder unangemessen hohen Beatmungsdrücken (entsprechend dem Barotrauma) wird in einigen Publikationen unter dem Oberbegriff „overventilation“ zusammengefasst. Da es unter physiologischen Bedingungen in der Lunge keine Volumenänderung ohne Druckänderung gibt, ist die klinische Differenzierung von Baro- und Volutrauma schwierig und kann praktisch nur unter experimentellen Bedingungen beispielsweise am isolierten Lungenmodell vorgenommen werden.

Von manchen Autoren werden Baro- und Volutrauma als zwei Aspekte des gleichen

Phänomens gewertet, da Voraussetzung für eine schädigende Wirkung bei beiden Mechanismen ein Anstieg des transpulmonalen Druckes ist, ohne den weder ein hoher Druck noch ein hohes Volumen allein zwingend Schäden hervorrufen [31].

1.3.1 Barotrauma

Webb und Tierney [112] konnten bereits 1974 zeigen, dass Beatmung mit hohen Spitzendrücken zu Lungenödem, Zerreißung von Alveolen und kapillären Lecks führen kann. Als Manifestation des Barotraumas zeigt sich häufig extraalveolre Luft, im Extremfall kann ein Spannungspneumothorax auftreten. Das Barotrauma war lange Zeit die einzige klinisch fassbare Form der beatmungsinduzierten Lungenschädigung [18].

1.3.2 Volutrauma

Bei ARDS-Patienten konnte gezeigt werden, dass unter Beatmung mit unangemessen hohen Volumina insbesondere in Kombination mit einem niedrigen PEEP sowohl in der Lunge als auch systemisch erhöhte Werte für Entzündungsmediatoren nachweisbar sind [81]. Nach längerer Beatmung und nach Beatmung im Rahmen großer operativer Eingriffe konnte retrospektiv gezeigt werden, dass hohe Tidalvolumina einen Risikofaktor für ein späteres Lungenversagen bzw. die Entwicklung eines ARDS darstellen [23, 28]. Im Rahmen experimenteller Studien, in denen in der Regel hohe Tidalvolumina mit einem niedrigen PEEP oder ZEEP kombiniert wurden, konnte gezeigt werden, dass auch an gesunden Lungen durch eine entsprechende Einstellung der Beatmung eine Entzündungsantwort ausgelöst werden kann [115, 118], während bei niedrigeren Tidalvolumina in Kombination mit einem PEEP die entzündliche Antwort in der Regel geringer ausfiel [77]. Wichtig ist nicht allein der Absolutwert des Tidalvolumens, sondern insbesondere das Verhältnis zwischen Tidalvolumen und der funktionellen Residualkapazität (FRC, entspricht dem endexpiratorischen Lungenvolumen EELV), also die Dehnung („strain“), der die Lunge ausgesetzt ist (vgl. Abschnitt 1.2) [11, 32].

1.3.3 Atelektotrauma

Die zyklische Eröffnung und der anschließende Kollaps von Alveolen im Rahmen der In- und Expiration, das heißt die intermittierende Ausbildung von Atelektasen, führt zum Auftreten erhöhter Dehnungs- und Scherkräfte im Bereich der Alveolen, wodurch eine Lungenschädigung hervorgerufen wird. Das Atelektotrauma kann durch Applikation eines adäquaten PEEP verringert werden [70]. Die Vorteile des PEEP überwiegen dabei den Nachteil der begleitend auftretenden Erhöhung des endexpiratorischen Atemwegsdruckes. Mechanismus des Atelektotraumas ist neben einer Surfactant-Fehlfunktion auch die Induktion der Produktion von Zytokinen durch zyklische (Über-)Dehnung der Alveolarwände, so dass ein Atelektotrauma letztlich auch zu einem Biotrauma (vgl. Abschnitt 1.3.4) führt [14, 107].

Eine beatmungsinduzierte Schädigung ist nach Gattinoni [29] vor allem in den Lungenabschnitten, die an eine Atelektase grenzen, zu erwarten, da das atelektatische Lungenareal sich bei Beatmung nicht dehnt und somit die Krafteinwirkung durch Dehnung in den unmittelbar benachbarten Lungenanteilen deutlich höher ist [62].

1.3.4 Biotrauma

Ein weiterer Mechanismus der Lungenschädigung durch Beatmung ist das Biotrauma, eine inflammatorische Reaktion, in der Zytokine eine entscheidende Rolle spielen.

Vermeehrt freigesetzte Zytokine, insbesondere IL-1 β , IL-6, IL-8 und TNF- α , spielen eine Schlüsselrolle sowohl für die Initialisierung als auch die Unterhaltung einer Lungenschädigung [108].

Ungewöhnliche physikalische Kräfte, die im Rahmen einer Beatmung auf die Lunge einwirken, induzieren letztlich eine vermehrte Zytokinfreisetzung in der Lunge. Der mechanisch bedingte Schaden (Baro-/Volu-/Atelektotrauma) kann so verstärkt werden [37]. Die vermehrte Freisetzung von Zytokinen kann dabei Ausdruck einer Ausschüttung von bereits produzierten Zytokinen aus den Zellen sein. Die Einwirkung mechanischer Kräfte kann aber auch die vermehrte Produktion von Zytokinen in Gang setzen.

Dekompartimentalisation

Die vermehrte Freisetzung präformierter Zytokine, aber auch die Ausschüttung von Zytokinen von Zellen des geschädigten Organs in die systemische Zirkulation bezeichnet man als Dekompartimentalisation.

So führt die direkte mechanische Schädigung von Zellen (z.B. im Rahmen eines Volu- oder Barotraumas) mit Zerstörung der Zellmembran zur Freisetzung präformierter Stoffe (Zytokine, Zytosolkomponenten mit proinflammatorischen Effekten) aus dem Zellinneren in den Alveolarraum und die systemische Zirkulation [104].

Von Bethmann et al. [111] konnten eine stark vermehrte Freisetzung von IL-6 und TNF- α in das Perfusat isoliert perfundierter Mäuselungen während der Beatmung mit hohem (positivem und negativem) Beatmungsdruck nachweisen, was einer Sekretion von Mediatoren in den systemischen Kreislauf entspricht. Im Lichtmikroskop fassbare strukturelle Schäden waren im Rahmen dieses Experiments nicht nachweisbar, auch fand sich keine LDH-Freisetzung als Zeichen einer stattgehabten Gewebeerstörung.

Mechanotransduktion

Durch Mechanotransduktion wird eine gesteigerte Zytokinproduktion als Reaktion auf mechanische Reize in Gang gesetzt. Typisch für die durch die Mechanotransduktion ausgelösten Effekte ist, dass sie bereits auftreten, bevor fassbare strukturelle Schäden induziert werden.

Sämtliche Zellen der Lunge (Bronchial- und Alveolarepithelien, Alveolarmakrophagen, parenchymale Zellen wie Fibroblasten, Gewebsmakrophagen und Kapillarendothelien) sind im Rahmen einer mechanischen Beatmung verschiedenen nicht-physiologischen Kräften (erhöhter transpulmonaler Druck, Dehnung von Zellen und Geweben, Scherkräfte) ausgesetzt.

Wie genau betroffene Zellen mechanische Reize wahrnehmen können, ist unbekannt. Vermutet wird, dass es durch dehnungsaktivierte Ionenkanäle, die in verschiedenen Zellen nachgewiesen werden konnten, zu einem vermehrten Einstrom von Calciumionen, teils auch von Kaliumionen, in die Zellen kommt, was sowohl zu intrazellulären Veränderungen als auch zu einer Depolarisation der Zelle führt. Dies konnte beispiels-

weise in Zellkulturen von glattmuskulären Zellen aus Lungenarterien gezeigt werden [59]. Die Hypothese, dass dehnungsaktivierte (stretch-activated) Ionenkanäle bei der Signalübertragung im Rahmen der Lungenschädigung durch Beatmung eine wesentliche Rolle spielen, gilt als begründbar, da Calcium- und Kaliumkanalblocker in experimentellen Anwendungen die beatmungsinduzierte Ödembildung und Zytokinfreisetzung verhindern konnten [74]. Hinman et al. [46] konnten an einem einschichtigen Zellverband von Typ-II-Alveolozyten nach Verletzung Konzentrationsveränderungen im intrazellulären Calciumspiegel nachweisen, die sich wellenartig in bis zu 300 μm Entfernung ausbreiteten.

Weiterhin werden mechanische Veränderungen der Umgebung direkt durch die physikalische Verbindung zwischen extrazellulärer Matrix und Zytoskelett in die Zelle übertragen. Diese Verbindung wird durch Integrine in der Zellmembran vermittelt, durch die die Zellen in der extrazellulären Matrix verankert sind.

Im Anschluss an diese als Mechanorezeption bezeichneten Vorgänge der Wahrnehmung mechanischer Einwirkungen erfolgt die intrazelluläre Signaltransduktion, die - wie für andere Reize wie Temperatur, pH-Wert der Umgebung und Lichteinwirkung auch - in der Regel über die Bildung von „second messenger“-Molekülen wie cAMP, cGMP und Änderung des Phosphorylierungsstatus von Proteinen durch Proteinkinasen erfolgt. Enzymkaskaden tragen zur Signalverstärkung bei. Neben verschiedenen Klassen von Proteinkinasen werden auch MAP-Kinasen (mitogen-activated protein kinases, MAPK), die auch als ER-Kinasen (extracellular signal-regulated kinases, ERK) bezeichnet werden und zu denen auch die SAP-Kinasen (stress activated protein kinases, SAPK) zählen, in diese Prozesse einbezogen [59]. Es konnte gezeigt werden, dass „overventilation“ zu einer Aktivierung von SAPK und ERK innerhalb von 60 Minuten führt [107]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass teilweise durch mechanische Kräfte ähnliche Signalkaskaden in Gang gesetzt werden wie durch die Einwirkung von Lipopolysaccharid (LPS, Endotoxin) [17]. Unter natürlichen Bedingungen kommt es nicht zu so starken mechanischen Einwirkungen wie unter maschineller Beatmung. Daher wurde geschlossen, dass während der Evolution keine spezifischen Mechanismen entwickelt wurden, um die Lunge vor solchen Einwirkungen zu schützen, und dass der Organismus auf die Signal-

kaskaden zurückgreift, die dem Einfluss natürlich auftretender schädigender Einflüsse entgegenwirken. Andererseits finden sich insbesondere bei der via NF- κ B vermittelten Signalkaskade Hinweise dafür, dass mechanische Reize auch über zusätzliche Wege ihre Wirkung entfalten können [106]. Daraus lässt sich möglicherweise auch umgekehrt ableiten, dass Mechanismen, die ursprünglich der Reaktion auf einfache äußere Reize - beispielsweise mechanische Kräfte - dienen, im Laufe der Evolution von höher entwickelten Organismen so adaptiert wurden, dass sie der Abwehr septischer Agenzien (Bakterien beziehungsweise LPS) dienen konnten.

Die mechanisch induzierten biochemischen Reaktionen wirken auf verschiedenen Ebenen der zellulären Funktionen. So haben sie unter anderem Einfluss auf die Genexpression und Gentranskription im Zellkern, auf die Translation der mRNA und auf sekretorische Funktionen der Zelle wie beispielsweise die Freisetzung präformierten MIP-2 als Reaktion auf Dehnung [68] (vgl. Abb 1.2). Als eigentliche Mechanotransduktion wird schließlich die Stimulation der Gentranskription infolge des mechanischen Reizes bezeichnet.

Dies geschieht durch Aktivierung von **Transkriptionsfaktoren**, unter anderem von DNA-bindenden Proteinen wie NF- κ B (nuclear factor κ B) und AP-1 (activator protein 1), die die Gene proinflammatorischer Zytokine und Chemokine kontrollieren [107]. **NF- κ B** wird nach Aktivierung aus dem Zytosol in den Zellkern transloziert und bindet und aktiviert dort eine große Menge vorwiegend proinflammatorischer Gene, unter anderem die der Zytokine TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 und IL-12, der Chemokine IL-8, MIP-1 und MCP-1 sowie der koloniestimulierenden Faktoren G-CSF und GM-CSF.

Die NF- κ B-Aktivierung ist die gemeinsame Endstrecke der Bindung von Stoffen an den TNF-Rezeptor (TNFR1), an den IL-1-Rezeptor Typ 1 (IL1R1) sowie den TLR-4-Rezeptor [95] und erfolgt durch TNF, IL-1 α und - β sowie Endotoxin. Nach Dos Santos und Slutsky [17] führen auch Mitogene und virale Proteine zur Aktivierung von NF- κ B. In vitro und in ex-vivo-Lungenmodellen konnte die vermehrte Expression von NF- κ B als Reaktion auf Dehnungsreize festgestellt werden [17]. In einem experimentellen Ansatz konnte gezeigt werden, dass die Blockierung von NF- κ B durch Steroide das Ausmaß einer beatmungsassoziierten Lungenschädigung (VALI) reduzieren kann [42]. Die Aktivierung von NF- κ B durch die Einwirkung von Endotoxin erfolgt über den den Toll-Like-

Receptor 4 (TLR 4). Die NF- κ B-Aktivierung im Rahmen einer beatmungsassoziierten Lungenschädigung im Rattenmodell kann jedoch auch bei Tieren herbeigeführt werden, die für TLR 4 defizient sind [107]. Somit muss postuliert werden, dass es neben der Bindung an die vorgenannten Rezeptoren weitere Wege der NF- κ B-Aktivierung durch mechanische Stimuli gibt.

NF- κ B wird von manchen Autoren als „Hauptschalter“ („Master switch“) der Aktivierung der Gene von Zytokinen, die an der angeborenen Immunabwehr beteiligt sind, bezeichnet [95]. **Der Transkriptionsfaktor AP-1** kontrolliert unter anderem die Gene für IL-2, IL-5, den T-Zell-Rezeptor, GM-CSF, IFN γ und Matrix-Metalloproteinasen und wird durch unterschiedlichste Stimuli wie Wachstumsfaktoren, Zytokine, UV-Licht, ionisierende Strahlung und zellulären Stress aktiviert.

Für **c-Fos**, eines der ersten beschriebenen Proteine aus der Fos-Unterfamilie der AP-1-Heterodimere, konnte nachgewiesen werden, dass es infolge sogenannter „overventilation“, d.h. der Beatmung mit zu hohen Beatmungsdrücken oder zu großen Tidalvolumina, aktiviert wird [103].

1.3.5 Zytokine

Ein Großteil der infolge eines Biotraumas vermehrt freigesetzten und an der Entstehung und Unterhaltung des Biotraumas beteiligten Stoffe sind Zytokine. Dabei handelt es sich um hämopoietische Wachstumsfaktoren (Hämopoietine) und immunmodulierende Peptide. Zytokine sind Botenstoffe der Signalübertragung zwischen Zellen und Geweben und dadurch beteiligt an einem breiten Spektrum der physiologischen Zell- und Gewebereaktionen, wie Mitoseaktivität, Chemotaxis, Angiogenese, Veränderungen des Zytoskeletts, Immunmodulation und Produktion der Bestandteile der extrazellulären Matrix [51]. Sie vermitteln Immunitäts- und Entzündungsreaktionen und nehmen Einfluss auf die Blutbildung. In der Pathogenese verschiedener Erkrankungen wie Tumorstadium und Infektionen spielen sie eine wichtige Rolle.

Es handelt sich um Peptide aus 100-250 Aminosäuren, die überwiegend glykosyliert sind (Ausnahme: TNF- α und IFN- α). Für den Charakter und das Ausmaß der Entzündungsreaktion maßgeblich ist das Gleichgewicht zwischen proinflammatorischen (TNF- α , IL-1, IL-6,

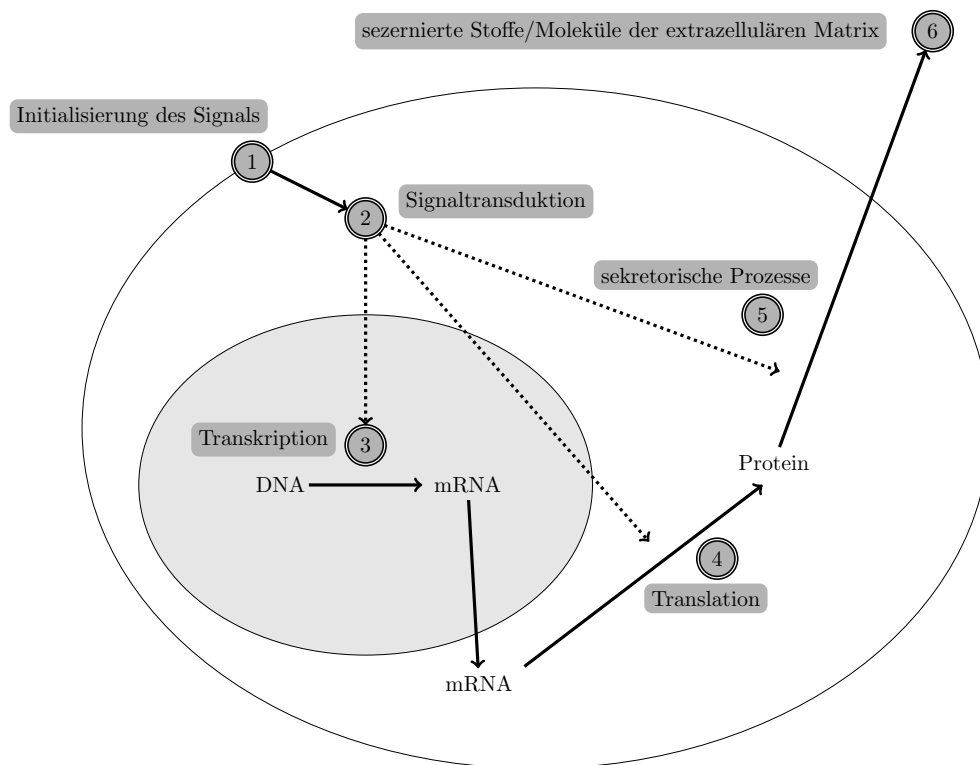


Abbildung 1.2: **Durch mechanische Einwirkung induzierte Signale regulieren die Zellfunktionen auf verschiedenen Ebenen.** Mechanische Reize initiieren die Mechanotransduktion durch Aktivierung von dehnungsaktivierten Ionenkanälen oder über Integrine in der Zellmembran (1). Intrazelluläre Signale (2) werden in den Zellkern weitergeleitet, wo sie die Genexpression regulieren (3), sie beeinflussen die Translation (4) oder regulieren sekretorische Funktionen (5). Schließlich kann es dadurch auch zu Änderungen der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (ECM) kommen, weil sich die sezernierten löslichen Faktoren und die Zusammensetzung der Bestandteile der ECM ändern, wodurch auch benachbarte Zellen hinsichtlich Zellproliferation und Zelldifferenzierung beeinflusst werden können. Abbildung nach [59].

IL-8) und antiinflammatorischen Zytokinen (z.B. IL-10).

1.3.6 Zytokinfreisetzung in der Lunge

In der Lunge werden Zytokine von Epithelzellen der Bronchien, Bronchiolen und Alveolen [79, 110], aber auch durch Alveolarmakrophagen [21, 79, 91] und neutrophile Granulozyten [5] produziert. Makrophagen bilden die größte Population ortsständiger immunkompetenter Zellen in der Lunge, sie schützen die Lunge vor eingeatmeten Partikeln und eindringenden Mikroben.

1.4 Konzepte der lungenprotektiven Beatmung

In einer Studie von 1974 konnten Webb et al. zeigen, dass die Anwendung eines positiven end-expiratorischen Druckes (PEEP) dazu führen kann, dass bei hohen Spitzen-Beatmungsdrücken weniger Schäden an der Lunge entstehen [112]. Am Rattenmodell konnten Dreyfuss et al. 1988 den protektiven Effekt der Anwendung eines PEEP auf die Lunge während der Beatmung mit hohen Tidalvolumina nachweisen [19]. Es kam zu einem deutlich geringer ausgeprägten Lungenödem als bei der Beatmung ohne PEEP. Nach Gattinoni et al. [29, 30] sind die Lagerung in Bauchlage, die Anwendung eines PEEP (wie auch bei Dreyfuss und Saumon [18] beschrieben) und die Applikation niedriger Tidalvolumina geeignet, um die Lungenschädigung durch Beatmung zu reduzieren. Eine Verbesserung des Outcome der Patienten konnte für eine PEEP-Beatmung bisher allerdings nicht nachgewiesen werden [29].

1.4.1 Lungengesunde Patienten

Zur Eröffnung kollabierter Lungenareale bei lungengesunden Patienten in Vollnarkose soll ein Recruitmentmanöver (oder: vital-capacity-manoeuvre) dienen [39], bei dem die Lunge bis zu einem Atemwegsdruck von 40 cm H₂O, der für 7-8 s gehalten wird, aufgedehnt wird. Eine moderate inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂) von 0,3-0,4 soll helfen, Resorptionsatelektasen zu vermeiden. Bei höheren Sauerstoffkonzentrationen soll ein PEEP zur Offenhaltung der zuvor durch ein Recruitmentmanöver eröffneten

Lungenareale dienen. Eine ideale perioperative Beatmungseinstellung kann für lungengesunde Patienten bisher nicht definiert werden [56]. Als sicher gilt, dass hohe Tidalvolumina >10 ml/kg Körpergewicht vermieden werden sollten. Schultz et al. [89] empfahlen eine Risikoeinschätzung zu Beginn der Beatmung bisher lungengesunder Patienten. Dabei werden Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS/ALI im weiteren Verlauf - wie Sepsis, Aspiration, Transfusionen - berücksichtigt, aber auch auch vorbestehende Veränderungen der Lunge (interstitielle Lungenerkrankungen, Lungen(teil)resektion, Pneumonie, Lungenödem) in Betracht gezogen. Für den Fall des Vorhandenseins vorbestehender Lungenveränderungen und/oder Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS wurde ein Tidalvolumen von 6 ml/kg des erwarteten Körpergewichts (analog den Empfehlungen und Erkenntnissen bei der Therapie des ARDS), ein Plateaudruck $<15-20$ cm H₂O und ein PEEP ≥ 5 cm H₂O empfohlen. Bei normalen Lungen und fehlenden Risikofaktoren sollte ein Tidalvolumen <10 ml/kg erwartetes Körpergewicht, ein Plateaudruck $<15-20$ cm H₂O und ein PEEP ≥ 5 cm H₂O gewählt werden. Jedoch scheint unter bestimmten Umständen während einer Beatmung in Narkose möglicherweise eine leichte Erhöhung des Tidalvolumens und des Plateaudruckes besser verträglich zu sein als eine ausgedehnte Atelektasenbildung. Insbesondere gilt dies für Situationen, in denen zum Ausgleich der kreislaufdepressiven Wirkungen des PEEP eine hohe Flüssigkeitszufuhr erforderlich wäre, die ihrerseits mit erhöhter perioperativer Morbidität und gastrointestinaler postoperativer Paralyse assoziiert ist [48, 80, 93].

1.4.2 Patienten mit ARDS/ALI

Die ARDSnet-Studie [101] konnte zeigen, dass durch die Anwendung eines niedrigen Tidalvolumens (6 ml/kg erwartetes Körpergewicht anstelle der „traditionell“ angewendeten 12 ml/kg erwartetes Körpergewicht) das Outcome der Patienten in Bezug auf eine verringerte Mortalität und mehr Tage ohne Notwendigkeit der maschinellen Beatmung verbessert werden konnte. Mittlerweile gilt eine Beatmung von Patienten mit akutem Lungenversagen mit 6 ml/kg idealisiertem Körpergewicht als Goldstandard [105] und ist eine der evidenzbasierten Leitlinien zur Therapie des ARDS, die so auch in die S2k-Leitlinie [83] der DSG (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.) und DIVI (Deutsche Inter-

disziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin) übernommen wurden. Nach dieser Leitlinie soll außerdem der Plateaudruck <30 mmHg gehalten werden, der PEEP in Abhängigkeit der inspiratorischen Sauerstofffraktion FiO_2 zwischen 5 und 25 cm H_2O eingestellt werden und die Sauerstoffsättigung zwischen 90 und 95% gehalten werden.

1.5 Formulierung der Hypothese und der Fragestellungen der Arbeit

Unter Berücksichtigung der bisher aufgeführten Erkenntnisse zur Atemmechanik, zu Veränderungen der gesunden Lunge unter Beatmung und zu beatmungsinduzierten Schädigungen der Lunge ist davon auszugehen, dass auch die gesunde Lunge unter Beatmung durch Atelektasenbildung inhomogen wird und dass die Mechanismen, die für die beatmungsassoziierte Lungenschädigung im Rahmen eines ARDS/ALI eine Rolle spielen, zumindest in Ansätzen auch für gesunde Lungen wirksam werden könnten. Mit Hilfe der vorliegenden Untersuchung sollten verschiedene Aspekte der Auswirkung einer Beatmung auf die gesunde Lunge untersucht werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden insbesondere die zellulären und molekularen Mechanismen der beatmungsinduzierten Lungenschädigung untersucht. Außerdem sollten Einflussfaktoren auf das Ausmaß der Lungenschädigung und mögliche protektive Faktoren dargestellt werden. Daraus ergaben sich folgende Fragestellungen:

- Kommt es während der Allgemeinanästhesie bei lungengesunden Patienten zur alveolären Freisetzung von Zytokinen?
- Welchen Effekt hat die Anwendung eines PEEP?
- Gibt es Hinweise auf zusätzliche Einflussfaktoren wie Übergewicht und Beatmungsdauer auf die alveoläre Zytokinkonzentration?

Kapitel 2

Material und Methoden

2.1 Ablauf der Untersuchung

Bei der hier vorgestellten Studie handelt es sich um eine prospektive randomisierte Studie zu den Auswirkungen zweier Beatmungsmuster auf das pulmonale Immunsystem. Vor Beginn der Studie wurde die Durchführung durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen des Ethikantrags: 01-130).

Für die Untersuchung wurden Patienten, die im Untersuchungszeitraum von Januar 2002 bis November 2003 elektiv in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck operiert wurden, auf ihre Eignung zum Einschluss in die Studie geprüft. Voraussetzungen waren sowohl für die Patienten der Kontrollgruppe als auch der Studiengruppe die in Tabelle 2.1 genannten Kriterien. Für die Studiengruppe konnten Patienten nur dann eingeschlossen werden, wenn für den geplanten Eingriff eine Schnitt-Naht-Zeit von mehr als 90 Minuten anzunehmen war. Die Patienten der Studiengruppe wurden randomisiert in zwei Untergruppen eingeteilt:

- Gruppe A: volumenkontrollierte Beatmung ohne PEEP
- Gruppe B: volumenkontrollierte Beatmung mit $PEEP = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$

Eine venöse Blutentnahme wurde vor Narkoseeinleitung durchgeführt. Nach einer mindestens 90 min dauernden Beatmung erfolgten eine bronchoalveoläre Lavage und eine

- Alter zwischen 18 und 70 Jahren, volle Geschäfts- und Einwilligungsfähigkeit
- Klassifikation nach ASA: I oder II
- Nichtraucher seit mindestens einem Jahr
- anamnestisch und in der körperlichen Untersuchung kein Hinweis auf akute oder chronische Lungenerkrankung, keine Herzerkrankung mit über das NYHA-Stadium I hinausgehender Symptomatik, kardiopulmonaler Status inkl. EKG 1 Tag präoperativ unauffällig, insbesondere kein Asthma bronchiale, keine COPD
- keine systemische oder topische Kortikosteroidtherapie, keine sonstige medikamentöse oder krankheitsbedingte Immunmodulation bzw. -suppression
- kein Hinweis auf maligne (Grund)Erkrankung zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie
- keine Bronchoskopie/BAL sowie keine Intubation/keine Beatmung 2 Monate vor dem Untersuchungszeitpunkt (aufgrund von Ergebnissen früherer Studien, die einen Einfluss von Bronchoskopie bzw. BAL auf das Vorhandensein von Entzündungsmediatoren in der Lunge nahelegen [98, 54])
- aktuell weder laborchemische noch klinische Hinweise auf eine entzündliche Erkrankung/Entzündungsreaktion, d.h. keine Leukozytose, keine CRP-Erhöhung, keine BSG-Beschleunigung
- Body-Mass-Index $\leq 35 \text{ kg/m}^2$

Tabelle 2.1: Einschlusskriterien für die VIBA-Studie

weitere Blutentnahme. Bei Patienten der Kontrollgruppe wurden im Rahmen der Allgemeinanästhesie für einen Eingriff im Hals-Nasen-Ohren-Bereich vor der Narkoseeinleitung eine venöse Blutentnahme sowie unmittelbar nach der Einleitung der Narkose eine bronchoalveoläre Lavage vorgenommen. In Abbildung 2.1 ist der Ablauf der Untersuchung bezüglich Patienteneinschluss und Probengewinnung schematisch dargestellt. In Frage kommende Patienten wurden spätestens am Tag vor der Untersuchung im Sinne des „informed consent“ sowie gemäß den Vorgaben der Ethikkommission der Universität zu Lübeck über die Möglichkeit der Teilnahme an der Untersuchung aufgeklärt. Eine schriftliche Einwilligungserklärung liegt von allen untersuchten Patienten vor.

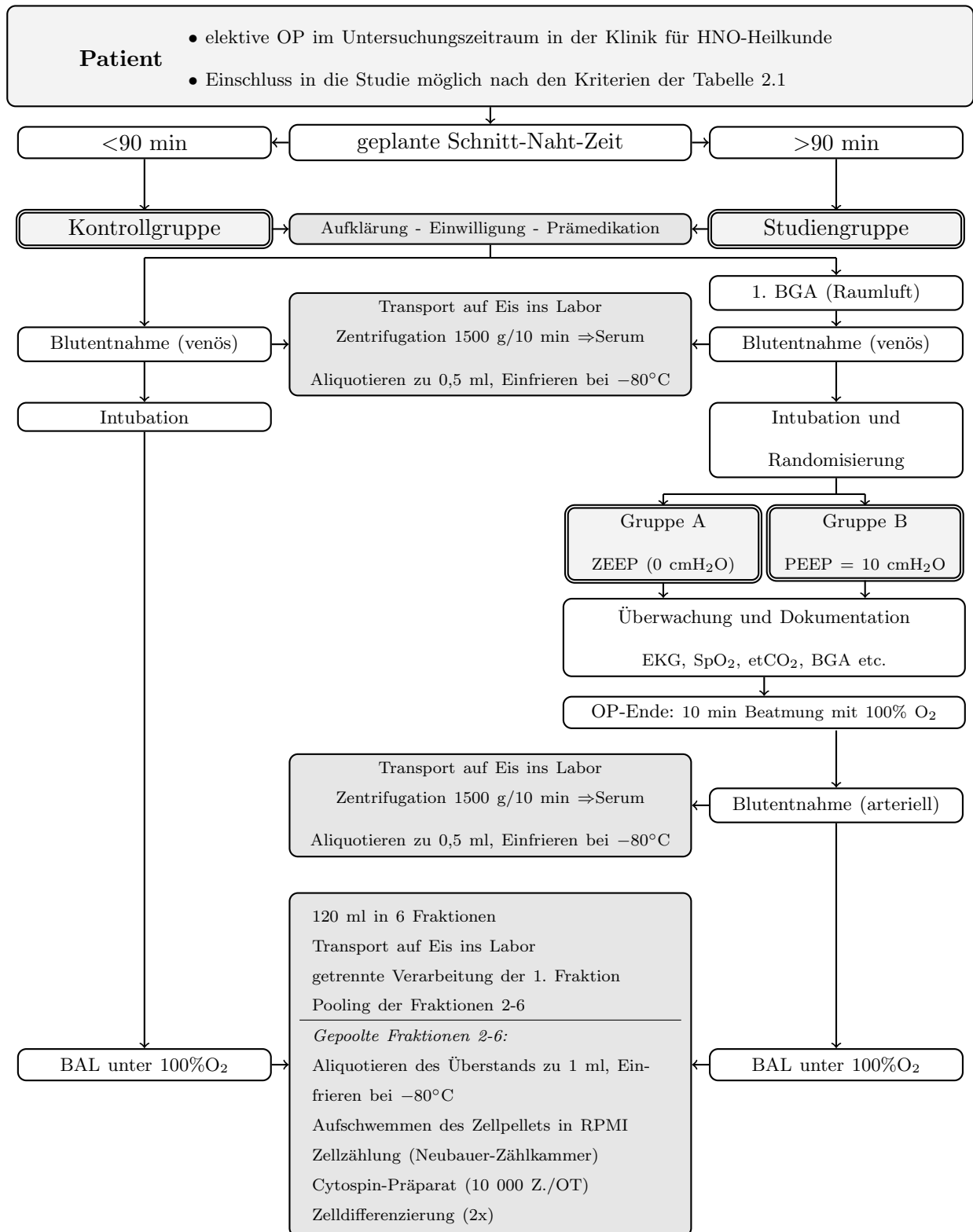


Abbildung 2.1: Flussdiagramm des Studienprotokolls

2.1.1 Vorbereitung der Patienten, Monitoring, Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung

Eine Prämedikation am Vorabend des Eingriffs sowie direkt präoperativ erfolgte nach den Standards der Klinik für Anästhesiologie des UKSH, Campus Lübeck. Bei den Patienten der Studiengruppe wurde zur Nacht bei 18 Patienten Dikaliumchlorazepat (Tranxilium[®], Sanofi-Aventis, Frankfurt/M., Deutschland) in einer gewichtsadaptierten Dosierung von 10 oder 20 mg gegeben, 5 Patienten erhielten 5 mg Nitrazepam (Mogadan[®], MEDA Pharma, Bad Homburg, Deutschland). Präoperativ erhielten 25 Patienten 10 oder 20 mg Dikaliumchlorazepat (Tranxilium[®], Sanofi-Aventis, Frankfurt/M., Deutschland), 4 Patienten erhielten 8 mg Midazolam (Dormicum[®], Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland), ein Patient erhielt 25 mg Promethazin (Atosil[®], Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland), 0,5 mg Pethidin (Dolantin[®], Sanofi-Aventis, Frankfurt/M., Deutschland) und 0,5 mg Atropin subkutan. Im Rahmen der allgemeinen Narkosevorbereitung waren für die weitere Durchführung der Untersuchung obligat erforderlich:

- ein sicherer, ausreichend großlumiger periphervenöser Katheter (Größe 21 G oder größer).
- ein intraarterieller Katheter in der A. radialis (Einlage am noch wachen Patienten während Raumluft-Atmung in Lokalanästhesie mit Scandicain[®] 1%, AstraZeneca, Wedel, Deutschland) sowohl zur Gewinnung von Proben für arterielle Blutgasanalysen als auch zur kontinuierlichen intraarteriellen Blutdruckmessung (Größe 20 G; Leader-Cath[®] für A. radialis Nr. 115, Vygon GmbH & Co. KG, Aachen, Deutschland)
- die endotracheale Intubation mit einem ausreichend großen Tubus (ID 7,5 mm) zur problemlosen Durchführung der Bronchoskopie und bronchoalveolären Lavage (BAL)
- die endexpiratorische CO₂-Messung am Tubusende
- erweitertes pulmonales Monitoring mittels Capnomac Ultima (Datex-Ohmeda, Duisburg, Deutschland) mit Erhebung folgender Messwerte:
 - maximaler Atemwegsdruck (P_{max})
 - mittlerer Atemwegsdruck (P_{med})
 - PEEP (positiver end-expiratorischer Druck)

- Atemminutenvolumen (AMV)
- Atemfrequenz (AF)
- Atemzugvolumen (AZV , entspricht Tidalvolumen = TV)
- dynamische Compliance (C_{dyn})

Die weitere anästhesiologische Überwachung umfasste ein EKG in 3-Kanal-Technik und die transkutane Messung der Sauerstoffsättigung (S_pO_2) am Finger des Patienten. Bei erwarteter langer Narkosedauer wurde eine rektale Temperatursonde verwendet und die Körpertemperatur durch ein Körperoberflächen-Wärmungssystem konstant gehalten.

Nach Abschluss der Vorbereitungen wurde eine total intravenöse Anästhesie eingeleitet. Dazu erhielten alle Patienten Sufentanil (Sufenta[®], Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland), Propofol 1% (Propofol 1% MCT Fresenius[®] Fresenius Kabi, Bad Homburg v.d.H., Deutschland) und Rocuroniumbromid (Esmeron[®], Essex Pharma GmbH, München, Deutschland) in gewichtsadaptierter Dosierung mit dem Ziel einer sicheren, stressfreien Anästhesie. Die Narkose wurde mit Propofol und Sufentanil aufrechterhalten.

2.1.2 Randomisierung der Patienten der Studiengruppe

Die Patienten der Studiengruppe wurden zwei verschiedenen Gruppen zugeteilt:

Gruppe A: Beatmung ohne PEEP = ZEEP (zero end-expiratory pressure)

Gruppe B: Beatmung mit PEEP = 10 cm H₂O (positive end-expiratory pressure)

Vor dem Einschluss des ersten Patienten in die Studie wurde eine Gesamtzahl von 30 nach dem Studienprotokoll zu untersuchenden Patienten festgelegt (siehe Abschnitt „Statistik“). Für jeden dieser Patienten existierte ein verschlossener Umschlag, auf dem nur die fortlaufende Nummer des Patienten - d.h. als wievielter er in die Studiengruppe eingeschlossen wurde - vermerkt war. In dem Umschlag fand sich die Zuteilung des Patienten zur Gruppe A oder B, d.h. zur Beatmung mit ZEEP oder PEEP 10 cm H₂O. Die Randomisierung wurde von einem nicht an der Studie beteiligten Kollegen computerunterstützt vorgenommen, um eine Beeinflussung der Patientenauswahl durch die direkt an der Studie beteiligten Personen bei Kenntnis der Patientenzuteilung/Randomisierung auszuschließen.

Direkt nach Intubation des Patienten wurde der diesem Patienten zugehörige Randomisierungsumschlag geöffnet und somit der am Narkosegerät einzustellende endexpiratorische Druck festgelegt.

2.1.3 Beatmung und Beatmungsparameter

Eine Präoxygenierung der noch wachen Patienten mit 100% O₂ (FiO₂ von 1,0) erfolgte bei Einleitung der Anästhesie über eine Gesichtsmaske nach Entnahme des Materials für die erste BGA aus dem arteriellen Zugang.

Vor der Intubation wurden die Patienten über eine Gesichtsmaske mit 100% O₂ manuell beatmet. Nach der Intubation wurde der Randomisierungsumschlag geöffnet und der entsprechende end-expiratorische Druck eingestellt. Das Ziel-Atemzugvolumen wurde mit 8 ml/kg Normalgewicht (= Körpergröße in cm - 100) festgelegt, wobei ein volumenkontrollierter Beatmungsmodus eingestellt wurde und Beatmungsdrücke bis 35 cm H₂O toleriert wurden. Der Zielwert des end-tidalen CO₂ war auf 35-45 mmHg festgelegt und die Atemfrequenz wurde entsprechend adjustiert. Die Beatmung entsprechend der Gruppenzuteilung erfolgte mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO₂) von 0,5 und einem Inspirations-Expirations-Verhältnis von 1:2.

Je nach Ausstattung des OP-Saals, in dem die Untersuchung stattfand kamen drei unterschiedliche Beatmungsgeräte zum Einsatz: Sulla 808 V, Cicero EM und Fabius (alle Geräte: Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland).

Ein Recruitmentmanöver zur Eröffnung kollabierter Lungenareale wurde nach Einleitung der Narkose nicht durchgeführt.

2.1.4 Infusionstherapie

Die Infusionstherapie während der Narkose erfolgte gewichtsabhängig. Zunächst wurden 10 ml kristalloide Lösung pro kg Körpergewicht (KG) vor Induktion der Narkose zum Ausgleich des Nüchterndefizits verabreicht. Im weiteren Verlauf der Narkose wurden pro Stunde 8 ml kristalloide Lösung pro kg KG infundiert.

2.1.5 Datenerfassung während der Narkose

Die Daten wurden mit Hilfe vorbereiteter Erfassungsbögen dokumentiert. Es wurden zunächst die Basisdaten (Geschlecht, Geburtsdatum, Körpergröße, Gewicht, vorgesehene Operation, Typ des Beatmungsgerätes/Narkosegerätes) der Patienten erfasst und folgende Laborwerte vom Vortag aufgenommen: Leukozyten, CRP, sowie - falls vorhanden - BSG. Bei Vorliegen eines Differentialblutbildes wurden auch die einzelnen Leukozytenfraktionen dokumentiert. Die

zur Prämedikation verabreichten Präparate wurden nach Art und Menge erfasst. Noch vor Intubation wurden Blutdruck, Puls und Sättigung unter Raumlufatmung dokumentiert sowie eine BGA unter Raumluf-Atmung durchgeführt (s.o.).

Als Nullpunkt der Studie wurde der Zeitpunkt der Intubation erfasst. Die zur Narkoseeinleitung gegebenen Medikamente wurden nach Art und Menge dokumentiert.

Vom Beginn der Beatmung an (Intubation) wurden **alle 15 min** folgende Parameter erfasst:

- Blutdruck (systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Druck)
- Puls
- periphere Sauerstoffsättigung S_pO_2
- end-tidales CO_2 ($etCO_2$)
- maximaler Atemwegsdruck P_{max}
- mittlerer Atemwegsdruck P_{med}
- end-expiratorischer Atemwegsdruck (P)EEP
- Atemminutenvolumen AMV
- Atemfrequenz AF
- Atemzugvolumen AZV
- dynamische Compliance C_{dyn}
- Propofoldosis

2.1.6 Abbruchkriterien

Ein Abbruch des Versuchs zur Wahrung der Patientensicherheit war jederzeit möglich, sobald eine vom Studienprotokoll abweichende Beatmung durch den narkoseführenden Anästhesisten für notwendig erachtet wurde. Objektive Kriterien dafür waren ein Absinken des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (p_aO_2) unter 60 mmHg trotz einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) von 0,5 oder ein Ansteigen des Kohlendioxidpartialdruckes (p_aCO_2) über 55 mmHg. Ein weiteres Kriterium zum Abbruch des Versuchs war eine unerwartet kurze Beatmungszeit von unter 90 min.

2.1.7 Ausschlusskriterien

Auch nach Durchführung der BAL und Erhebung aller Daten haben gewisse Kriterien einen nachträglichen Ausschluss einzelner Datensätze von der weiteren Auswertung bewirkt. Diese Kriterien waren:

- Positiver Keimnachweis in der BALF
- Unzureichende Qualität der BAL entsprechend allgemein anerkannter Kriterien [15]:
 - Recovery der BAL <30%
 - Anteil der Makrophagen <78% in der Zelldifferenzierung

2.2 Probengewinnung

2.2.1 Gewinnung von Blutproben

Blutproben zur Untersuchung auf Zytokine

Bei allen Patienten wurde aus dem periphervenösen Zugang unmittelbar nach Anlage desselben zur Vermeidung einer Kontamination der Probe durch Medikamente bzw. einer Verdünnung durch Infusionen die erste Blutprobe der Patienten gewonnen (9,0 ml; Entnahme und weitere Verarbeitung in Serum-Monovette ohne Zusatz, Sarstedt AG, Nümbrecht, Deutschland). Bei den Patienten der Studiengruppe wurde unmittelbar vor Beginn der Bronchoskopie nochmals Blut entnommen, in diesem Falle jedoch unter der Annahme einer höheren Kontamination durch Medikamente und Infusionen in der venösen Strombahn aus dem arteriellen Zugang.

Blutproben für die Blutgasanalyse

Die Entnahme einer ersten Blutprobe aus dem arteriellen Katheter geschah am noch wachen Patienten bei Raumluftatmung (21% O₂). Zur Entnahme verwendet und als Probengefäß benutzt wurde eine heparinisierte 2 ml-Einwegspritze, die nach Probenentnahme mit einem Stopfen luftdicht verschlossen wurde.

Die zweite Blutgasanalyse erfolgte 10 min nach Intubation, dann 30 min nach Intubation und ab dann für die Dauer der Beatmung alle 30 min. Eine weitere Blutgasanalyse wurde unter Beatmung mit 50% O₂ 10 min nach der bronchoalveolären Lavage vor der Extubation

durchgeführt, um Beeinträchtigungen der respiratorischen Funktion nach Bronchoskopie und bronchoalveolärer Lavage auszuschließen. Alle Blutgasanalysen erfolgten mit dem Blutgasanalysegerät ABL (Radiometer GmbH, Willich, Deutschland).

2.2.2 Durchführung der bronchoalveolären Lavage und Gewinnung der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit

Die bronchoalveoläre Lavage erfolgte 10 min nach OP-Ende unter Beatmung mit 100% Sauerstoff. Für diese Studie wurden die Bronchoskopie und die bronchoalveoläre Lavage (BAL) bei allen Patienten durch Dr. T. Meier, Klinik für Anästhesiologie, UKSH, Campus Lübeck durchgeführt.

Ort der BAL war in der Regel der Lingulabronchus, alternativ der Mittellappenbronchus der rechten Lunge. Das Bronchoskop wurde in Wedge-Position gebracht, das bedeutet, dass der Bronchus mit dem Bronchoskop verschlossen wurde, um ein unkontrolliertes Abfließen der Spüllösung zu vermeiden. Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) erfolgte als fraktionierte BAL. Es wurden jeweils 20 ml warme Kochsalzlösung in die Lunge gegeben und mit sanftem Sog wieder abgezogen. Insgesamt wurden sechs Fraktionen, also 120 ml verwendet.

Unter sterilen Bedingungen wurde die angewärmte Kochsalzlösung (0,9% NaCl) in einer 5 ml-Spritze und fünf 20 ml-Spritzen aufgezogen. Das Bronchoskop wurde mit 100 ml Kochsalzlösung gespült. 5 ml der warmen Kochsalzlösung wurden auf dem gleichen Wege wie später die Lavageflüssigkeit (Spülkanal) durch das Bronchoskop gegeben und wieder aufgefangen, um eine eventuelle bakterielle Kontamination zu erfassen.

Die erste Lavagefraktion wurde gesondert markiert und getrennt von den restlichen Lavageanteilen verarbeitet, da die erste Fraktion eher eine bronchiale Lavage darstellt, während die restlichen Fraktionen die alveoläre Lavage repräsentieren.

Die Spritzen wurden verschlossen, zum Transport ins Labor auf Eis gelagert (4°C) und dort unmittelbar wie unten beschrieben weiterverarbeitet.

2.3 Bearbeitung des Probenmaterials

Sämtliche Laborarbeiten erfolgten auf einer Sterilbank, die vor jedem Arbeitsgang erneut desinfiziert wurde. Alle Verbrauchsmaterialien waren sterile Einmalmaterialien. Mehrfach verwendbare Geräte oder Behältnisse kamen autoklaviert zum Einsatz und wurden direkt vor Be-

nutzung aus der sterilen Verpackung entnommen. Technische Laborgeräte wurden regelmäßig von medizinisch-technischen Assistentinnen überprüft und die vorgeschriebenen Wartungsintervalle eingehalten.

2.3.1 Blutproben

Der Transport der Blutproben zur Untersuchung auf Zytokine erfolgte auf Eiswasser, also bei ca. 4°C, in das Labor. Erster Schritt der weiteren Aufarbeitung war die Zentrifugation mit 1500 g (3000 U/min) für 10 min bei 4°C (Minifuge RF, Heraeus, Hanau, Deutschland). Der entstandene Serum-Überstand wurde in 500 μ l-Aliquots bei –80°C tiefgefroren und so bis zur weiteren Untersuchung gelagert.

Die zur Blutgasanalyse entnommenen Blutproben wurden mit Ausnahme des Heparinzusatzes (heparinisierte Einwegspritzen) nicht weiter bearbeitet, sondern unmittelbar wie weiter unten beschrieben analysiert.

2.3.2 Bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit

Zunächst wurde die gewonnene Menge an Lavageflüssigkeit (sog. „Recovery“) dokumentiert. Dann wurden die Proben durch einlagige sterile Vliesstoffkompressen (Vliwasoft Vliesstoffkompre-NT30 7,5 x 7,5 cm, Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG, Neuwied, Deutschland) gefiltert, um grobe Schleimpartikel herauszufiltern. Die erste Fraktion, die der bronchialen Lavage entspricht, wurde bereits während der Durchführung der Lavage gesondert markiert und nicht weiter untersucht. Alle übrigen Fraktionen wurden gepoolt als alveoläre Lavageflüssigkeit weiter bearbeitet. Aus dieser gepoolten zweiten Fraktion wurde eine Probe von 4 ml entnommen und zur Untersuchung auf Erreger ins Institut für Mikrobiologie der Universität zu Lübeck gegeben.

Es erfolgte nun zur Separation der zellulären und löslichen Komponenten der Lavageflüssigkeit die Zentrifugation für 10 min bei 4°C mit 1050 U/min (150 g) (Minifuge RF, Heraeus, Hanau, Deutschland). Flüssige und zelluläre Komponenten der Probe wurden im Anschluss wie folgt aufgearbeitet:

- **Lavageflüssigkeit zur Untersuchung auf lösliche Komponenten/Zytokine:** Der durch Zentrifugation entstandene Überstand wurde steril in Aliquots zu 1 ml abgefüllt

und unmittelbar bei -80°C tiefgefroren. Bis zur weiteren Untersuchung wurde das Material bei dieser Temperatur gelagert.

- **Zelluläres Material:** Das auf dem Grund des Probengefäßes entstandene Zellpellet wurde nach vollständigem Abpipettieren des Überstandes in 1 ml eines angewärmten Nährmediums (RPMI-Medium supplementiert durch fetales Kälberserum, FCS) aufgeschwemmt und dann unmittelbar der weiteren Untersuchung zugeführt. Durch das Aufschwemmen im Nährmedium sollte ein Absterben der Zellen verhindert werden, da die Zellen nach Abschluss der Zellzählung in unserer Arbeitsgruppe für andere Untersuchungen weiter verwendet wurden (Vitalitätsbestimmung, Nuklearextraktion).

2.4 Analyse des Probenmaterials

2.4.1 Zelluläre Komponenten

Zellzählung

Zunächst erfolgte die Bestimmung der absoluten Zellzahl, d.h. hier immer der Zahl der Alveolarmakrophagen in der Probe mit Hilfe einer Neubauer-Zählkammer.

Erstellung und Färbung von Cytospin-Präparaten

Im Anschluss wurden pro Patient mindestens zwei Zytozentrifugenpräparate der Probe angefertigt (Zytozentrifuge: Cytospin 3, Shandon Southern Products Ltd., Astmoor, Großbritannien).

Bei Bedarf erfolgte dazu eine Verdünnung der Zellsuspension auf eine Zellkonzentration von ca. 10^5 Zellen/ml, da zu dicke Präparate erheblich schwerer auszuwerten sind.

Für jedes Präparat wurde die Probenkammer der Zentrifuge mit 80-100 μl der Zellsuspension bestückt. Bei 700 U/min erfolgte die Zentrifugation für fünf Minuten. Nach Lufttrocknung wurde zunächst die Qualität des Präparates im Phasenkontrastmikroskop kontrolliert. Bei guter Qualität erfolgte die Färbung nach Pappenheim. Dazu wurden die Präparate zunächst für 3 min in konzentrierter May-Grünwald-Lösung gefärbt, mit destilliertem Wasser gespült und für weitere 15 min in 12%ige Giemsa-Lösung gegeben. Abschließend wurde auch diese mit destilliertem Wasser abgespült.

Zelldifferenzierung

In Ölimmersionstechnik konnte nun bei 1000facher Vergrößerung die Zelldifferenzierung vorgenommen werden. Dazu wurden von zwei mit der Technik vertrauten und darin geübten Personen (Verfasserin dieser Arbeit und ein weiteres Mitglied der Arbeitsgruppe) jeweils 300 Zellen ausgezählt und schließlich der Mittelwert dieser Zählungen gebildet. Dabei wurden Alveolar-makrophagen sowie die unterschiedlichen Leukozytenfraktionen (Neutrophile, Lymphozyten, Eosinophile und Basophile) bis zur Gesamtzahl von 300 Zellen gezählt und die prozentualen Anteile der einzelnen Zellen berechnet, während der Anteil der Erythrozyten semiquantitativ (kein Nachweis / wenige / viele / sehr viele Erythrozyten) angegeben wurde.

2.4.2 Blutgasanalysen

Die zur Blutgasanalyse entnommenen Proben wurden unmittelbar nach der Entnahme im benachbarten OP-Trakt in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des UKSH, Campus Lübeck an einem dort vorgehaltenen Gerät gemessen (ABL, Radiometer GmbH, Willich, Deutschland). Das verwendete Gerät wurde entsprechend dem Einsatz in der täglichen klinischen Routine regelmäßig von medizinisch-technischen Assistentinnen kalibriert und in seiner Funktionsfähigkeit gemäß der Herstellerempfehlung überprüft.

2.4.3 Bestimmung der Zytokinkonzentration in den Blutproben

Die Konzentrationen von IL-8 und MIP-1 β in den Serumproben wurden im Forschungszentrum Borstel mit einem Immunoassay (BD Biosciences, San Diego, CA, USA) bestimmt. Für diese Assays wird eine Sensitivität von 0,8 pg/ml angegeben.

2.4.4 Bestimmung der Zytokinwerte in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit

Die Konzentrationen der Zytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-5, IL-7, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, MCP-1b und MIP-1b in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) wurden im Forschungszentrum Borstel durch einen Bio-Plex Immunoassay („Human Cytokine 17-Plex Panel“ Nr. 171-A 11171; Biorad Laboratories, Hercules, CA, USA) bestimmt. Der Hersteller gibt für diesen Test eine Sensitivität von <10 pg/ml für alle bestimmten Zytokine an, der Messbereich wird zwischen 1 und 32 000 pg/ml angegeben.

2.5 Methoden

2.5.1 Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA

Ein enzymgekoppelter Immunadsorptionstest, enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) ermöglicht den Nachweis einer Antigen-Antikörper-Reaktion mittels einer enzymatischen Farbreaktion und - durch photometrische Bestimmung der Extinktion - Konzentrationsbestimmungen biologischer Stoffe in Lösungen [122].

Erstmalig wurde das Verfahren 1971 von Engvall und Perlmann unter der Bezeichnung enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA, beschrieben [22].

Die Untersuchungsmethode zeichnet sich durch hohe Spezifität und Sensitivität aus.

Prinzipiell werden 3 Typen von ELISA unterschieden:

1. Antibody-capture-assay
2. Antigen-capture-assay
3. Sandwich-ELISA oder Two-antibody-assay

Alle drei Varianten beruhen darauf, dass ein biologischer Stoff an eine Matrix, in der Regel eine Mikrotiterplatte, gebunden wird.

Antibody- und Antigen-capture-assay ermöglichen lediglich die Konzentrationsbestimmung von Antikörpern jeweils basierend auf Bindung entweder eines Antikörpers oder eines Antigens an eine Matrix. Sie sind somit lediglich bestimmten Indikationen vorbehalten, so beispielsweise der Bestimmung der Konzentration eines monoklonalen Antikörpers gegen ein bestimmtes Antigen.

Mittels des sog. Sandwich-ELISA oder Two-antibody-assay lassen sich biologische Stoffe nachweisen, bei denen es sich nicht um Antikörper handelt.

Mikrotiterplatten werden hier zunächst mit einem Antikörper gegen den gesuchten Stoff inkubiert, diesen Antikörper nennt man „Capture“-Antikörper. Nach Aufbringen der Probe bindet das Antigen, hier also der zu bestimmende Stoff, an die an der Matrix gebundenen Antikörper. Im nächsten Schritt wird ein zweiter Antikörper gegen den gesuchten Stoff hinzugegeben. Dieser „Detection“-Antikörper muss andere Bindungsstellen am Antigen haben als der Capture-Antikörper, da beide sich sonst gegenseitig behindern. Der Detection-Antikörper wird fest mit einem Enzym verbunden. Im nächsten Schritt wird ein Reagenz hinzugefügt, das unter

Einwirkung des Enzyms einen Farbumschlag bewirkt. Dieser Farbumschlag ermöglicht die photometrische Messung der Konzentration des zu bestimmenden Stoffes in der Probe.

Sämtliche von uns verwendeten ELISA beruhen auf dem Prinzip des Sandwich-ELISA.

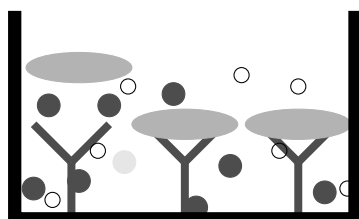
Der ELISA zur Bestimmung von IL-8 im Blut ist in der Abbildung 2.2 schematisch dargestellt. Der „Capture Antibody“, das heißt der zunächst an die Matrix bindende Antikörper ist in diesem Test ein monoklonaler Antikörper gegen menschliches IL-8, der „Detection Antibody“ ein biotinylierter, das heißt an Biotin gebundener monoklonaler Antikörper ebenfalls gegen menschliches IL-8. Als Enzymreagenz kommt hier ein Konjugat aus Streptavidin und Meerrettich-Peroxidase zum Einsatz, wobei das bakterielle Protein Streptavidin mit hoher Affinität an das Biotin der biotinylierten Antikörper bindet. Nach Zugabe der Substratlösung, die Tetramethylbenzidin und Wasserstoffperoxid enthält, tritt durch enzymatische Umsetzung eine Verfärbung auf. Die Extinktion der Lösung wird photometrisch bei 450 nm bestimmt. Anhand einer zuvor erstellten Standardkurve, für die vom Hersteller zur Verfügung gestelltes lyophilisiertes IL-8 in unterschiedlichen Verdünnungen verwendet wird, kann die Konzentration des IL-8 bestimmt werden [4].

2.5.2 Bio-Plex-Verfahren

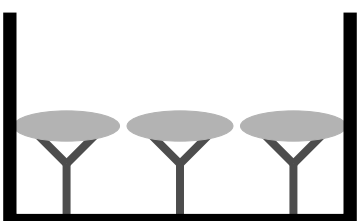
Das Bio-Plex-Verfahren ermöglicht die gleichzeitige Bestimmung der Konzentration unterschiedlicher Stoffe in einer Probe basierend auf der Technik des enzymgebundenen Sandwich-Immunoassay, wobei zur Differenzierung der verschiedenen Zielproteine unterschiedlich gefärbte Kunststoffkügelchen (Mikrosphären, Durchmesser 5,6 μm) aus Polystyrol verwendet werden. Der spezifisch gegen das Zielprotein gerichtete Capture-Antikörper wird kovalent an ein solches Kunststoffkügelchen gebunden. Die für jeweils ein Protein spezifischen, farbkodierten Antikörper-Kügelchen-Sets können als solide Phase des Enzymimmunoassay dienen - entsprechend den an die Mikrotiterplatte gebundenen Antikörpern im oben beschriebenen Ablauf des ELISA. Der weitere Testablauf ähnelt dem des ELISA, mit dem Unterschied, dass nicht nur ein Zielprotein, sondern mehrere (theoretisch möglich sind bis zu 100 verschiedene Proteine) an Capture-Antikörper gebunden werden. Die Identifikation und Quantifizierung der abgelaufenen Reaktionen und somit die Berechnung der verschiedenen Zytokinkonzentrationen in der Probe erfolgt mit einem Gerät, das einem Durchflusszytometer ähnelt und welches



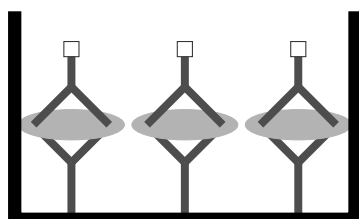
Schritt 1:
Inkubation der Mikrotiterplatten mit einem Antikörper gegen menschliches IL-8.



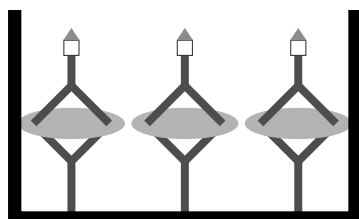
Schritt 2:
Aufbringen der Probe. IL-8 bindet an die an der Matrix gebundenen Antikörper, andere Eiweiße bleiben ungebunden und können ausgewaschen werden.



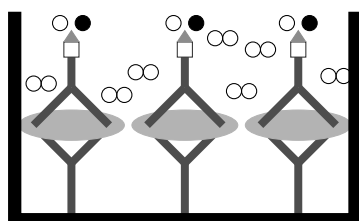
Schritt 3:
Nach Inkubation und Auswaschen der Probe - sämtliches IL-8 wurde gebunden.



Schritt 4:
Hinzugabe des biotinylierten Antikörpers gegen IL-8.



Schritt 5:
Hinzufügen des Enzymreagenz. Das Enzymkonjugat bindet an das Biotin.



Schritt 6:
Zugabe der Substratlösung. Unter Einwirkung des Enzyms tritt ein photometrisch messbarer Farbwechsel ein.

Abbildung 2.2: Schematische Darstellung eines ELISA (hier: zur Bestimmung von IL-8)

2.6.5 Testkits

| | |
|----------------------|--|
| Bio-Plex Immunoassay | Bio-Plex Human Cytokine 17-Plex Panel, 1x 96 well, Nr. 171-A 11171; Biorad Laboratories, Hercules, CA, USA |
| MIP-1 Immunoassay | BD Biosciences, San Diego, CA, USA |
| IL-8 Immunoassay | Human IL-8 ELISA Kit II, BD OptEIA, BD Biosciences, San Diego, CA, USA |

2.6.6 Verbrauchsmaterialien

| | |
|----------------------|--|
| Arterieller Katheter | Leader-Cath für A. radialis Nr. 115, Vygon GmbH & Co. KG, Aachen, Deutschland |
| Vliesstoffkompressen | Vliwasoft NT30 7,5 x 7,5 cm, Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG, Neuwied, Deutschland |

2.6.7 Software

SPSS für Windows, Release 12.0.1 - Version 16.0.2; SPSS Inc., Chicago, IL, USA
JMP 6.0, SAS Institute, Cary, NC, USA
Bio-Plex Manager, Biorad Laboratories, Hercules, CA, USA

2.7 Berechnung von Werten

2.7.1 Mediator-Index

Analog zur Auswertung der Untersuchung isoliert perfundierter Mäuselungen durch Uhlig et al. [63] wurde ein Mediator-Index eingeführt. Dieser wurde aus dem berechneten Median der BAL-Konzentrationen von IL-8 und IL-6 errechnet.

2.7.2 Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz $AaDO_2$

Die alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz $AaDO_2$ wird berechnet als Differenz aus alveolärem Sauerstoffpartialdruck und arteriellem Sauerstoffpartialdruck [33, 73].

$$AaDO_2 = p_AO_2 - p_aO_2$$

Der alveoläre Sauerstoffpartialdruck berechnet sich aus der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration, dem Wasserdampfdruck, dem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck sowie dem respiratorischen Quotienten RQ nach der Formel

$$p_AO_2 = FiO_2 \cdot (p_B - p_{H_2O}) - \left(\frac{p_aCO_2}{RQ} \right)$$

Der respiratorische Quotient RQ stellt das Verhältnis von Sauerstoffverbrauch zu Sauerstoffaufnahme dar. Für die herz- und lungengesunden Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, kann ein Normalwert von 0,8 angenommen werden.

Der Barometerdruck wurde mit 760 mmHg als normal angenommen.

Der Wasserdampfdruck bei 37 ° C beträgt 47 mmHg.

Alle Patienten wurden nach den Vorgaben des Studienprotokolls mit einer FiO_2 von 50% beatmet (Ausnahme: 10 min vor Durchführung der BAL erfolgte eine Beatmung mit 100% Sauerstoff).

Es ergibt sich somit folgende Gleichung, in die die Werte für den Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck aus den jeweiligen Blutgasanalysen eingesetzt werden konnten:

$$AaDO_2 = 0,5 \cdot (760 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg}) - \left(\frac{p_aCO_2}{0,8} \right) - p_aO_2$$

bzw.

$$AaDO_2 = 356,5 \text{ mmHg} - \left(\frac{p_aCO_2}{0,8} \right) - p_aO_2$$

2.8 Statistik

2.8.1 Poweranalyse

Vor Beginn der Untersuchung wurde anhand der zu erwartenden Werte berechnet, wie viele Patienten untersucht werden müssen, um signifikante Unterschiede messen zu können („Powering“). Grundlage waren die erwarteten Werte für IL-6 und IL-8 mit $\alpha = 0,05$ und $\beta=0,20$, d.h. einer Power von 80%, wodurch sich Mindestgruppengrößen von 14 Patienten pro Gruppe (d.h. für die Kontrollgruppe sowie jedes der Studienprotokolle) ergaben.

2.8.2 Statistische Auswertung

Nach Eingabe aller erhobenen Daten in das Statistikprogramm SPSS für Windows (Release 12.0.1 - Version 16.0.2; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) wurde die statistische Auswertung der Ergebnisse vorgenommen.

Zeitliche Verläufe wurden zusätzlich im Messwiederholungsdesign analysiert, dazu erfolgte eine Mixed-Model-Analyse (JMP 6.0, SAS Institute, Cary, NC, USA).

Ob ein Unterschied in den Zytokin-Spiegeln in der BAL für das Gesamtkollektiv besteht, wurde durch den Kruskal-Wallis-Test und einen nachfolgenden zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test berechnet. Die erhaltenen p-Werte wurden aufgrund des Mehrfachvergleichs gemäß der Shaffer-Prozedur korrigiert. Ab einem $p < 0,05$ wurden Unterschiede der Messungen als statistisch signifikant definiert. Zu differenzieren waren hier signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf und Unterschiede zwischen den verschiedenen Studiengruppen.

Für die gesondert betrachteten Untergruppen (Übergewichtige, Beatmung über längere Zeit) erfolgte die Auswertung mit dem von SPSS zur Verfügung gestellten T-Test.

Dargestellt werden im Allgemeinen im Abschnitt „Ergebnisse“ die Mittelwerte (\pm Standardabweichung).

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Prof. Dr. Hüppe (Klinik für Anästhesiologie des UKSH) und Prof. Dr. Uhlig (RWTH Aachen, Institut für Pharmakologie und Toxikologie; früher Forschungszentrum Borstel).

2.9 Gesonderte Auswertung spezieller Patientenkollektive

Nach Abschluss der Untersuchung wurden zwei Patientenkollektive definiert, deren Daten gesondert betrachtet wurden. Aufgrund der nachträglichen Auswahl der Kollektive und der in Anbetracht der durchgeführten Poweranalyse zu geringen Gruppengröße wurde bei der Auswertung der im Folgenden beschriebenen Untergruppen in dieser Arbeit auf die Angabe von Signifikanzen verzichtet.

2.9.1 Übergewichtige Patienten

Eine gesonderte Auswertung wurde für die übergewichtigen Patienten innerhalb der Studienpopulation durchgeführt. Als übergewichtig wurden hierbei gemäß der WHO-Definition [116]

die Patienten eingestuft, die einen Body-Mass-Index von über 25 kg/m^2 aufwiesen.

2.9.2 Patienten mit langer Beatmungsdauer

Eine weitere gesonderte Auswertung der erfassten Daten erfolgte für die Patienten, die länger als 180 Minuten beatmet wurden.

Kapitel 3

Ergebnisse

Nach den im Abschnitt „Material und Methoden“ beschriebenen Einschlusskriterien wurden 76 Patienten für die Studie ausgewählt. Von diesen lehnten 18 die Teilnahme an der Studie ab, bei zwei Personen waren die Einschlusskriterien nicht vollständig erfüllt und vier wurden aus anderen Gründen ausgeschlossen, so dass die Daten von insgesamt 52 Patienten erhoben wurden.

Kontrollgruppe: 22 Patienten wurden für die Kontrollgruppe ausgewählt. Von diesen mussten nachträglich insgesamt sieben von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Gründe dafür waren ein positiver Keimnachweis in der BALF bei drei Patienten, eine zu geringe Recovery der bronchoalveolären Lavage bei weiteren drei Patienten sowie ein zu geringer Makrophagenanteil in der Zelldifferenzierung bei einem Patienten. Zur Auswertung gelangten somit insgesamt 15 Datensätze von Patienten der Kontrollgruppe.

Studiengruppe: Von den 30 randomisierten und unter Studienbedingungen untersuchten Patienten gelangten 29 Datensätze zur Analyse, davon 15 in der ZEEP-Gruppe (A) und 14 in der PEEP-Gruppe (B). Ein Patient aus der PEEP-Gruppe musste aufgrund einer zu niedrigen Recovery der BAL von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden.

Eine Übersicht gibt das Flussdiagramm in Abbildung 3.1.

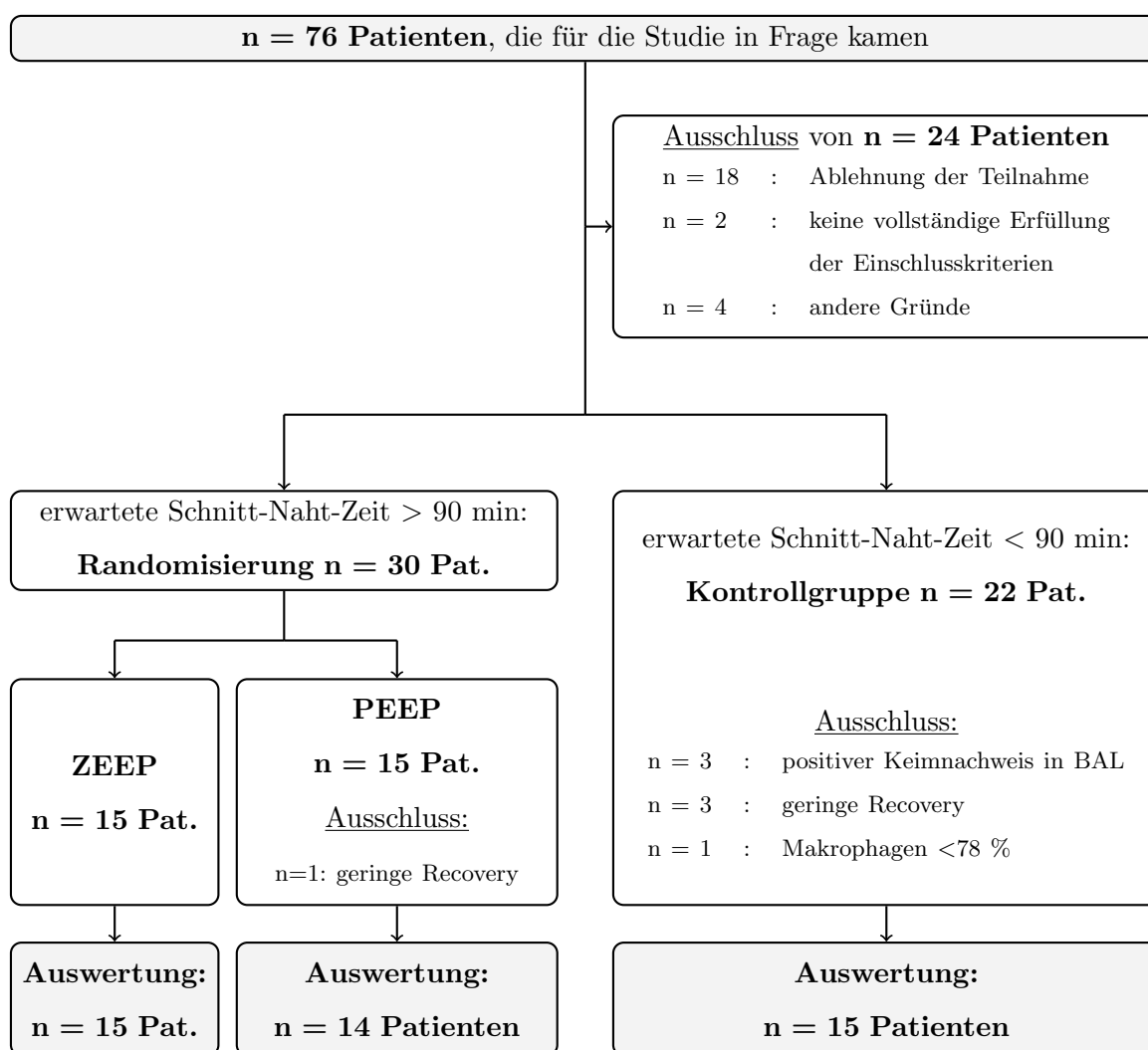


Abbildung 3.1: Flussdiagramm: Patienteneinschluss und -aufteilung

3.1 Gesamtes Studienkollektiv

3.1.1 Grundlegende Charakteristika der unterschiedlichen Studienkollektive

Die Patientencharakteristika der einzelnen Gruppen sind in der Tabelle 3.1 dargestellt.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 35 (Kontrollgruppe) bzw. 37 Jahre (Studien-
gruppe). Definiert man einen Body-Mass-Index von 25 kg/m^2 gemäß WHO als Grenze zum
Übergewicht, so ergibt sich für die Patienten der Kontrollgruppe ein Wert, der leichtem
Übergewicht entspricht ($25,2 \text{ kg/m}^2$), während sich im Durchschnitt der Patienten der Stu-
diengruppe ein Wert im hochnormalen Bereich ($24,2 \text{ kg/m}^2$) ergibt. Dieser Unterschied ist
jedoch nicht signifikant. Auch für die übrigen im Rahmen der Grundcharakteristika darge-
stellten Werte ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Zusammenfassend kann von einer
Vergleichbarkeit der verschiedenen Gruppen ausgegangen werden.

| | Kontrollgruppe | A (ZEEP) | B (PEEP) | Σ A+B |
|---|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Anzahl Patienten | 15 | 15 | 14 | 29 |
| Alter (Jahre) | 35 (± 10) | 35 ($\pm 12,4$) | 39 ($\pm 15,3$) | 37 ($\pm 13,8$) |
| Body-Mass-Index (kg/m^2) | 25,2 ($\pm 3,5$) | 24,2 ($\pm 3,5$) | 24,1 ($\pm 3,9$) | 24,2 ($\pm 3,6$) |
| ASA I/II | 13/2 | 12/3 | 12/2 | 24/5 |
| Geschlecht w/m | 8/7 | 7/8 | 6/8 | 13/16 |
| Leukozyten ($10^9/l$) | 6,68 ($\pm 1,3$) | 6,00 ($\pm 1,1$) | 6,06 ($\pm 1,0$) | 6,03 ($\pm 1,1$) |
| Körpertemperatur ($^{\circ}\text{C}$) | — | 36,1 ($\pm 0,4$) | 36,6 ($\pm 0,6$) | 36,3 ($\pm 0,56$) |
| Beatmungszeit bis zur BAL (min) | — | 147,5 ($\pm 68,4$) (90-320) | 155,2 ($\pm 46,7$) (95-252) | 151,2 ($\pm 58,0$) (90-320) |

Tabelle 3.1: **Grundcharakteristika des Studienkollektivs:** dargestellt sind bei Alter, Body-Mass-Index, Leukozyten, Körpertemperatur und Beatmungszeit bis zur BAL die Mittelwerte \pm Standardabweichung, bei der Beatmungszeit zusätzlich in der zweiten Zeile die Minima und Maxima. Für die ASA-Verteilung und das Geschlecht ist jeweils die Patientenzahl wiedergegeben. ASA = Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists; w = weiblich, m = männlich; Leukozyten = präoperativer Leukozytenwert im peripheren Blut, Körpertemperatur = erster intraoperativ gemessener Wert.

3.1.2 Diagnosen und durchgeführte Operationen

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden elektiv in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des UKSH, Campus Lübeck, operiert. Die häufigste Diagnose war die chronische Nasenatmungsbehinderung bzw. allergische Rhinitis, korrespondierend dazu war die bei weitem häufigste durchgeführte Operation die Septumplastik mit gegebenenfalls zusätzlich durchgeführter Conchotomie beziehungsweise die Septorhinoplastik.

| | Kontrollgruppe n = 15 | A (ZEEP) n = 15 | B (PEEP) n = 14 | Σ A+B n = 29 |
|---|--------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| Chronische Nasenatmungsbehinderung/allergische Rhinitis | - | 4 | 5 | 9 |
| Septumdeviation/Schiefnase/Höckerlangnase | - | 0 | 4 | 4 |
| Angeborene Mikrotie | - | 3 | 0 | 3 |
| Polyposis nasi | - | 3 | 0 | 3 |
| Chronische Otitis media / Zweiteingriff bei Z.n. Tympanoplastik | - | 2 | 1 | 3 |
| Chronische Sinusitis (ggfs. + Septumdeviation), NNH-Papillom/-Papillomrezidiv | - | 1 | 2 | 3 |
| Mediale Halszyste | - | 1 | 0 | 1 |
| Parotisadenom | - | 1 | 0 | 1 |
| Diagnose unbekannt/nicht erfasst | 15* | 1 | 1 | 2 |

Tabelle 3.2: **Diagnosen:** Anzahl der Patienten pro Gruppe, die die jeweils angegebene OP-indizierende Diagnose aufwiesen. *: Diagnosen wurden bei den Patienten der Kontrollgruppe nicht erfasst. NNH = Nasennebenhöhle

| | Kontrollgr. n = 15 | A (ZEEP) n = 15 | B (PEEP) n = 14 | Σ A+B n = 29 |
|--|-----------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| Septumplastik und Conchotomie (ggfs. +NNH-Sanierung, ggfs. +Kieferhöhlenfensterung) bzw. Septorhinoplastik (ggfs. +Nasenspitzenplastik oder +CT und Infundibulotomie) | 7 | 6 | 11 | 17 |
| Ohrmuschelaufbau (ggfs. +BAHA oder +Rippenknorpelentnahme) | 2 | 3 | 0 | 3 |
| (Re-)Tympanoplastik, sanierende Ohr-OP | 1 | 1 | 2 | 3 |
| NNH-Sanierung (ggfs. +SH-Lappen, +CT) | 2 | 2 | 1 | 3 |
| laterale Parotidektomie | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Exstirpation Halszyste, ME Kiefer, TE | 1 | 1 | 0 | 1 |
| Nasenklappenplastik | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Unbekannt | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tabelle 3.3: **Durchgeführte Eingriffe.** Anzahl der Patienten pro Gruppe, bei denen die jeweilige Operation durchgeführt wurde. NNH = Nasennebenhöhle, CT = Conchotomie, BAHA = Bone Anchored Hearing Aid, knochenverankertes Hörgerät, SH-Lappen = Schleimhautlappen, ME = Metallentfernung, TE = Tonsillektomie.

3.1.3 Verwendete Beatmungsgeräte

Für die Studie wurden - wie in Tabelle 3.4 aufgeführt - drei unterschiedliche Beatmungsgeräte verwendet. Die unterschiedlichen Geräte kamen je nach Ausstattung des OP-Saales, in dem die Untersuchung stattfand, zur Anwendung. Wie aus der tabellarischen Aufstellung ersichtlich ist, wurden in der Regel und nahezu gleich in beiden Gruppen verteilt vorwiegend die Geräte „Sulla 808V“ und „Cicero EM“ verwendet, das Gerät „Fabius“ kam nur einmal zum Einsatz. Es war kein Einfluss des verwendeten Beatmungsgerätes auf die im Verlauf bestimmten Beatmungs- und Kreislaufparameter sowie auf die Ergebnisse der Zytokinbestimmungen feststellbar.

| | A (ZEEP) | B (PEEP) | Σ A+B |
|------------------|----------|----------|--------------|
| Anzahl Patienten | 15 | 14 | 29 |
| Sulla 808V | 7 | 8 | 15 |
| Cicero EM | 7 | 6 | 13 |
| Fabius | 1 | 0 | 1 |

Tabelle 3.4: **Verwendete Beatmungsgeräte.** Zur Anwendung kamen die beschriebenen Geräte der Fa. Dräger (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland). Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Patienten pro Gruppe, bei denen das angegebene Gerät verwendet wurde.

3.1.4 Befunde der BAL

Bei der Zelldifferenzierung fand sich als einziger signifikanter Unterschied im Vergleich der Kontroll- und Studiengruppe die unterschiedliche Eosinophilenzahl: Bei den Patienten der Kontrollgruppe fanden sich $0,5\% \pm 0,6$ Eosinophile, die Patienten der Studiengruppe wiesen bei ZEEP-Beatmung $0,17\% \pm 0,2$, bei PEEP-Beatmung $0,12\% \pm 0,2$ eosinophile Granulozyten in der BAL auf.

Die mikrobiologische Untersuchung der BALF bei den schließlich ausgewerteten Patienten ergab keinen Keimnachweis.

| | Kontrollgruppe | A (ZEEP) | B (PEEP) | „Normwerte“ [15] |
|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Anzahl Patienten | 15 | 15 | 14 | |
| eingesetztes Volumen (ml) | 120 | 120 | 120 | |
| Recovery (ml) | 65,6 ($\pm 13,5$) | 73,6 ($\pm 9,1$) | 70,5 ($\pm 11,5$) | |
| Recovery (%) | 57,20 ($\pm 9,29$) | 61,33 ($\pm 7,54$) | 58,75 ($\pm 9,54$) | 50-70% |
| Gesamtzellzahl (10^6) | 1,77 ($\pm 0,1$) | 1,93 ($\pm 0,97$) | 1,28 ($\pm 0,61$) | <13 |
| Makrophagen (%) | 92 (± 6) | 93 (± 4) | 92 (± 6) | >78 |
| Neutrophile (%) | 1,8 ($\pm 1,7$) | 1,5 ($\pm 1,5$) | 2,5 ($\pm 3,6$) | <3 |
| Eosinophile (%) | 0,5* ($\pm 0,6$) | 0,17 ($\pm 0,2$) | 0,12 ($\pm 0,2$) | <0,5 |
| Basophile (%) | 0,02 ($\pm 0,07$) | 0,03 ($\pm 0,07$) | 0,02 ($\pm 0,06$) | <0,5 |
| Lymphozyten (%) | 4,9 ($\pm 3,8$) | 5,8 ($\pm 3,3$) | 5,6 ($\pm 4,5$) | <15 |
| Mikrobiol. Befund | neg. | neg. | neg. | |

Tabelle 3.5: **BAL-Daten:** Dargestellt werden die Mittelwerte \pm Standardabweichung. *: $p < 0,05$ im Vergleich zw. Studien- und Kontrollgruppe.

3.1.5 Beatmungs- und Kreislaufparameter, Veränderungen im zeitlichen Verlauf und Unterschiede zwischen den Patientengruppen

Die signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe A und B im inspiratorischen Atemwegspitzendruck, im mittleren Atemwegsdruck und im PEEP ergeben sich aus den entsprechend dem Studienprotokoll unterschiedlich gewählten Einstellungen der maschinellen Beatmung. Über die Zeit ist eine Abnahme der Atemfrequenz bei beiden Gruppen zu beobachten, wobei diese statistisch zwar signifikant, aber praktisch nicht sehr deutlich ist (10,4 vs. 9,4 bzw. 9,9/min). Bezüglich Tidalvolumen und Atemminutenvolumen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Es findet sich ein signifikanter Unterschied der Compliance, diese liegt bei den Patienten der Gruppe B deutlich höher. Bei beiden Gruppen nimmt die Compliance im Verlauf ab.

Die end-tidale CO_2 -Messung ergab Werte leicht unterhalb des Normwertes (35-45 mmHg). Die mittels Blutgasanalyse (BGA) bestimmten Werte für pH-Wert, arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) lagen im Normbereich bzw. - für den Sauerstoffpartialdruck PaO_2 - bei Beatmung mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) von 50% im erwarteten Bereich. Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruck-

differenz (AaDO₂) zeigt im zeitlichen Verlauf und zwischen den beiden Gruppen eine große Variationsbreite.

Die hämodynamische Stabilität der Patienten lässt sich anhand des mittleren arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz einschätzen: für den arteriellen Mitteldruck ergaben sich Werte von 70-105 mmHg, wobei über die Zeit ein signifikanter Anstieg des Blutdruckes feststellbar war.

Bezüglich der Herzfrequenz ergaben sich gleichfalls Werte im Bereich der Norm mit Abnahme der durchschnittlichen Herzfrequenz über die Zeit.

Die durchschnittliche Körpertemperatur lag bei allen Patienten unter 37 °C.

3.1.6 Ergebnisse der Zytokin- und Chemokinbestimmungen

Zytokin- und Chemokinbestimmungen in der BALF

Im Vergleich mit den Patienten der Kontrollgruppe ergaben sich in der BALF sowohl bei den ZEEP- als auch bei den PEEP-beatmeten Patienten signifikant erhöhte Werte für IL-4, IFN- γ , IL-6, MCP-1 und GM-CSF. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die Werte für IL-4 und IFN- γ unter 10 pg/ml lagen. Zwischen den Patienten der Studiengruppen (PEEP und ZEEP) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Werte sind in Tabelle 3.7 dargestellt und in der Abbildung 3.3 grafisch aufbereitet. Der im vorigen Kapitel beschriebene Mediator-Index, der die Werte für IL-6 und IL-8 kombiniert, war in der PEEP-Gruppe geringfügig höher als in der ZEEP-Gruppe (vgl. Abb. 3.2). Mit Ausnahme von G-CSF wiesen die übrigen in der BALF bestimmten Zytokine (IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, TNF- α) ebenso wie IFN- γ und IL-4 Werte unter 10 pg/ml bei allen untersuchten Proben auf.

Auffällig ist, dass fast alle Zytokine bei den Patienten der Kontrollgruppe so niedrige Konzentrationen aufwiesen, dass diese kaum messbar waren, während bei den beatmeten Patienten beider Studiengruppen messbare Werte zu erheben waren. Diese Unterschiede sind jedoch im T-Test weder zwischen beiden Studiengruppen noch im Vergleich beider Studiengruppen mit der Kontrollgruppe signifikant.

Bestimmung der Zytokine im Serum

Im Serum wurden lediglich IL-8 und MIP-1 β untersucht. Die Serumkonzentrationen dieser beiden Zytokine lagen bei allen untersuchten Proben im nicht messbaren Bereich.

3.2 Übergewichtige Patienten

Insgesamt 17 Patienten waren gemäß der WHO-Definition als übergewichtig einzustufen [116]. Dies waren vier Patienten aus Gruppe A, sechs aus Gruppe B und sieben aus der Kontrollgruppe. Die Basischarakteristika und die Daten der Auswertung der BAL dieser gesondert ausgewerteten Gruppe sind in den Tabellen B.1 und B.2 im Anhang dargestellt. Ein deutlicher Unterschied in den Grundcharakteristika im Vergleich zum Gesamtkollektiv zeigt sich natürlicherweise beim durchschnittlichen Body-Mass-Index. Außerdem ist das Durchschnittsalter der übergewichtigen Patienten höher. Die übrigen Werte ähneln denen des Gesamtkollektivs.

Die grafische Aufarbeitung der Zytokinkonzentrationen als Boxplots in Abb. 3.4 zeigt im Vergleich der übergewichtigen Patienten der Kontrollgruppe mit den übergewichtigen Patienten der Studiengruppe (jeweils 2. und 4. Boxplot von links) auch hier die - bei Betrachtung des Gesamtkollektivs signifikanten - Unterschiede in den Konzentrationen der Zytokine IL-6, MCP-1, IFN- γ und GM-CSF. Anhand der Grafik wird auch deutlich, dass sich zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Probanden (jeweils 3. und 4. Boxplot von links) des Studienkollektivs keine deutlichen Unterschiede in den Zytokinkonzentrationen in der BALF ergeben. Eine tabellarische Darstellung der Messwerte findet sich im Anhang (B.4).

3.3 Patienten mit langer Beatmungsdauer (länger als 180 min)

Es wurde eine Untergruppe von insgesamt sechs Patienten mit einer Beatmungszeit von über 180 Minuten untersucht. Die relevanten Charakteristika dieses Teilkollektivs sind in der Tabelle C.1 im Anhang aufgeführt. Es sind aus jeder Studiengruppe 3 Patienten in dieser Auswahl vertreten (Auswahlkriterium war die lange Beatmungszeit, ohne dass die Gruppenzugehörigkeit dabei Beachtung fand). In Gruppe A liegt bei den insgesamt 3 in diesem Zusammenhang ausgewerteten Patienten der durchschnittliche BMI höher, im Übrigen ergeben sich keine relevanten Unterschiede.

Betrachtet man die Zytokinkonzentrationen in der BALF der lange beatmeten Patienten im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe, fallen Differenzen der Werte für IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-7, IL-12, IL-13, IL-17 und MCP-1 auf. Wie für das Gesamtkollektiv und die übergewichtigen Patienten haben wir auch hier Konzentrationen von unter 10 pg/ml als zu gering für exakte Aussagen angesehen, so dass auch für diese Subpopulation als messbare Unterschiede die bereits für das Gesamtkollektiv und die übergewichtigen Patienten beschriebenen Differenzen bei Betrachtung der Konzentrationen von IL-6, MCP-1 und GM-CSF bleiben. Eine tabellarische Darstellung findet sich im Anhang (C.2). Zwischen den Patienten mit einer Beatmungszeit von weniger als 180 Minuten und denen mit längerer Beatmung bestehen jedoch kaum Unterschiede, wie auch aus Abb. 3.5 hervorgeht.

Es fällt allerdings zusätzlich auf, dass für Zytokine, deren Konzentration bei den Patienten der Kontrollgruppe bei durchschnittlich 0 pg/ml lag (IL-2, IL-10, TNF- α , IL-5 und IL-17) bei den lange beatmeten Patienten Werte messbar waren - auch wenn die Werte sehr niedrig waren.

3.3.1 Zellzahlen in der BALF der lange beatmeten Patienten

Da beim Vergleich von Kontrollgruppe und beatmeten Patienten mit einer Beatmungsdauer von mehr als 180 min insbesondere ein Unterschied der Konzentration von GM-CSF in der BALF auffällt, wurden auch die Zellzahlen in der BAL nochmals gegenüber gestellt. Die entsprechenden Mittelwerte der beiden Gruppen sind in Tabelle C.3 im Anhang dargestellt.

| | A - ZEEP T1 | A - ZEEP T2 | B - PEEP T1 | B - PEEP T 2 | G | T |
|--|----------------|----------------|----------------|-----------------|---|---|
| PIP (cmH ₂ O) | 13,8 (±2,0) | 14,0 (±2,0) | 21,9 (±2,9) | 22,4 (±1,6) | * | |
| Paw _{mean} (cmH ₂ O) | 11,6 (±2,3) | 11,5 (±2,2) | 17,3 (±4,2) | 18,5 (±2,3) | * | |
| PEEP (cmH ₂ O) | 0,9 (±0,6) | 1,0 (±0,8) | 10,1 (±1,0) | 9,9 (±0,8) | * | |
| AF (/min) | 10,4 (±1,2) | 9,3 (±1,6) | 10,4 (±1,7) | 9,9 (±1,2) | | * |
| V _T (ml) | 578 (±91) | 577 (±91) | 570 (±98) | 550 (±90) | | |
| MV (l) | 5,9 (±1,0) | 5,3 (±1,5) | 5,8 (±1,2) | 5,4 (± 1,1) | | |
| C _{dyn} (ml/cmH ₂ O) | 57,4 (±10,5) | 54,4 (±9,4) | 67,0 (±14,2) | 61,0 (±11,7) | † | * |
| e _t CO ₂ (mmHg) | 33,3 (±3,7) | 32,5 (±2,9) | 34,5 (± 5,0) | 33,6 (±4,1) | | |
| arterieller pH | 7,43(±0,02) | 7,43(±0,04) | 7,43(±0,04) | 7,39(±0,03) | † | |
| PaO ₂ (mmHg) | 240 (±60) | 241 (±42) | 267 (±56) | 255 (±42) | | |
| PaCO ₂ (mmHg) | 36,0 (±4,5) | 35,5 (±4,4) | 37,0 (±4,4) | 36,8 (±3,7) | | |
| AaDO ₂ (mmHg) | 71,4 (±48,0) | 79,6 (±52,7) | 46,3 (±52,7) | 56,3 (±38,5) | | |
| MAP (mmHg) | 71,3 (±11,2) | 84,9 (±14,1) | 77,2 (±9,7) | 78,4 (±12,0) | | * |
| Herzfrequenz (/min) | 64,7 (±11,6) | 63,7 (±10,3) | 70,9 (±15,0) | 58,9 (± 26,6) | | ‡ |
| Körpertemperatur (° C) | 36,0 (±0,4) | 36,1 (0,5) | 36,6 (±0,6) | 36,3 (±0,6) | ‡ | * |

Tabelle 3.6: **Beatmungs- und Kreislaufparameter.** Darstellung: Mittelwert ± Standardabweichung. Interaktionen zwischen Zeit- und Gruppeneffekt waren nicht feststellbar. Legende: T1 = 10 min nach Intubation; T2 = vor BAL; PIP = peak inspiratory pressure = inspiratorischer Spitzendruck; Paw_{mean} = mittlerer Atemwegsdruck; PEEP = positive end-expiratory pressure; AF = Atemfrequenz; MV = Atemminutenvolumen; C_{dyn} = dynamische Compliance; e_tCO₂ = end-tidaler Kohlendioxidpartialdruck, PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO₂ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck; AaDO₂ = alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz; MAP = mean arterial pressure = mittlerer arterieller Druck.

G (Gruppe) = Vergleich zwischen PEEP und ZEEP; T (Zeit) = Veränderungen über die Zeit; dabei: * = p<0,001; † = p<0,05; ‡ = p<0,01

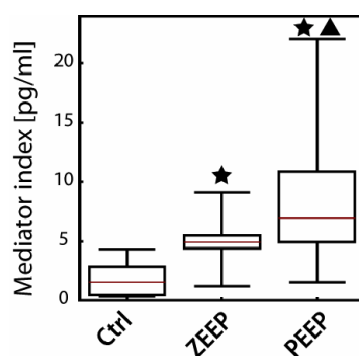


Abbildung 3.2: Mediatorindex in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit der Kontrollgruppe und der beiden Studiengruppen. *ZEEP*: *end-expiratorischer Atemwegsdruck* = 0 *cm H₂O*; *PEEP*: *end-expiratorischer Atemwegsdruck* = 10 *cm H₂O*. Die Boxplots zeigen den Median und die oberen und unteren Quartile, die Whiskers zeigen die 10. und 90. Perzentile. $n = 14-15$ /Gruppe. ★: $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe. ▲: $p < 0,05$ im Vergleich zur ZEEP-Gruppe.

| | Kontrollgruppe | A (ZEEP) | B (PEEP) | Σ A+B |
|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| IL-4 | 0,06 ($\pm 0,2$) | 3,74 ($\pm 1,7$) \star | 3,49 ($\pm 1,9$) \star | 3,62 ($\pm 1,8$) \star |
| IFN- γ | 0,12 ($\pm 0,3$) | 4,02 ($\pm 1,7$) \star | 3,83 ($\pm 2,2$) \star | 3,93 ($\pm 2,0$) \star |
| IL-6 | 1,25 ($\pm 2,0$) | 8,21 ($\pm 5,0$) \star | 11,56 ($\pm 8,3$) \star | 9,83 ($\pm 6,9$) \star |
| IL-8 | 3,01 ($\pm 2,9$) | 1,88 ($\pm 0,9$) | 12,89 ($\pm 34,1$) | 7,20 ($\pm 24,0$) |
| MCP-1 | 6,56 ($\pm 3,4$) | 19,59 ($\pm 8,2$) \star | 25,05 ($\pm 16,6$) \star | 22,23 ($\pm 13,0$) \star |
| MIP-1 β | 7,53 ($\pm 6,48$) | 6,35 ($\pm 4,19$) | 11,68($\pm 9,01$) | 8,92 ($\pm 7,33$) |
| G-CSF | 12,83 ($\pm 10,0$) | 11,03 ($\pm 3,7$) | 15,75 ($\pm 11,9$) | 13,31 ($\pm 8,8$) |
| GM-CSF | 0,00 ($\pm 0,0$) | 378,55 ($\pm 194,4$) \star | 350,84 ($\pm 239,6$) \star | 365,17 ($\pm 213,9$) \star |
| IL-2 | 0,00 ($\pm 0,0$) | 1,19 ($\pm 0,5$) | 1,18 ($\pm 0,7$) | 1,18 ($\pm 0,6$) |
| IL-10 | 0,00 ($\pm 0,0$) | 0,10 ($\pm 0,1$) | 0,10 ($\pm 0,1$) | 0,10 ($\pm 0,1$) |
| TNF- α | 0,00 ($\pm 0,0$) | 0,36 ($\pm 0,3$) | 0,35 ($\pm 0,3$) | 0,35 ($\pm 0,3$) |
| IL-1 β | 0,01 ($\pm 0,0$) | 0,23 ($\pm 0,1$) | 0,30 ($\pm 0,3$) | 0,26 ($\pm 0,2$) |
| IL-5 | 0,00 ($\pm 0,0$) | 0,73 ($\pm 0,3$) | 0,63 ($\pm 0,4$) | 0,68 ($\pm 0,4$) |
| IL-7 | 0,03 ($\pm 0,1$) | 1,09 ($\pm 0,5$) | 1,12 ($\pm 0,6$) | 1,11 ($\pm 0,5$) |
| IL-12 | 0,02 ($\pm 0,1$) | 1,02 ($\pm 0,4$) | 0,98 ($\pm 0,5$) | 1,00 ($\pm 0,5$) |
| IL-13 | 0,27 ($\pm 0,5$) | 1,04 ($\pm 0,6$) | 1,05 ($\pm 0,6$) | 1,05 ($\pm 0,6$) |
| IL-17 | 0,00 ($\pm 0,00$) | 1,75 ($\pm 0,8$) | 1,67 ($\pm 1,$) | 1,71 ($\pm 0,9$) |

Tabelle 3.7: **Zytokinkonzentrationen in der BAL-Flüssigkeit bei den verschiedenen Gruppen.** Alle Messwerte in pg/ml (Mittelwert \pm SD). \star : $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe.

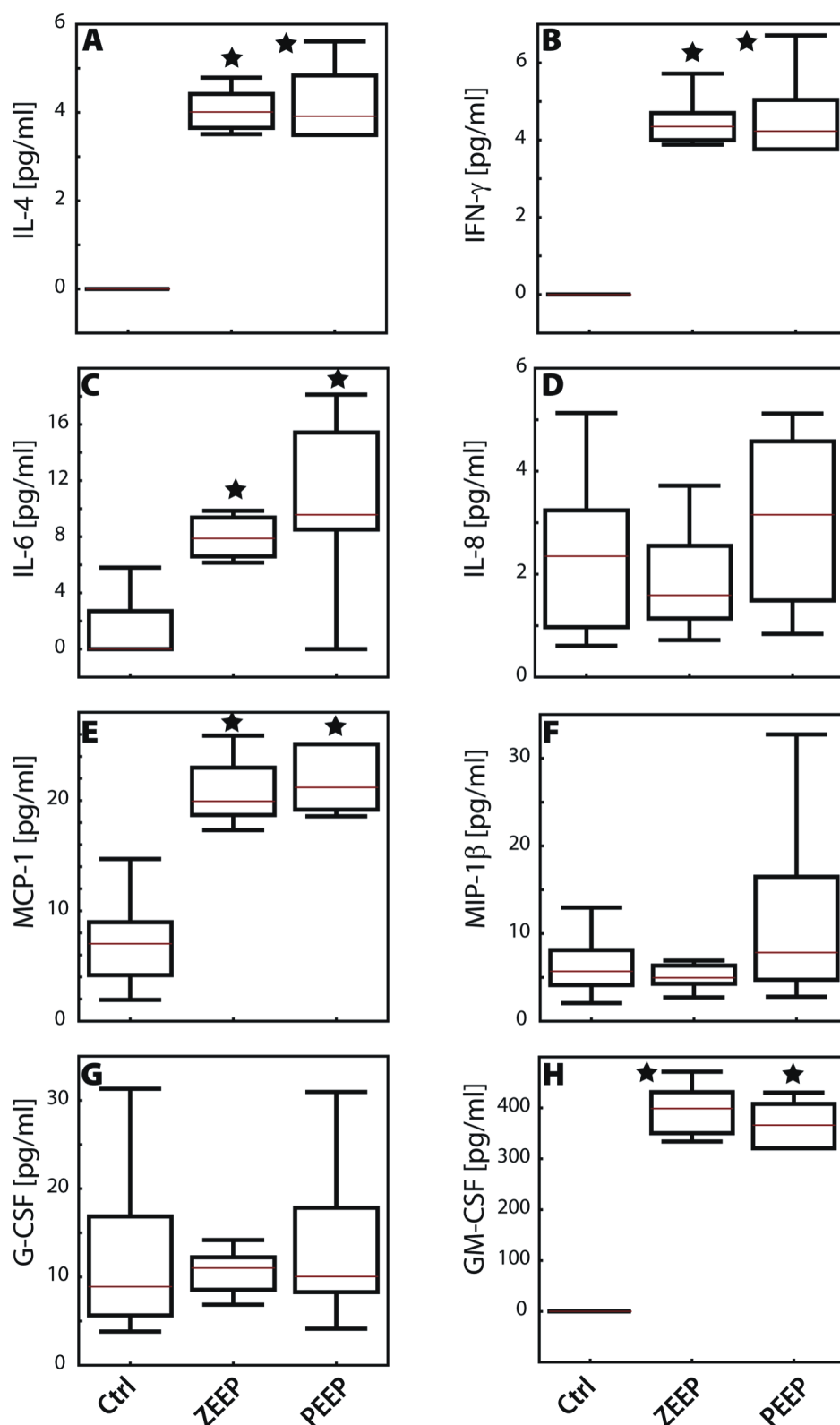


Abbildung 3.3: Zytokinkonzentrationen in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) der Patienten der Kontroll- und der beiden Studiengruppen: end-expiratorischer Atemwegsdruck = 0 cm H₂O (ZEEP) und end-expiratorischer Atemwegsdruck = 10 cm H₂O (PEEP). A: Interleukin(IL)-4; B: Interferon(IFN)- γ ; C: IL-6; D: IL-8; E: Monocyte-chemoattractant-Protein(MCP)-1; F: Macrophage-inflammatory-Protein(MIP)-1 β ; G: Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor (G-CSF); H: Granulozyten-Monozyten-Koloniestimulierender Faktor (GM-CSF). Die Boxplots zeigen den Median und die oberen und unteren Quartile, die „Whiskers“ zeigen die 10. und die 90. Perzentile. n = 14-15/Gruppe. *: p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe.

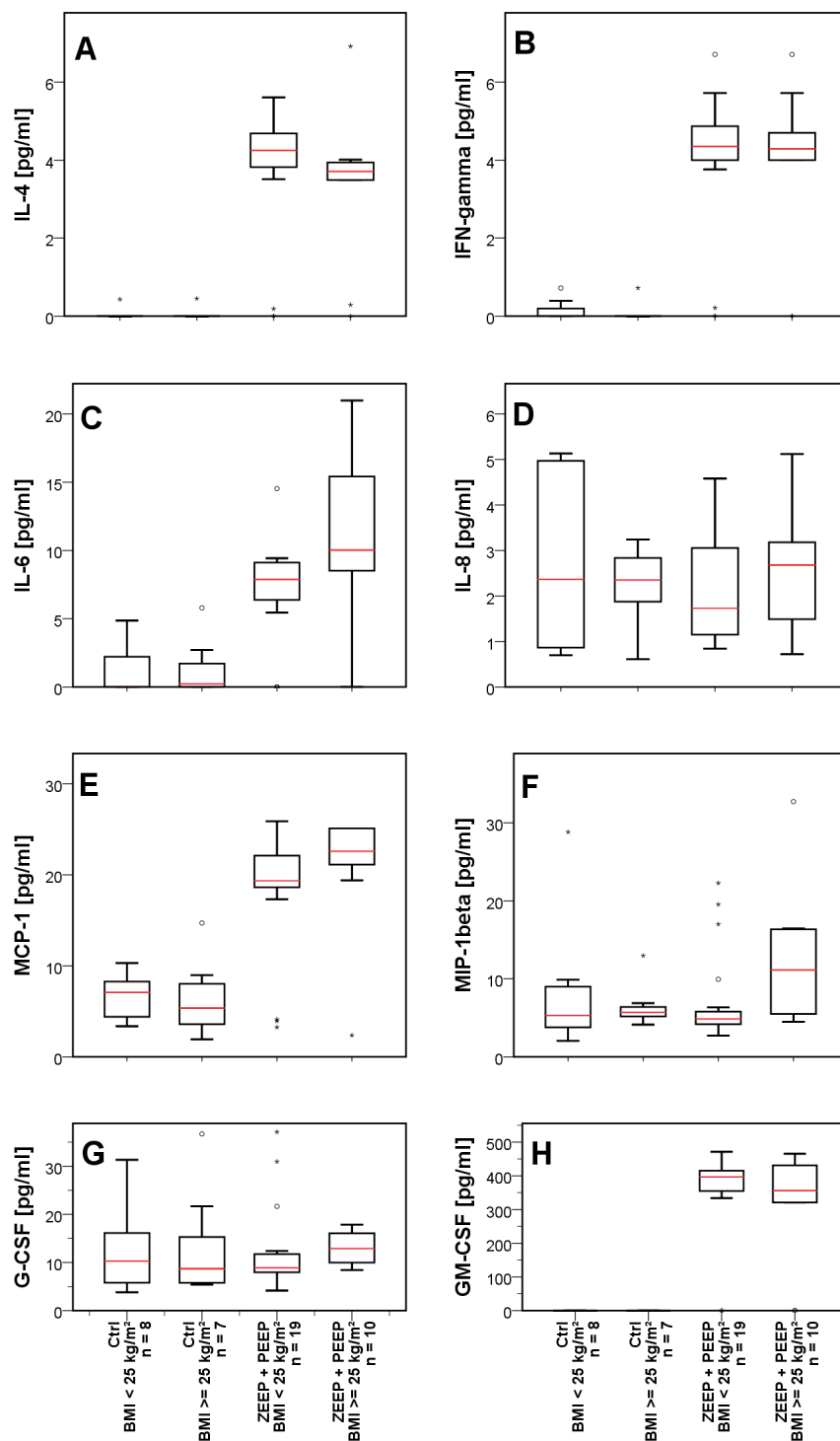


Abbildung 3.4: Zytokinkonzentrationen in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) bei den übergewichtigen Patienten der Kontroll- und Studiengruppe im Vergleich mit den normalgewichtigen Patienten der Kontroll- und der Studiengruppe. ZEEP: end-expiratorischer Atemwegsdruck = 0 cm H₂O. PEEP: end-expiratorischer Atemwegsdruck = 10 cm H₂O. A: Interleukin(IL)-4; B: Interferon(IFN)- γ ; C: IL-6; D: IL-8; E: Monocyte-chemoattractant-Protein(MCP)-1; F: Macrophage-inflammatory-Protein(MIP)-1 β ; G: Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor (G-CSF); H: Granulozyten-Monozyten-Koloniestimulierender Faktor (GM-CSF). Die Boxplots zeigen den Median und die oberen und unteren Quartile, die „Whiskers“ zeigen die 10. und die 90. Perzentile.

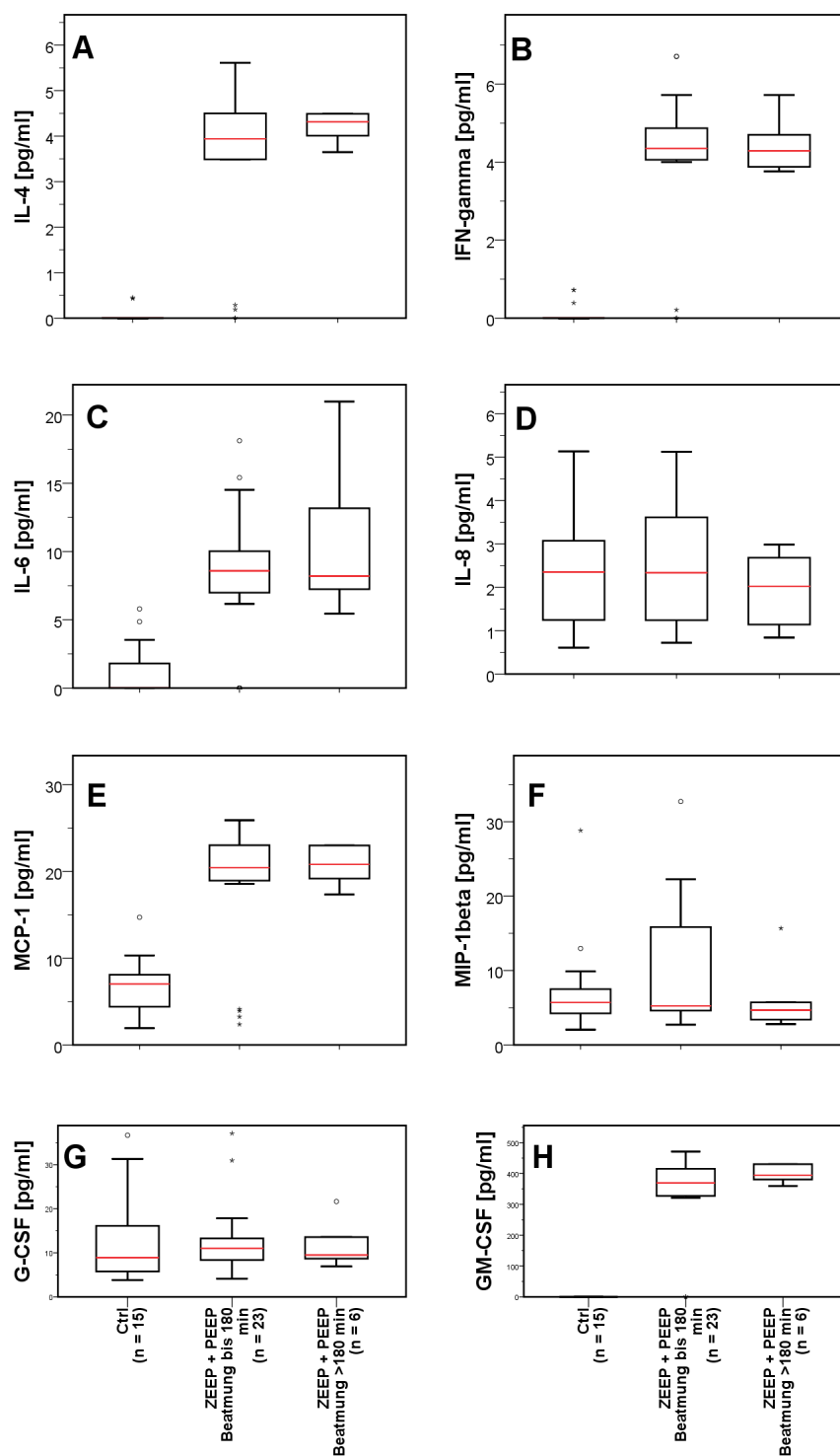


Abbildung 3.5: Zytokinkonzentrationen in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) bei den lange (>180 Minuten) beatmeten Patienten der Studiengruppe im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe und den kürzer beatmeten Patienten der Studiengruppe. ZEEP: end-expiratorischer Atemwegsdruck = 0 cm H₂O. PEEP: end-expiratorischer Atemwegsdruck = 10 cm H₂O. A: Interleukin(IL)-4; B: Interferon(IFN)- γ ; C: IL-6; D: IL-8; E: Monocyte-chemoattractant-Protein(MCP)-1; F: Macrophage-inflammatory-Protein(MIP)-1 β ; G: Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor (G-CSF); H: Granulozyten-Monozyten-Koloniestimulierender Faktor (GM-CSF). Die Boxplots zeigen den Median und die oberen und unteren Quartile, die „Whiskers“ zeigen die 10. und die 90. Perzentile.

Kapitel 4

Diskussion

Ziel der Studie war, den Einfluss einer Beatmung und der Anwendung eines PEEP auf die alveoläre Zytokinfreisetzung als ein Zeichen einer beatmungsassoziierten Entzündungsreaktion bei lungengesunden Patienten zu bestimmen. Wir führten dazu eine prospektiv-randomisierte Studie an lungengesunden Patienten, die sich einem Eingriff mit geringem Operationstrauma im HNO-Bereich unterzogen, durch. Getestet wurden zwei verschiedene end-expiratorische Druckniveaus (ZEEP = end-expiratorischer Druck von 0 cm H₂O vs. PEEP = 10 cm H₂O end-expiratorischer Druck) bei Einstellung des Tidalvolumens auf 8 ml/kg Normalgewicht (Normalgewicht = Körpergröße in cm - 100).

4.1 Beatmungs- und Gasaustauschparameter

Das von uns gewählte Tidalvolumen korrespondiert mit den aktuellen klinischen Empfehlungen zur intraoperativen Beatmung [56, 89], nach denen eine intraoperative Beatmung mit Tidalvolumina unter 10 ml/kg Körpergewicht erfolgen soll. Für Patienten mit vorbestehender Lungenschädigung (ARDS, ALI) konnte in der Vergangenheit der positive Einfluss eines niedrigeren Tidalvolumens bereits mehrfach gezeigt werden [76, 101]. Gajic et al. [27, 28] wiesen in retrospektiven Betrachtungen nach, dass ein hohes Tidalvolumen einen Risikofaktor für die Entstehung eines ALI bei Patienten, die zuvor lungengesund waren, darstellen kann.

Nach Einleitung einer Vollnarkose entstehen auch in der Lunge gesunder Patienten Atelektasen [20, 39, 82], insbesondere unter Beatmung mit 100% Sauerstoff [9]. Zur Wiedereröffnung der Atelektasen wird derzeit die Durchführung eines Recruitment-Manövers emp-

fohlen [38, 56, 71, 84, 89]. Auf eine solche Maßnahme wurde in der von uns durchgeführten Studie verzichtet, so dass insbesondere in der ZEEP-Gruppe davon ausgegangen werden muss, dass relevante Atelektasen bestehen.

Unter PEEP-Beatmung konnten wir eine höhere Compliance messen. Dies ist möglicherweise auf eine (Teil)Rekrutierung atelektatischer Lungenareale zurückzuführen.

Jedoch kann in beiden Gruppen (ZEEP und PEEP) über die Zeit ein kontinuierlicher Abfall der Compliance beobachtet werden. Dies kann bedeuten, dass auch ein PEEP von 10 cm H₂O nicht ausreicht, um eine Atelektasenbildung bei Patienten in Vollnarkose zu verhindern. Dies entspricht den Erkenntnissen anderer Studien bzw. gängigen Lehrbuchmeinungen [25, 38, 84]. Bei den gesondert ausgewerteten übergewichtigen Patienten zeigte sich keine stärkere Abnahme der Compliance, obwohl in der Literatur für diese Patienten eine vermehrte Atelektasenbildung beschrieben wird [39, 84].

Zur Abnahme der Compliance während einer Narkose trägt möglicherweise auch eine Beeinflussung des Surfactantsystems durch die Beatmung mit nachfolgendem Verlust der Oberflächenspannung bei.

Die Gasaustauschparameter zeigten in unserer Studienpopulation durch die Applikation von PEEP keine signifikante Verbesserung. Eine Verbesserung der Oxygenierung unter Vollnarkose unter PEEP-Beatmung konnte auch durch andere Studien nicht belegt werden [26].

Die alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz AaDO₂ weist in unserer Studienpopulation im zeitlichen Verlauf und zwischen beiden Gruppen eine große Variationsbreite auf. Höhere Werte konnten wir in der ZEEP-Gruppe messen. Außerdem ist eine Zunahme der AaDO₂ im zeitlichen Verlauf festzustellen. Der letzte Aspekt ist ein bekanntes Phänomen im Verlauf einer Narkose [25]. Höhere Werte der alveolo-arteriellen Sauerstoffdifferenz (AaDO₂) deuten auf eine Zunahme intrapulmonaler Shunts hin. Dies ließe sich durch die Ausbildung von Atelektasen erklären, was wiederum mit den höheren Werten in der ZEEP-Gruppe korreliert. Eine Erklärung für die Zunahme im zeitlichen Verlauf könnte sein, dass die Atelektasen im Verlauf der Beatmung zunehmen. Eine Verminderung der Atelektasenbildung konnte in mehreren Studien [84, 99] durch die Kombination eines Recruitment-Manövers mit einer anschließenden PEEP-Beatmung (10 cmH₂O) erzielt werden. Jedoch konnten weder die alleinige Durchführung eines Recruitment-Manövers bei anschließender ZEEP-Beatmung, noch die PEEP-Beatmung ohne vorhergehendes Recruitment-Manöver allein die Atelektasenbildung in den Studienpopulatio-

nen der genannten Untersuchungen signifikant verringern.

4.2 Freisetzung von Zytokinen unter Beatmung

Anhand der von uns erhobenen Daten kann abgeleitet werden, dass mechanische Beatmung während einer Operation bei lungengesunden Patienten eine durch einen Anstieg der Zytokinkonzentrationen in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit feststellbare inflammatorische Antwort in der Lunge auslösen kann. Dabei können wir keinen Unterschied zwischen den von uns angewendeten Beatmungsstrategien belegen.

Im Vergleich einer Beatmung mit hohem Tidalvolumen (12 ml/kg KG) ohne PEEP und einer Beatmung mit geringem Tidalvolumen (6 ml/kg KG) und PEEP = 10 cm H₂O fanden Choi et al. [12] eine vermehrte prokoagulatorische Aktivität in der BAL bei der Beatmung mit hohem Tidalvolumen und ohne PEEP. Im Vergleich zu unserer Studie erfolgte hier allerdings die ZEEP-Beatmung mit einem um den Faktor 1,5 höheren Tidalvolumen, so dass man ein stärkeres Baro-/Volutrauma annehmen kann. Außerdem wurden in dieser Studie bei jedem Probanden zwei BAL durchgeführt (nach Narkoseeinleitung und 5 Stunden später). Wir haben auf eine zweimalige Durchführung der BAL verzichtet, da es Hinweise gibt, dass eine BAL selbst eine inflammatorische Reaktion in der Lunge auslösen kann [54, 98].

Im Serum konnten wir keinen Anstieg der systemischen Zytokinspiegel unter Beatmung bzw. im Vergleich der beiden Beatmungsformen feststellen. Dies korreliert mit den Ergebnissen anderer Studien, die gleichfalls keinen Anstieg der systemischen Zytokinspiegel anhand der Messung in Blutproben belegen konnten [53, 118, 120]. Einen Anstieg der Zytokinspiegel im Blut stellten hingegen Michelet et al. fest [66], wobei diese Untersuchung an Patienten durchgeführt wurde, bei denen eine Ösophagektomie durchgeführt wurde und bei denen daher über einen längeren Zeitraum während der Operation eine Ein-Lungen-Beatmung erfolgt war. Die Notwendigkeit einer Ein-Lungen-Beatmung war beispielsweise in der von Koner et al. vorgestellten Studie [53] ein Kriterium, das den Einschluss in die Studie nicht ermöglichte. Auch führte eine unvorhergesehene Ein-Lungen-Beatmung während der Studiendurchführung zu einem Ausschluss von der Auswertung (die Auswertung erfolgte nur noch unter „Intention-to-treat“-Aspekten). Die Untersuchung von Wrigge et al. [120] erfolgte hingegen vor dem operativen Eingriff, unsere Untersuchung bei Patienten mit anzunehmendem minimalem operativem Trauma. Im Kontrast zu diesen Befunden steht die 2004 von Wrigge et al. vorgestellte Untersuchung [119], die an la-

parotomierten und thorakotomierten Patienten, die teilweise auch eine Ein-Lungen-Beatmung erhielten, durchgeführt wurde und bei denen dennoch weder im Blut noch im Trachealspirat Unterschiede in den Zytokinspiegeln in Abhängigkeit von der Beatmungsform festgestellt werden konnten.

An entzündlich veränderten und stark vorgeschädigten Lungen - z.B. bei bei ARDS/ALI - lässt sich eine verstärkte Entzündungsantwort unter ZEEP-Beatmung nachweisen [8, 18, 70]. Verantwortlich dafür soll ein unter Beatmung mit ZEEP auftretender, zyklischer Kollaps von Lungenarealen sein, der zu vermehrtem Auftreten von Scherkräften führt, das so genannte Atelektotrauma. Betrachtet man lediglich die von uns erhobenen Daten, so scheint unter den Bedingungen der hier vorgestellten Studie, die an lungengesunden Probanden durchgeführt wurde, eine ZEEP-Beatmung keinen zusätzlichen pulmonalen Stress zu bedeuten.

In der BALF zeigt sich sowohl nach einer länger dauernden Beatmung (mehr als 180 min) als auch bei den übergewichtigen Patienten eine Konzentrationserhöhung von Zytokinen, die bei Betrachtung des Gesamtkollektivs sehr niedrige Werte, teilweise unterhalb des Messbereichs, aufwies. Dies spricht dafür, dass sowohl bei übergewichtigen Patienten als auch nach einer länger andauernden Beatmung eine stärkere und möglicherweise anders geartete Entzündungsantwort mit einem anderen Zytokinmuster ausgelöst werden könnte. Die Subpopulationen wurden jedoch nachträglich analysiert, so dass alle Aussagen unter Vorbehalt zu treffen sind, da die Studie nicht entsprechend gepowert war und die Fallzahlen sehr niedrig sind. Statistische Tests, die auf die Subpopulationen angewendet wurden, haben nur sehr geringe Aussagekraft. Jedoch ließen sich erhöhte Werte bei längerer Beatmung und Übergewicht durchaus erklären: Nimmt man an, dass eine Beatmung schädigende Wirkungen auf die Lunge haben kann, so ist es wahrscheinlich, dass die beatmungsassoziierten Schäden um so ausgeprägter sind, je länger die Beatmung andauert. Als ein möglicher Mechanismus der vermehrten Freisetzung von Zytokinen könnte die bei übergewichtigen Patienten nachweisbare vermehrte Atelektasenbildung angenommen werden [39, 84].

Im Tierversuch konnte eine anhand von Änderungen der Zytokinspiegel detektierbare beatmungsassoziierte Lungenschädigung nachgewiesen werden. So führt die zyklische Überdehnung der Lunge bei Mäusen zur vermehrten Freisetzung von MIP-2, dem murinen Analogon zum menschlichen IL-8 [108]. Held et al. konnten 2000 am isolierten Mäuselungenmodell nachweisen, dass Kontakt zu Lipopolysaccharid eine ähnliche Antwort in der Lunge hervorruft

wie eine Beatmung mit erhöhtem Tidalvolumen (hier als „Overventilation“ bezeichnet) [42]. Jeweils wurden erhöhte Spiegel der sogenannten α -Chemokine MIP-2, MIP-1 α , TNF- α und IL-6 detektiert. Alle diese Zytokine weisen in ihren Genen die NF- κ B-Consensus-Sequenz auf und werden wie weiter oben beschrieben über diesen Mechanismus reguliert. Zytokine, die die NF- κ B-Consensus-Sequenz nicht enthalten, konnten auch nicht nachgewiesen werden (dazu gehören IL-10, IFN- γ und VEGF). Passend zu den gemessenen Zytokinspiegeln konnte auch eine vermehrte Translokation von NF- κ B in den Zellkern nachgewiesen werden. Sowohl die durch LPS als auch durch die Beatmung mit erhöhtem Tidalvolumen hervorgerufene Zytokinantwort konnte durch Dexamethasongabe unterdrückt werden.

Verletzende Beatmungsstrategien führen im isolierten Rattenlungenmodell zu einer Erhöhung der Zytokinspiegel in der Lavageflüssigkeit, unter anderem von TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, MIP-2 und IFN- γ [103], wobei die höchste Auslenkung der Zytokinspiegel bei einer Beatmung mit hohen Tidalvolumina unter Verzicht auf einen positiven end-expiratorischen Druck (PEEP) auftrat.

Belperio et. al [5] konnten in einem Experiment an Mäusen, die entweder mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg Körpergewicht oder 12 ml/kg Körpergewicht beatmet wurden, nachweisen, dass die Aktivierung von Neutrophilen im Vergleich zu einer spontanatmenden Kontrollgruppe proportional zur applizierten Dehnung zunahm. Die Veränderungen waren assoziiert mit einer Zunahme des Chemokins CXCL2 (ein murines Analogon von IL-8) und der dazugehörigen Rezeptoren. Durch Blockade des CXCL2 oder der CXCL2-Rezeptoren und auch bei Verwendung von CXCL2-Knockout-Mäusen kam es nicht zu einer Neutrophilen-Aktivierung und es fehlten die Charakteristika einer beatmungsinduzierten Lungenschädigung.

Bei der Interpretation der feststellbaren alveolären Konzentrationsunterschiede muss beachtet werden, dass die Konzentration der Zytokine in der BALF aufgrund der hohen Verdünnung nicht die tatsächliche Mediatorkonzentration in der Alveole reflektiert.

Bisher ist nicht geklärt, ab welcher Konzentration in der Alveole Zytokine klinische oder biologische Relevanz für die Lunge oder den Organismus erreichen.

In den gewonnenen Blutproben und Proben der BAL unserer Studienpopulation wurden im Rahmen einer weiteren Studie die Propofolkonzentrationen gemessen [34]. Hier zeigte sich eine deutlich erhöhte Propofolkonzentration in der BALF bei den PEEP-beatmeten Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Jedoch wies die PEEP-Gruppe auch die höchste Varia-

bilität der alveolären Propofolkonzentrationen auf. Eine mögliche Erklärung ist, dass durch die PEEP-Beatmung der Anteil nichtatelektatischen Lungengewebes erhöht wird, das dann auch durch die Lavage erreicht werden kann, wodurch höhere Konzentrationen an Propofol in der BALF erzielt werden können. Dies ist eine mögliche Erklärung für den bei den mit PEEP beatmeten Patienten höheren Mediator-Index in unserer Untersuchung. Die hohe Variabilität der Propofolkonzentrationen erklärt sich in diesem Kontext durch die individuell unterschiedliche Reaktion der Patientenzunge auf die PEEP-Anwendung, so dass bei einigen Patienten trotz PEEP Atelektasen bestehen dürften. Dann ist die Propofolkonzentration in der BALF niedriger, da weniger Alveolarfläche zur Spülung zur Verfügung steht. Ein Einfluss dieses Mechanismus auch auf die Zytokinkonzentrationen in der BALF kann nicht ausgeschlossen werden.

Ein weiteres Problem bei der Auswertung der Messergebnisse der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit ist, dass Normwerte zur Beurteilung ihrer chemischen und zellulären Zusammensetzung in der Literatur unterschiedlich angegeben werden. In der vorgestellten Studie haben wir uns auf die im Atlas von Costabel [15] angegebenen Werte bezogen.

In der weiteren Aufarbeitung der im Rahmen dieser Studie gewonnenen Proben wurde in unserer Arbeitsgruppe auch die NF- κ B-Aktivierung in den Alveolarzellen aus der Lavageflüssigkeit bestimmt. Hier konnte kein Unterschied zwischen den beiden Beatmungsformen - mit und ohne ZEEP - festgestellt werden [63].

Dies stützt die zusammenfassende Schlussfolgerung, dass der mögliche proinflammatorische Stimulus durch eine Beatmung mit PEEP (10 cm H₂O) oder der Verzicht auf PEEP im Rahmen einer intra- und perioperativen Beatmung bei lungengesunden Patienten recht gering ist. Dennoch lassen die erhöhten Werte in beiden Patientengruppen nach Beatmung im Vergleich zur Kontrollgruppe möglicherweise den Schluss zu, dass eine Beatmung an sich einen proinflammatorischen Stimulus darstellt. Bei Kindern konnte die proinflammatorische Wirkung einer Beatmung nachgewiesen werden [78].

Eine Modulation der Entzündungsreaktion durch die Art und Einstellung der Beatmung, den chirurgischen Eingriff und die Dauer der Beatmung bzw. der Operation ist anzunehmen [65, 115, 119].

4.3 Klinische Bedeutung der Ergebnisse

Die klinische Relevanz der sowohl in unserer Erhebung als auch in vielen anderen Studien durchgeführten Zytokinbestimmung im Serum und/oder in der BALF ist unklar. Bei sonst gesunden Patienten ist fraglich, ob die messbaren Veränderungen der Zytokinkonzentration überhaupt pathophysiologische Bedeutung besitzen. Für ARDS-Patienten hingegen konnte u.a. in der ARDSnet-Studie [76, 101] belegt werden, dass eine Korrelation zwischen der Mortalität der Patienten und den Zytokinspiegeln im Plasma besteht. Für lungengesunde Patienten fehlt der Nachweis einer entsprechenden Auswirkung. Aufgrund der fehlenden Korrelation mit dem klinischen Outcome verzichteten Sundar et al. [97] auf die Bestimmung von Zytokin-spiegeln und definierten klinische Endpunkte für den Vergleich der von ihnen untersuchten Beatmungsstrategien. Primärer klinischer Endpunkt war hier die Zeit bis zur Extubation bei kardiochirurgischen Patienten. Bei lungengesunden Patienten, die sich einer Operation von geringerem Ausmaß unterziehen, fällt die Definition ähnlicher klinischer Endpunkte schwer, da in der Regel eine postoperative Beatmung nach Eingriffen im HNO-Bereich oder z.B. bei Cholezystektomien und anderen elektiven abdominellen Eingriffen nicht erforderlich ist. Die in Bezug auf lungenprotektive Beatmungsstrategien bzw. die Höhe des Tidalvolumens bei nicht an ARDS/ALI leidenden Patienten durchgeführten prospektiv-randomisierten Studien verwenden fast ausschließlich Zytokinbestimmungen in der BALF und/oder im Serum bzw. die Bestimmung der prokoagulatorischen Aktivität in der BALF [53, 66, 85, 118, 119, 120, 121] zur Beurteilung der Auswirkungen auf die Lunge und den Gesamtorganismus. Als klinische Endpunkte einer allerdings auch auf einer Intensivstation an beatmeten Patienten durchgeführten Studie wurden die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, die Dauer der Intubation und die Inzidenz pulmonaler infektiöser Komplikationen [58] gewählt, eine positive Wirkung geringerer Tidalvolumina (6 ml/kg Körpergewicht) konnte gezeigt werden. Bei adipösen Patienten, die sich einem laparoskopischen adipositaschirurgischen Eingriff unterzogen, wählten Talab et al. [99] die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum (post-anaesthesia care unit), die Notwendigkeit der Sauerstoffapplikation über eine Nicht-Rückatemmaske (FiO_2 1,0) und die Notwendigkeit der Reintubation als Kriterium.

Die Beurteilung klinischer Endpunkte bzw. Verläufe erfordert eine längere Nachbeobachtung der Studienteilnehmer. Unsere Dokumentation der klinischen Werte endet mit der Beendigung der Narkose, wohingegen die Studien, die klinische Endpunkte betrachten, einen längeren Nach-

beobachtungszeitraum aufweisen (48 Stunden bei [99], 50 Stunden sowie Dokumentation der Verweildauer auf der Intensivstation und der 28-Tage-Mortalität bei [97]).

4.3.1 Medikamentöse Prävention beatmungsassoziierter Lungenschäden

Im Tiermodell konnte man durch die Inhibition von Zytokinen einen beatmungsassozierten Lungenschaden reduzieren oder sogar verhindern [90]. Diese Ergebnisse konnten aber bisher nicht auf den Menschen übertragen werden.

Bekannt ist jedoch, dass das Hypnotikum Propofol, das auch bei unseren Patienten zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung verwendet wurde, im Rattenmodell protektive Wirkungen auf die akut geschädigte Lunge (ALI) hat [10, 13, 35]. Zurück geführt wird diese Wirkung auf antioxidative Eigenschaften von Propofol. So kann möglicherweise durch die Verwendung von Propofol anstelle von volatilen Anästhetika bei Risikopatienten eine intraoperative Lungenprotektion ermöglicht werden [2, 3]. Für bestimmte Substanzen konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass sie vor beatmungsassozierten Lungenschäden schützen können, so beispielsweise für Simvastatin bei Mäusen [69].

4.4 Anmerkungen zum Studiendesign

Die Ergebnisse anderer Arbeiten lassen sich aufgrund großer Unterschiede in den verwendeten Beatmungseinstellungen, im Schweregrad der durchgeführten Operationen und in den Probenmaterialien, in denen die Zytokinkonzentration bestimmt wurde, nicht direkt mit unseren Ergebnissen vergleichen.

So wurde in unterschiedlichen Studien ein niedrigeres und/oder höheres körperlsgewichtsbezogenes Tidalvolumen gewählt (6-12 ml/kg idealisiertes Körpergewicht, beispielsweise bei [53, 66, 85, 115, 118, 119, 120, 121]) und die PEEP-Niveaus wurden anders eingestellt (0/5/10 cm H₂O). Der Schweregrad der durchgeführten Operationen reicht von fehlendem bis minimalem chirurgischem Trauma (Beatmung vor Beginn der Operation bei [120], geringes anzunehmendes Trauma in der hier vorgestellten Studie) bis zu ausgedehnten Eingriffen (abdominelle Eingriffe von mehr als fünf Stunden Dauer bei [115], Thorakotomien bei [119]). Die Zytokinkonzentration wurde teils lediglich in Blutproben [119, 120], teils in Blutproben und bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit gemessen (bei [115] und in der hier vorgelegten Untersuchung). Fraglich bleibt, wie oben beschrieben, die klinische Relevanz der gemessenen Zytokinwerte.

Über das klinische Outcome der von uns untersuchten Patienten haben wir keine Erkenntnisse gewonnen, hierzu wäre eine längere Nachbeobachtung der Patienten erforderlich gewesen.

4.5 Ausblick

Wenn es in Zukunft gelingt, die Mechanismen der beatmungsassoziierten und beatmungsinduzierten Lungenschädigung vollständig zu erschließen, so kann eine optimal und individuell patienten- und situationsangepasste Beatmung ermöglicht werden. Eine genauere Einschätzung der tatsächlichen Atelektasenbildung, die dazu dienen könnte, ein patientenadaptiert ideales PEEP-Niveau zu finden, erfordert ein entsprechendes intraoperatives Monitoring. Ein geeignetes Verfahren dazu, welches allerdings bisher in der klinischen Routine noch keine breite Anwendung findet, ist die bettseitige elektrische Impedanztomographie (EIT) oder das Monitoring der FRC [26, 41, 49, 64].

Nach Gattinoni [29] kann auch ein Monitoring des transpulmonalen Druckes durch direkte Messung weitere wichtige Erkenntnisse zur Optimierung der Beatmung liefern. Bei der Etablierung von medikamentösen Strategien zur Prophylaxe - beispielsweise durch die im Tierversuch erfolgreiche Zytokin-Inhibition [90] - sind sicherlich auch Gen-Polymorphismen beispielsweise im TNF-Gen [96] zu beachten, da in Abhängigkeit davon möglicherweise unterschiedliche Therapieerfolge erzielt werden können.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Mechanische Beatmung ist eine Voraussetzung zur Durchführung einer Operation in Vollnarkose. Auch während Behandlungen auf der Intensivstation gehört sie zu den wichtigsten lebensrettenden Maßnahmen. Zu beachten sind jedoch mögliche schädliche Auswirkungen einer Beatmung auf die Lunge und den gesamten Organismus.

Ziel der hier vorgestellten Studie war, den Einfluss einer Beatmung und der Anwendung eines PEEP auf die alveoläre Zytokinfreisetzung als ein Zeichen einer beatmungsassoziierten Entzündungsreaktion bei lungengesunden Patienten zu bestimmen. Mögliche zusätzliche Einflussfaktoren wie Übergewicht und Beatmungsdauer wurden ebenfalls untersucht.

Wir führten dazu eine prospektiv-randomisierte Studie an lungengesunden Patienten, die sich einem Eingriff mit geringem Operationstrauma unterzogen, durch. Die Patienten einer Kontrollgruppe wurden unmittelbar nach Einleitung der Narkose untersucht. In der Studiengruppe wurden die Patienten entweder mit einem end-expiratorischen Druck von 0 cm H₂O oder 10 cm H₂O über mindestens 90 min beatmet, wobei das Tidalvolumen auf 8 ml/kg Normalgewicht eingestellt wurde (Normalgewicht = Körpergröße in cm - 100). Im gesamten Verlauf der Narkose wurden regelmäßig Hämodynamik- und Gasaustauschparameter dokumentiert und später ausgewertet. Bei allen Patienten wurden Zytokinspiegel in Blutproben und in bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit durch einen Enzymimmunoassay bestimmt. Zusätzlich wurden die zellulären Komponenten der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit analysiert.

Es wurden die Daten von insgesamt 52 Patienten erhoben, 44 Datensätze gelangten zur Auswertung.

Im Vergleich mit den Patienten der Kontrollgruppe zeigten sich in der bronchoalveolären La-

vageflüssigkeit sowohl bei den ZEEP- als auch bei den PEEP-beatmeten Patienten signifikant erhöhte Werte für IL-6, MCP-1 und GM-CSF. Zwischen den beiden Beatmungsformen (PEEP vs. ZEEP) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den Zytokinwerten, lediglich der Mediator-Index, der die Werte für IL-6 und IL-8 kombiniert, war in der PEEP-Gruppe geringfügig höher als in der ZEEP-Gruppe. In den gesondert ausgewerteten Subgruppen der Patienten, die übergewichtig waren und derer, die länger als 180 min beatmet wurden, ergeben sich hinsichtlich der Zytokinkonzentrationen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Normalgewichtigen bzw. kürzerer Beatmung.

Bei Betrachtung der Hämodynamik- und Gasaustauschparameter zeigten sich nur bezüglich der pulmonalen Compliance signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Beatmungsformen, wobei hier eine deutlich höhere Compliance bei den mit PEEP beatmeten Patienten feststellbar war. In den Blutproben bestimmten wir IL-8 und MIP-1 β , die Konzentrationen beider Zytokine lagen in allen Proben unterhalb der Nachweisgrenze.

Die im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhten Zytokinwerte in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit bei den Patienten, die mechanisch beatmet wurden, lassen den Schluss zu, dass eine Beatmung an sich einen proinflammatorischen Stimulus darstellt. Hierbei sind jedoch bei den von uns untersuchten lungengesunden Patienten zwischen einer Beatmung mit PEEP (10 cm H₂O) und ohne PEEP kaum Unterschiede festzustellen.

Zur beatmungsinduzierten Lungenschädigung kann die Ausbildung von Atelektasen erheblich beitragen. Hier finden sich in unseren Daten Hinweise auf eine geringere Atelektasenbildung bei den Patienten, die mit PEEP beatmet wurden. Weitere Untersuchungen zur Beatmung lungengesunder Patienten in Narkose sollten die Etablierung von Methoden ermöglichen, die eine möglichst schonende intraoperative Beatmung gewährleisten. Derzeit wird eine Beatmung mit Tidalvolumina unter 10 ml/kg und die Anwendung eines PEEP, ergänzt durch Recruitmentmanöver, empfohlen. Angestrebt werden sollte eine patienten- und situationsgerechte Beatmung, deren individuelle Einstellung unter anderem voraussetzt, dass festgestellt werden kann, ob die Lunge homogen belüftet ist. Dies könnte beispielsweise durch die Messung der funktionellen Residualkapazität oder die elektrische Impedanztomographie erfolgen.

Literaturverzeichnis

- [1] www.copewithcytokines.de, September 2012.
- [2] Abou-Elain K. Study of the systemic and pulmonary oxidative stress status during exposure to propofol and sevoflurane anesthesia during thoracic surgery. *Eur J Anesthesiol*, 27:566–571, 2010.
- [3] Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duffo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg*, 93:981–985, 2001.
- [4] BD Biosciences Pharmingen. *Human IL-8 ELISA Kit II Instruction Manual*. San Diego, CA, USA.
- [5] Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, Londhe V, Xue YY, Li K, Phillips RJ, Strieter RM. Critical role for CXCR2 and CXCR2 ligands during the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. *J Clin Invest*, 110:1703–1716, 2002.
- [6] Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis. *N Engl J Med*, 7(269):991–996, 1963.
- [7] Bio-Rad Laboratories Inc. *Bio-Plex Cytokine Assay Instruction Manual*. Hercules, CA, USA.
- [8] Bregeon F, Roch A, Delpierre S, Ghigo E, Autillo-Touati A, Kajikawa O, Martin TR, Pugin J, Portugal H, Auffray JP, Jammes Y. Conventional mechanical ventilation of healthy lungs induced pro-inflammatory cytokine gene transcription. *Respir Physiol Neurobiol*, 132:191–203, 2002.

- [9] Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Svensson L, Tokics L. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation - a proposal of atelectasis. *Anesthesiology*, 62:422–428, 1985.
- [10] Chen HI, Hsieh NK, Kao SJ, Su CF. Protective effects of propofol on acute lung injury induced by oleic acid in conscious rats. *Crit Care Med*, 36(4):1214–1221, 2008.
- [11] Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, Tallarini F, Cozzi P, Cressoni M, Colombo A, Marini JJ, Gattinoni L. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 178:346–355, 2008.
- [12] Choi G, Wolthuis EK, Bresser P, Levi M, van der Poll T, Dzoljic M, Vroom MB, Schultz MJ. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. *Anesthesiology*, 105(4):689–695, 2006.
- [13] Chu CH, David Liu D, Hsu YH, Lee KC, Chen HI. Propofol exerts protective effects on the acute lung injury induced by endotoxin in rats. *Pulm Pharmacol Ther*, 20:503–512, 2007.
- [14] Chu EK, Whitehead T, Slutsky AS. Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. *Crit Care Med*, 32(1):168–173, 2004.
- [15] Costabel U. *Atlas der bronchoalveolären Lavage*. Stuttgart; New York, 1994.
- [16] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 36(1):296–327, 2008.
- [17] Dos Santos CC, Slutsky AS. Cellular Responses to Mechanical Stress. Invited Review: Mechanisms of ventilator-induced lung injury: A perspective. *J Appl Physiol*, 89:1645–1655, 2000.

- [18] Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*, 157:294–323, 1998.
- [19] 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*, 137:1159–1164, 1988.
- [20] Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: A pathogenetic perioperative entity. *Anesthesiology*, 102:838–854, 2005.
- [21] Dunn I, Pugin J. Mechanical ventilation of various human lung cells in vitro: identification of the macrophage as the main producer of inflammatory mediators. *Chest*, 116(1 suppl.):95S–97S, 1999.
- [22] Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*, Sep(8(9)):871–874, 1971.
- [23] Fernandez-Perez ER, Keegan MT, Brown DR, Hubmayr RD, Gajic O. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology*, 105:14–18, 2006.
- [24] Frank JA, Matthay MA. Science review: Mechanisms of ventilator-induced injury. *Critical Care*, 7:233–241, 2003.
- [25] Fresenius M, Heck M. *Repetitorium Intensivmedizin*. 2. Aufl., S. 421. Springer Verlag (Berlin, Heidelberg, New York), 2006.
- [26] Futier E, Constantin JM, Petit A, Jung B, Kwiatkowski F, Duclos M, Jaber S, Bazin JE. Positive end-expiratory pressure improves end-expiratory lung volume but not oxygenation after induction of anaesthesia. *Eur J Anesthesiol*, 27(6):508–513, 2010.
- [27] Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adensanya AO, Festic E, Caples SM, Rana R, StSauver JL, Lymp JF, Afessa B, Hubmayr RD. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 32(9):1817–1824, 2004.

- [28] Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*, 31(7):922–926, 2005.
- [29] Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J*, 22(Suppl. 47):15s–25s, 2003.
- [30] Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guérin C, Mancebo C. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiologica*, 76(6):448–454, 2010.
- [31] Gattinoni L, Chiumello D, Russo R. Reduced tidal volumes and lung protective ventilatory strategies: Where do we go from here? *Curr Opin Crit Care*, 8:45–50, 2002.
- [32] Gattinoni L, Pesenti A. The concept of „baby lung“. *Intensive Care Med*, 31(6):776–784, 2005.
- [33] Gilbert R, Keighley JF. The arterial-alveolar oxygen tension ratio. An index of gas exchange applicable to varying inspired oxygen concentrations. *Am Rev Respir Dis*, 109(1):142–145, 1974.
- [34] Grossherr M, Hengstenberg A, Papenberg H, Dibbelt L, Wollenberg B, Schmucker P, Gehring H, Meier T. Propofol in bronchoalveolar lavage during anaesthesia. *Clin Chim Acta*, 412(1-2):190–193, 2011.
- [35] Haitsma JJ, Lachmann B, Papadokos PJ. Additives in intravenous anesthesia modulate pulmonary inflammation in a model of LPS-induced respiratory distress. *Acta Anaesthesiol Scand*, 53:176–182, 2009.
- [36] Haitsma JJ, Uhlig S, Verbrugge SJ, Goggel R, Poelma DL, Lachmann B. Injurious ventilation strategies cause systemic release of IL-6 and MIP-2 in rats in vivo. *Clin Physiol Funct Imaging*, 23:349–353, 2003.
- [37] Halbertsma FJJ, Vaneker M, Scheffer GJ, van der Hoeven JG. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature. *Neth J Med*, 63(10):382–392, 2005.

- [38] Hedenstierna G, Edmark L. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. *Intensive Care Med*, 31:1327–1335, 2005.
- [39] Hedenstierna G, Rothen HU. Atelectasis formation during anesthesia: Causes and measures to prevent it. *J Clin Monit Comput*, 16:329–335, 2000.
- [40] Hedenstierna G, Tokics L, Strandberg A, Lundquist H, Brismar B. Correlation of gas exchange impairment to development of atelectasis during anaesthesia and muscle paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 30(2):183–191, 1986.
- [41] Heinze H, Eichler W, Karsten J, Sedemund-Adib B, Heringlake M, Meier T. Functional residual capacity-guided alveolar recruitment strategy after endotracheal suctioning in cardiac surgery patients. *Crit Care Med*, 39(5):1042–1049, 2011.
- [42] Held H, Boettcher S, Hamann L, Uhlig S. Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of nuclear-factor kappa-B and is blocked by steroids. *Am J Respir Crit Care Med*, 163:711–716, 2001.
- [43] Hess J, Angel P, Schorpp-Kistner M. AP-1 subunits: quarrel and harmony among siblings. *Journal of Cell Science*, 117:5965–5973, 2004.
- [44] Hickling KG. The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment. *Am J Respir Crit Care Med*, 158:194–202, 1998.
- [45] Hickling KG. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure - a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *Am J Respir Crit Care Med*, 163:69–78, 2001.
- [46] Hinman LE, Beilman GJ, Groehler KE, Sammak PJ. Wound induced calcium waves in alveolar type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 273:L1242–L1248, 1997.
- [47] Jonson B, Richard JC, Straus C, Mancebo , Lemaire F, Brochard L. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury - evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med*, 159:1172–1178, 1999.
- [48] Joshi GP. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg*, 101(2):601–605, 2005.

- [49] Karsten J, Luepschen H, Grossherr M, Bruch HP, Leonhardt S, Gehring H, Meier T. Effect of PEEP on regional ventilation during laparoscopic surgery monitored by electrical impedance tomography. *Acta Anaesthesiol Scand*, 55(7):878–886, 2011.
- [50] Kavanagh BP. Perioperative atelectasis. *Minerva Anesthesiol*, 74(6):285–287, 2008.
- [51] Kelley J. Cytokines of the lung. (Abstract). *Am Rev Respir Dis*, 141(3):765–788, 1990.
- [52] Keogh 1999, Ranieri VM. Ventilatory support in the acute respiratory distress syndrome. *Br Med Bull*, 55(1):140–164, 1999.
- [53] 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*, 30(4):620–626, 2004.
- [54] Krause A, Hohberg B, Heine F. Cytokines derived from alveolar macrophages induce fever after bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med*, 155:1793–1797, 1997.
- [55] Kraut EJ, Anderson JT, Safwat A, Barbara R, Wolfe BM. Impairment of cardiac performance by laparoscopy in patients receiving positive end-expiratory pressure. *Arch Surg*, 134:76–80, 1999.
- [56] Kuestermann J, Kranke P, Brederlau J, Roewer N, Muellenbach RM. Intraoperative Beatmung - Welches Tidalvolumen sollte bei lungengesunden Patienten angewandt werden? Eine qualitativ-systematische Übersichtsarbeit. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 44(6):404–411, 2009.
- [57] Larsen, R. *Anästhesie*. 8., neu bearb. und erw. Auflage; S. 245-247. Elsevier, Urban und Fischer, München, Jena, 2006.
- [58] Lee PC, Helmsmoortel CM, Cohn SM, Fink MP. Are low tidal volumes safe? *Chest*, 97:430–434, 1990.
- [59] Liu M, Tanswell AK, Post M. Mechanical force-induced signal transduction in lung cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 277:667–683, 1999.

- [60] Maggiore SM, Jonson B, Richard JC, Jaber S, Lemaire F, Brochard L. Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury - comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance. *Am J Respir Crit Care Med*, 164:795–801, 2001.
- [61] Maus U, Rosseau S, Knies U, Seeger W, Lohmeyer J. Expression of pro-inflammatory cytokines by flow-sorted alveolar macrophages in severe pneumonia. *Eur Respr J*, 11:534–541, 1998.
- [62] Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*, 28(5):596–608, 1970.
- [63] Meier T, Lange A, Papenberg H, Ziemann M, Fentrop C, Uhlig U, Schmucker P, Uhlig S, Stamme C. Pulmonary cytokine responses during mechanical ventilation of noninjured lungs with and without end-expiratory pressure. *Anesthesia Analgesia*, 107(4):1265–1275, 2008.
- [64] Meier T, Luepschen H, Karsten J, Leibecke T, Grossherr M, Gehring H, Leonhardt S. Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*, 34(3):543–550, 2008.
- [65] Menger MD, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbecks Arch Surg*, 389:475–484, 2004.
- [66] Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Doddoli C, Marin V, Papzian L, Decamps I, Bregeon F, Thomas P, Auffray JP. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy. *Anesthesiology*, 105:911–919, 2006.
- [67] Mikuniya T, Nagai S, Tsutsumi T, Morita K, Mio T, Satake N, Izumi T. Proinflammatory or regulatory cytokines released from BALF macrophages of healthy smokers. *Respiration*, 66:419–426, 1999.
- [68] Mourgeon E, Isowa N, Keshavjee S, Zhang X, Slutsky AS and Mingyao L. Mechanical stress stimulates macrophage inflammatory protein-2 secretion from fetal rat lung cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 279:L699–L706, 2000.

- [69] Müller HC, Hellwig K, Rosseau S, Tschernig T, Schmiedl A, Gutbier B, Schneck B, Hippenstiel S, Peters H, Morawietz L, Suttorp N, Witzenrath M. Simvastatin attenuates ventilator-induced lung injury in mice. *Crit Care*, 14(4):R143, 2010.
- [70] Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 149(5):1327–1334, 1994.
- [71] Neumann P, Rothen HU, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Positive end-expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration. *Acta Anaesthesiol Scand*, 43(3):295–301, 1999.
- [72] Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg*, 141:1132–1140, 2006.
- [73] Oczenski W. *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. Thieme, Stuttgart; New York, 8., überarbeitete Auflage, 2008, S. 34 ff.
- [74] Parker JC, Ivey CL, Tucker JA. Gadolinium prevents high airway pressure-induced permeability increases in isolated rat lungs. *J Appl Physiol*, 84(4):1113–1118, 1998.
- [75] Parker JC, Townsley MI, Rippe B et al. Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol*, 57:1809–1816, 1984.
- [76] Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP; NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, 33:1–6, 2005.
- [77] Pinheiro de Oliveira R, Pereira Hetzel M, dos Anjos Silva M, Dallegrave D, Friedmann G. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit Care*, 14(2):R39, 2010.
- [78] Plötz FB, Vreugdenhil HA, Slutsky AS, Zijlstra J, Heijnen CJ, van Vught H. Mechanical ventilation alters the immune response in children without lung pathology. *Intensive Care Med*, 28:486–492, 2002.

- [79] Pugin J, Dunn I, Jolliet P, Tassaux D, Magnenat JL, Nicod LP, Chevrolet JC. Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 275:1040–1050, 1998.
- [80] Putensen C, Wrigge H. Tidal volumes in patients with normal lungs: one for all or the less, the better? *Anesthesiology*, 106(6):1085–1087, 2007.
- [81] Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, DeTullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA*, 282(1):54–61, 1999.
- [82] Reber A, Engberg G, Sporre B, Kviele L, Rothen HU, Wegenius G, Nylund U, Hedenstierna G. Volumetric analysis of aeration in the lungs during general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 76:760–766, 1996.
- [83] Reinhart et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Anästhesist*, 59:347–370, 2010.
- [84] Reinius H, Jonsson L, Gustafsson S, Sundborn M, Duvernoy O, Pelosi P, Hedenstierna G, Fredén F. Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis. *Anesthesiology*, 111(5):979–987, 2009.
- [85] Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A, Dekker R, Mekel J, Feelders R, Lachmann B, Bogers AJ. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 28(6):889–895, 2005.
- [86] Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Airway closure, atelectasis and gas exchange during general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 81:681–686, 1998.
- [87] Sato N, Koeda K, Kimura Y, Ikeda K, Ogawa M, Saito K, Endo S. Cytokine profile of serum and bronchoalveolar fluids following thoracic esophageal cancer surgery. *Eur Surg Res*, 33:279–284, 2001.

- [88] Schultz MJ. Lung-protective mechanical ventilation with lower tidal volumes in patients not suffering from acute lung injury: A review of clinical studies. *Med Sci Monit*, 14(2):RA22–26, 2008.
- [89] Schultz MJ, Haitsma JJ, Slutsky AS, Gajic O. What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury? *Anesthesiology*, 106(6):1226–1231, 2007.
- [90] Sessler CN, Bloomfield GL, Fowler AA 3rd. Current concepts of sepsis and acute lung injury. *Clin Chest Med.*, 17(2):213–235, 1996.
- [91] Sibille Y, Reynolds HJ. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and Injury (Abstract). *Am Rev Respir Dis*, 141(2):471–501, 1990.
- [92] Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*, 116(Suppl. 1):9S–15S, July 1999.
- [93] Soop M, Nygren J, Ljungqvist O. Optimizing perioperative management of patients undergoing colorectal surgery: What is new? *Curr Opin Crit Care*, 12:166–170, 2006.
- [94] Strandberg A, Tokics L, Brismar B, Lundquist H, Hedenstierna G. Atelectasis during anaesthesia and in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand*, 30(2):154–158, 1986.
- [95] Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. Cytokines in innate host defense in the lung. *J Clin Invest*, 109:699–705, 2002.
- [96] Stüber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 24(3):373–375, 1996.
- [97] Sundar S, Novack V, Jervis K, Bender SP, Lerner A, Panzica P, Mahmood F, Malhotra A, Talmor D. Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology*, 114(5):1102–1110, 2001.
- [98] Terashima T, Amakawa K, Matsumaru A, van Eeden S, Hogg JC, and Yamaguchi K. BAL induces an increase in peripheral blood neutrophils and cytokine levels in healthy volunteers and patients with pneumonia. *Chest*, 119(6):1724–1729, 2001.

- [99] Talab HF, Zabani IA, Abdelrahman HS, Bukhari WL, Mamoun I, Ashour MA, Sadeq BB, El Sayed SI. Intraoperative ventilatory strategies for prevention of pulmonary atelectasis in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg*, 109(5):1511–1516, 2009.
- [100] Taniguchi LU, Caldini EG, Velasco IT, Negri EM. Cytoskeleton and mechanotransduction in the pathophysiology of ventilator-induced lung injury. *J Bras Pneumol*, 36(3):363–371, 2010.
- [101] 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*, 342:1301–1308, 2000.
- [102] Tillie-Leblond I, Pugin J, Marquette C-H, Lamblin C, Saulnier F, Brichet A, Wallaert B, Tonnel A-B, Gosset P. Balance between proinflammatory cytokines and their inhibitors in bronchial lavage from patients with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med*, 159:487–494, 1999.
- [103] 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. *J Clin Invest*, 99:944–952, 1997.
- [104] Uhlig S. Mechanotransduction in the lung. Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: Stretching it too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 282:L892–L896, 2002.
- [105] Uhlig S, Frerichs I. Lungenprotektive Beatmung - Pathophysiologie und Diagnostik. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 43(6):438–445, 2008.
- [106] Uhlig S, Held HD, Boettcher S, Hamann L. Ventilation-induced mediator release is associated with activation of NF-kappaB and is blocked by steroids. *Am J Respir Crit Care Med*, 161:A212, 2000.
- [107] Uhlig S, Uhlig U. Molecular mechanisms of pro-inflammatory responses in overventilated lungs. *Recent Res Devel Resp Critical Care Med*, 1:49–58, 2001.

- [108] Vaneker M, Halbertsma FJ, van Egmond J, Netea MG, Dijkman HB, Snijdelaar DG, Joosen LA, van der Hoeven JG, Scheffer GJ. Mechanical ventilation in healthy mice induces reversible pulmonary and systemic cytokine elevation with preserved alveolar integrity. *Anesthesiology*, 107:419–426, 2007.
- [109] Verbrugge SJ, Lachmann B, Kesecioglu J. Lung protective ventilation strategies in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: from experimental findings to clinical application. *Clin Physiol Funct Imaging*, 27:67–90, 2007.
- [110] Vlahakis NE, Schroeder MA, Limper AH, Hubmayr RD. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. *Lung Cell Mol Physiol*, 21:L167–L173, 1999.
- [111] von Bethmann A, Brasch F, Nüsing R, Vogt K, Volk D, Müller KM, Wendel A, Uhlig S. Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med*, 157:263–272, 1998.
- [112] 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*, 110:556–565, 1974.
- [113] West JB. Blood flow to the lung and gas exchange. *Anesthesiology*, 41(2):124–138, 1974.
- [114] Wirtz HR, Dobbs LG. The effects of mechanical forces on lung functions. *Respir Physiol*, 119(1):1–17, 2000.
- [115] Wolthuis EK, Choi G, Dessing MC, Bresser P, Lutter R, Dzoljic M, van der Poll T, Vroom MB, Hollmann M, Schultz MJ. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury. *Anaesthesiology*, 108(1):46–54, 2008.
- [116] World Health Organization. Obesity and overweight. *Fact Sheet No. 311*, 2006.
- [117] Wrigge H, Pelosi P. Tidal volume in patients with normal lungs during general anesthesia. Lower the better? *Anesthesiology*, 114(5):1011–1013, 2011.
- [118] Wrigge H, Uhlig U, Baumgarten G, Menzenbach J, Zinserling J, Ernst M, Drömann D, Welz A, Uhlig S, Putensen C. Mechanical ventilation strategies and inflammatory

- responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med*, 31(10):1379–1387, 2005.
- [119] 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*, (98):775–781, 2004.
- [120] Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, Hoeft A, Putensen C. Effect of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology*, 93(6):1413–1417, 2000.
- [121] Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi R, Ranieri VM. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130(2):378–383, 2005.
- [122] Zwahr A (red. Leitung). *Brockhaus-Enzyklopädie (Medienkombination): in 30 Bänden*. 21., völlig neu bearbeitete Auflage, Band 7, S. 764. F.A. Brockhaus, Leipzig, Mannheim, 2006.

Anhang A

Das Druck-Volumen-Diagramm

Die statische Compliance von Lunge und Thorax in der Inspirationsphase wird traditionell als Druck-Volumen-Diagramm dargestellt (inspiratorische Ruhedehnungskurve, Relaxationskurve, siehe Abb. 1.1, rote Linie). An der Ruhedehnungskurve lassen sich einige der grundlegenden Mechanismen von Barotrauma, Volutrauma und Atelektotrauma illustrieren. Charakteristisch ist für die teilelektatische Lunge ein S-förmiger Kurvenverlauf, so dass die inspiratorische Kurve in 3 Abschnitte geteilt werden kann.

1. Flacher unterer Kurvenabschnitt:

Im flachen unteren Kurvenabschnitt, so die Hypothese, muss zunächst bei jeder Inspiration der Alveolaröffnungsdruck überwunden werden, um eine Volumenzunahme zu erreichen. Bei zu geringem endexpiratorischem Lungenvolumen, das bedeutet bei beatmeten Patienten in der Regel bei zu geringem Tidalvolumen, kommt es zu einem endexpiratorischen Verschluss der kleinen Atemwege (sog. „airway closure“) und zum Kollaps der nachgeschalteten Alveolarbezirke. Bei jeder Inspiration muss dann zunächst der sogenannte Alveolaröffnungsdruck aufgebracht werden, um diese kollabierten - also atelektatischen - Lungenbezirke wieder zu öffnen, das heißt es muss ein Recruitment erfolgen.

2. Mittlerer steiler (linearer) Kurvenabschnitt:

In diesem Abschnitt ist die Atemarbeit am geringsten, aus der maximalen Steigung ergibt sich die maximale statische Compliance. Diese ist abhängig vom Lungenvolumen und ist am größten im Bereich der normalen funktionellen Residualkapazität. Daraus ergibt sich für die klinische Praxis, dass die Beatmungsparameter so eingestellt werden sollten, dass sich endinspiratorisches und endexpiratorisches Lungenvolumen im Bereich des linearen

Teils der Druck-Volumen-Kurve befinden.

3. Flacher oberer Kurvenabschnitt:

Hier ist die maximale Dehnbarkeit der Alveolen erreicht und eine weitere Druckzunahme bewirkt keine nennenswerte Volumenzunahme mehr. Die Folge ist eine Überdehnung der Alveolarsepten mit Elastizitätsverlust und der Gefahr der strukturellen Schädigung: so entsteht das sogenannte Baro- oder Volutrauma. Durch Kompression der Kapillaren kommt es zusätzlich zu einer Abnahme der Perfusion überdehnter Lungenabschnitte.

Für die klinische Praxis, sofern eine Orientierung an der Druck-Volumen-Kurve erfolgen soll, ergibt sich, dass die Beatmungsparameter so eingestellt werden sollten, dass sich endinspiratorisches und endexpiratorisches Lungenvolumen im Bereich des linearen Teils der Druck-Volumen-Kurve befinden. Die Umschlagpunkte der Kurve nennt man oberen und unteren „inflection point“ (IP). Der untere IP liegt im Bereich des sog. „closing volume“ (Verschlussvolumen, CV), das ist das Lungenvolumen, bei dem es während der Expiration zum Verschluss der kleinen Atemwege kommt. Ein Verschluss der Bronchiolen tritt unter Beatmung vor allem in den abhängigen, dorso-basalen Lungenabschnitten auf, wo im Liegen schwerkraftbedingt der extraluminale Gewebedruck leicht den endobronchialen Atemwegsdruck übersteigt. Ein Problem in der klinischen Routine ist, dass sich die inflection points beim Patienten meist nur schwer identifizieren lassen, wodurch die klinische Anwendbarkeit der Ruhedehnungskurve sehr eingeschränkt wird. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass bei Einstellung eines PEEP knapp oberhalb des unteren IP in Kombination mit einem Atemzugvolumen, das noch nicht zu einer Überdehnung der Lunge führt - also unter Ausnutzung des linearen Abschnittes der Ruhedehnungskurve - die beatmungsinduzierte Lungenschädigung reduziert werden kann [70]. Die geringere Schädigung soll hier darauf basieren, dass Scherkräfte, die auftreten, wenn Alveolen wiederholt kollabieren und wieder eröffnet werden - das heißt die Atelectotraumata -, minimiert werden. Ausgehend vom Modell der Ruhedehnungskurve ist so die Theorie der „Best Compliance“ entwickelt worden.

Anhang B

Tabellen: Ergebnisse der übergewichtigen Patienten

| | Kontrollgr. | A (ZEEP) | B (PEEP) | Σ A+B | ges. |
|---|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| n | 7 | 4 | 6 | 10 | 17 |
| Alter (Jahre) | 35,5(\pm 7,1) | 41,8(\pm 11,6) | 48,3(\pm 16,3) | 45,7 (\pm 14,3) | 41,5 (\pm 12,7) |
| Body-Mass-Index (kg/m ²) | 27,9(\pm 3,3) | 28,7(\pm 2,1) | 27,6(\pm 2,3) | 28,0(\pm 2,1) | 28,0 (\pm 2,6) |
| ASA I/II | 5/2 | 4/0 | 4/2 | 8/2 | |
| Geschlecht w/m | 3/4 | 1/3 | 2/4 | 3/7 | |
| Leukozyten (10 ⁹ /l) | 6,48(\pm 1,6) | 5,48(\pm 0,6) | 5,90(\pm 0,9) | 5,73(\pm 0,8) | 6,04(\pm 1,2) |
| Körpertemperatur (°C) | — | 36,1(\pm 0,1) | 36,4(\pm 0,6) | 36,3(\pm 0,5) | 36,3 (\pm 0,5) |
| Beatmungszeit bis BAL (min) | — | 144(\pm 61) | 145(\pm 27) | 145 (\pm 41) | 85 (\pm 79) |

Tabelle B.1: **Basischarakteristika der übergewichtigen Patienten** Dargestellt sind bei Alter, Body-Mass-Index, Leukozyten, Körpertemperatur und Beatmungszeit bis zur BAL jeweils die Mittelwerte \pm Standardabweichung, für ASA-Einteilung und Geschlecht jeweils die Anzahl der Patienten. ASA = Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists. Leukozyten = präoperativer Leukozytenwert im peripheren Blut, Körpertemperatur = erster intraoperativ gemessener Wert.

| | Kontrollgruppe | A (ZEEP) | B (PEEP) | gesamt |
|---------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| n | 7 | 4 | 6 | 17 |
| eingesetztes Volumen (ml) | 117,14 ($\pm 7,56$) | 120 | 120 | 119 ($\pm 4,85$) |
| Recovery (ml) | 72,6($\pm 9,0$) | 72,8($\pm 14,3$) | 65($\pm 12,0$) | 70($\pm 11,3$) |
| Recovery (%) | 61,8($\pm 4,8$) | 60,6($\pm 11,9$) | 54,2($\pm 10,1$) | 58,8 ($\pm 8,9$) |
| Gesamtzellzahl (10^6) | 1,51 ($\pm 0,90$) | 2,58 ($\pm 1,05$) | 1,55 ($\pm 0,83$) | 1,78($\pm 0,97$) |
| Makrophagen (%) | 93,6($\pm 3,9$) | 93,6($\pm 4,3$) | 90,6($\pm 6,7$) | 92,5($\pm 5,0$) |
| Neutrophile (%) | 1,51($\pm 1,41$) | 0,80($\pm 0,45$) | 2,42($\pm 2,51$) | 1,66($\pm 1,78$) |
| Eosinophile (%) | 0,31($\pm 0,46$) | 0,15($\pm 0,10$) | 0,10($\pm 0,17$) | 0,200($\pm 0,31$) |
| Basophile (%) | 0,00($\pm 0,00$) | 0,00($\pm 0,00$) | 0,03($\pm 0,08$) | 0,012($\pm 0,049$) |
| Lymphozyten (%) | 4,49($\pm 3,32$) | 5,50($\pm 4,31$) | 7,53($\pm 5,58$) | 5,80($\pm 4,39$) |
| Mikrobiol. Befund | neg. | neg. | neg. | neg. |

Tabelle B.2: BAL-Daten der übergewichtigen Patienten

| | A (ZEEP) | | A (ZEEP) | | B (PEEP) | | B (PEEP) | | $\Sigma A + B$ | |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------|----|----------------|----|
| | T1 | T2 | T1 | T2 | T1 | T2 | T1 | T2 | T1 | T2 |
| PIP (cmH ₂ O) | 16,25 ($\pm 1,5$) | 16,33 ($\pm 1,53$) | 21,83 ($\pm 3,43$) | 23,20 ($\pm 1,10$) | 19,60 ($\pm 3,95$) | 20,63 ($\pm 3,74$) | | | | |
| Paw _{mean} (cmH ₂ O) | 13,50 ($\pm 1,73$) | 14,33 ($\pm 2,31$) | 16,83 ($\pm 6,62$) | 19,60 ($\pm 1,67$) | 15,50 ($\pm 5,32$) | 17,63 ($\pm 3,25$) | | | | |
| PEEP (cmH ₂ O) | 0,75 ($\pm 0,5$) | 1,33 ($\pm 0,58$) | 10,17 ($\pm 1,33$) | 9,80 ($\pm 0,84$) | 6,40 ($\pm 4,97$) | 6,63 ($\pm 4,44$) | | | | |
| AF (/min) | 10,33 ($\pm 1,53$) | 8,67 ($\pm 2,31$) | 10,17 ($\pm 2,23$) | 10,20 ($\pm 0,84$) | 10,22 ($\pm 1,92$) | 9,63 ($\pm 4,60$) | | | | |
| V _T (ml) | 627 ($\pm 77,34$) | 635,67 ($\pm 75,66$) | 585,50 ($\pm 56,24$) | 557,40 ($\pm 88,20$) | 602,10 ($\pm 64,89$) | 586,75 ($\pm 87,87$) | | | | |
| MV (l) | 6,38 ($\pm 0,76$) | 5,50 ($\pm 1,97$) | 5,80 ($\pm 1,22$) | 5,64 ($\pm 1,00$) | 6,03 ($\pm 1,05$) | 5,59 ($\pm 1,30$) | | | | |
| C _{dyn} (ml/cmH ₂ O) | 49,75 ($\pm 7,46$) | 50,00 ($\pm 9,85$) | 59,33 ($\pm 10,95$) | 55,60 ($\pm 8,96$) | 55,50 ($\pm 10,47$) | 53,50 ($\pm 9,06$) | | | | |
| e _t CO ₂ (mmHg) | 32,75 ($\pm 3,59$) | 32,67 ($\pm 1,53$) | 35,33 ($\pm 5,85$) | 32,60 ($\pm 1,82$) | 34,30 ($\pm 5,01$) | 32,63 ($\pm 1,60$) | | | | |
| arterieller pH | 7,44 ($\pm 0,04$) | 7,43 ($\pm 0,04$) | 7,42 ($\pm 0,33$) | 7,40 ($\pm 0,03$) | 7,43 ($\pm 0,04$) | 7,41 ($\pm 0,03$) | | | | |
| PaO ₂ (mmHg) | 153,38 ($\pm 43,86$) | 224,8 ($\pm 59,14$) | 228,02 ($\pm 44,23$) | 226,13 ($\pm 27,21$) | 198,16 ($\pm 59,69$) | 225,6 ($\pm 39,72$) | | | | |
| PaCO ₂ (mmHg) | 34,98 ($\pm 5,61$) | 34,43 ($\pm 4,88$) | 39,13 ($\pm 2,35$) | 40,18 ($\pm 2,28$) | 37,47 ($\pm 4,26$) | 37,62 ($\pm 4,55$) | | | | |
| AaDO ₂ (mmHg) | 88,67 ($\pm 56,00$) | 159,41 ($\pm 38,83$) | 86,32 ($\pm 22,79$) | 90,03 ($\pm 37,33$) | 87,36 ($\pm 37,91$) | 111,50 ($\pm 56,45$) | | | | |
| MAP (mmHg) | 70,00 ($\pm 16,15$) | 90,33 ($\pm 16,86$) | 84,00 ($\pm 8,15$) | 73,83 ($\pm 14,77$) | 78,40 ($\pm 13,27$) | 79,33 ($\pm 16,60$) | | | | |
| Herzfrequenz (/min) | 54,5 ($\pm 2,89$) | 55,33 ($\pm 6,11$) | 71,67 ($\pm 18,80$) | 54,41 ($\pm 28,02$) | 64,80 ($\pm 16,66$) | 54,72 ($\pm 22,37$) | | | | |
| Körpertemp. (°C) | 36,1 ($\pm 0,14$) | 36,00 ($\pm 0,42$) | 36,4 ($\pm 0,61$) | 36,40 ($\pm 0,48$) | 36,28 ($\pm 0,47$) | 36,27 ($\pm 0,46$) | | | | |

Tabelle B.3: **Beatmungs- und Kreislaufparameter der übergewichtigen Patienten** Legende: T1 = 10 min nach Intubation; T2 = vor BAL; PIP = peak inspiratory pressure = inspirator. Spitzendruck; Paw mean = mittlerer Atemwegsdruck; PEEP = positive end-expiratory pressure; AF = Atemfrequenz (/min); MV = Atemminutenvolumen; C_{dyn} = dynamische Compliance; e_tCO₂ = end-tidaler Kohlendioxidpartialdruck, PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO₂ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck; AaDO₂ = alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz; MAP = mean arterial pressure = mittlerer arterieller Druck.

| n | Studiengruppe (Σ A+B) 10 | Kontrollgruppe 7 |
|---------------|-------------------------------------|---------------------|
| IL-4 | 3,34 (\pm 2,0) | 0,06 (\pm 0,2) |
| IFN- γ | 3,85(\pm 2,2) | 0,10 (\pm 0,3) |
| IL-6 | 11,40 (\pm 5,9) | 1,32 (\pm 2,2) |
| IL-8 | 15,41 (\pm 40,5) | 2,57 (\pm 1,4) |
| MCP-1 | 26,43 (\pm 17,1) | 5,78 (\pm 4,3) |
| MIP-1 β | 12,42 (\pm 8,8) | 5,60 (\pm 0,9) |
| G-CSF | 15,27 (\pm 9,6) | 14,62 (\pm 11,3) |
| GM-CSF | 350,85 (\pm 238,3) | 0,00 (\pm 0,0) |
| IL-2 | 1,14 (\pm 0,6) | 0,01 (\pm 0,0) |
| IL-10 | 0,09 (\pm 0,1) | 0,00 (\pm 0,0) |
| TNF- α | 0,38 (\pm 0,4) | 0,00 (\pm 0,0) |
| IL-1 β | 0,25(\pm 0,1) | 0,02 (\pm 0,1) |
| IL-5 | 0,62(\pm 0,3) | 0,00 (\pm 0,0) |
| IL-7 | 1,12 (\pm 0,6) | 0,00 (\pm 0,0) |
| IL-12 | 1,01(\pm 0,6) | 0,00 (\pm 0,0) |
| IL-13 | 1,08 (\pm 0,7) | 0,16 (\pm 0,2) |
| IL-17 | 1,62 (\pm 0,9) | 0,00 (\pm 0,0) |

Tabelle B.4: Messwerte der Zytokine in der BAL der übergewichtigen Pat. (BMI >25 kg/m²). Alle Werte in pg/ml, dargestellt als Mittelwert \pm SD.

Anhang C

Tabellen: Ergebnisse der Patienten mit langer Beatmungsdauer (> 180 min)

| | A (ZEEP) | B (PEEP) | Σ A+B/gesamt |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|
| n | 3 | 3 | 6 |
| Alter (Jahre) | 34,4 (\pm 13,0) | 33,7 (\pm 12,3) | 34,0 (\pm 11,3) |
| Body-Mass-Index (kg/m ²) | 26,1(\pm 4,1) | 23,6(\pm 4,2) | 24,9(\pm 3,9) |
| ASA I/II | | | 3/3 |
| Geschlecht w/m | | | 2/4 |
| Leukozyten (10 ⁹ /l) | 5,33(\pm 0,47) | 5,67(\pm 0,17) | 5,50(\pm 0,36) |
| Körpertemperatur (°C) | 35,9(\pm 0,2) | 36,9 (\pm 1,2) | 36,3(\pm 0,8) |
| Beatmungszeit bis BAL (min) | 270,7(\pm 44,1) | 224,0(\pm 38,6) | 247,3 (\pm 45,0) |

Tabelle C.1: **Basischarakteristika der Patienten mit Beatmungszeiten von >180 min.** Dargestellt sind bei Alter, Body-Mass-Index, Leukozyten, Körpertemperatur und Beatmungszeit bis zur BAL jeweils die Mittelwerte \pm Standardabweichung, für ASA-Einteilung und Geschlecht jeweils die Anzahl der Patienten. ASA = Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists. Leukozyten = präoperativer Leukozytenwert im peripheren Blut, Körpertemperatur = erster intraoperativ gemessener Wert.

| | Kontrollgruppe | Beatmung > 180 min |
|---------------|----------------------|------------------------|
| n | 15 | 6 |
| GM-CSF | 0,00 ($\pm 0,00$) | 467,09 ($\pm 185,9$) |
| IL-6 | 1,25 ($\pm 1,98$) | 10,54 ($\pm 5,73$) |
| MCP-1 | 6,56 ($\pm 3,36$) | 22,94 ($\pm 7,00$) |
| IL-2 | 0,00 ($\pm 0,015$) | 1,38 ($\pm 0,20$) |
| IL-10 | 0,00 ($\pm 0,00$) | 0,12 ($\pm 0,04$) |
| TNF- α | 0,00 ($\pm 0,00$) | 0,37 ($\pm 0,21$) |
| IL-5 | 0,00 ($\pm 0,00$) | 0,91 ($\pm 0,24$) |
| IL-17 | 0,00 ($\pm 0,00$) | 2,22 ($\pm 0,25$) |
| IFN- γ | 0,12 ($\pm 0,26$) | 4,44 ($\pm 0,71$) |
| IL-1 β | 0,01 ($\pm 0,04$) | 0,30 ($\pm 0,10$) |
| IL-7 | 0,03 ($\pm 0,10$) | 1,27 ($\pm 0,20$) |
| IL-12 | 0,02 ($\pm 0,06$) | 1,21 ($\pm 0,202$) |
| IL-13 | 0,27 ($\pm 0,49$) | 1,13 ($\pm 0,31$) |
| IL-4 | 0,06 ($\pm 0,16$) | 4,62 ($\pm 1,17$) |

Tabelle C.2: **Zyto- und Chemokinkonzentrationen in pg/ml in der BALF bei den Patienten, die >180 min beatmet wurden.** Dargestellt sind Mittelwert \pm SD.

| | Kontrollgruppe | Beatmung >180 min |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| n | 15 | 6 |
| Zellzahl (10^6) | 1,77 ($\pm 1,05$) | 1,83 ($\pm 0,99$) |
| Neutrophile (%) | 1,82 ($\pm 1,66$) | 1,50 ($\pm 1,79$) |
| Eosinophile (%) | 0,50 ($\pm 0,61$) | 0,20 ($\pm 0,31$) |
| Basophile (%) | 0,02 ($\pm 0,08$) | 0,03 ($\pm 0,08$) |
| Makrophagen (%) | 92,21 ($\pm 5,61$) | 95,08 ($\pm 3,92$) |
| Lymphozyten (%) | 4,93 ($\pm 3,81$) | 3,40 ($\pm 2,17$) |

Tabelle C.3: **Zellzahl und Zelldifferenzierung in der BAL bei der Kontrollgruppe und den >180 min beatmeten Patienten.** Dargestellt sind bei der Zellzahl die Mittelwerte \pm SD und für die übrigen Angaben die prozentualen Anteile der jeweiligen Zellart in der Differenzierung.

Anhang D

Erklärung

Die vorliegende Inauguraldissertation wurde in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, unter der Anleitung von PD Dr. Torsten Meier durchgeführt.

Ich habe die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt. Ich habe keine anderen als die in der Arbeit genannten personellen, technischen und sachlichen Hilfen und Hilfsmittel verwendet. Ich habe lediglich die angegebenen Quellen verwendet. Wörtlich oder inhaltlich aus den benutzten Quellen entnommene Zitate habe ich als solche kenntlich gemacht. Die durchgeführten und in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen wurden durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck mit Schreiben vom 20. Februar 2002 (Aktenzeichen 01-130) genehmigt.

Ich versichere, dass ich nicht vorher oder gleichzeitig anderorts einen Zulassungsantrag gestellt oder die Dissertation vorgelegt habe. Ich habe mich zuvor keinem anderen Promotionsverfahren unterzogen.

Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. P. Schmucker für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchführen zu können.

Herrn PD Dr. med. T. Meier möchte ich für die Überlassung des Themas ebenso herzlich danken wie für die gute Betreuung über einen so langen Zeitraum.

Den ärztlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin möchte ich für ihre Unterstützung durch Anwendung des Studienprotokolls im Rahmen von Narkosen danken. Ebenso gilt mein Dank dem Anästhesiepflegepersonal für die Hilfe bei der Durchführung der Narkosen im Rahmen des Studienprotokolls. Den Medizinisch-technischen Assistentinnen der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin danke ich für die Unterstützung bei der Einrichtung und Inbetriebnahme des Labors und die Einweisung in die vorhandenen Geräte sowie die Unterstützung bei der Kryokonservierung der gewonnenen Proben. Den Mitarbeiterinnen im Labor der Klinik für Pulmonologie danke ich für die Hilfe bei der Erstellung der Zytospinpräparate. Ein großer Dank geht an Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. M. Hüppe für die Einweisung in die Benutzung von SPSS und die Erklärungen zur Statistik sowie die Durchführung der Randomisierung. Frau Prof. Dr. med. C. Stamme und ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern im Forschungszentrum Borstel danke ich herzlich für die Bestimmung der Zytokinwerte in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit. Für die Erlaubnis, Patientinnen und Patienten ihrer Klinik untersuchen zu dürfen, danke ich Frau Prof. Dr. med. B. Wollenberg. Den Patientinnen und Patienten danke ich für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie.

Danken möchte ich auch meinen Eltern und Freunden, die durch stete Motivation zur letzten Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben. Für die Begleitung der Arbeit und die ausdauernde Unterstützung möchte ich ganz besonders meinem Mann Nils danken.

Lebenslauf (Internetfassung)



Persönliche Angaben

Hilke Papenberg geb. Rose

Studium

Ab Wintersemester 1998/99
Dezember 2004

Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck
Drittes Staatsexamen und Approbation

Dissertation

Ab 10/2000
01/2002 bis 11/2003

Vorbereitende Arbeiten für die vorliegende Promotionsarbeit
Einschluss von Patienten in die Studie, Datenerhebung und Pro-
bengewinnung

Berufstätigkeit

08/2011

Facharztprüfung zur Fachärztin für Allgemeine Chirurgie

Publikationen

Grossherr M, Hengstenberg A, Papenberg H, Dibbelt L, Wollen-
berg B, Schmucker P, Gehring H, Meier T.

Propofol in bronchoalveolar lavage during anaesthesia.

Clin Chim Acta, 14(412(1-2)):190-193, 2011.

Meier T, Lange A, Papenberg H, Ziemann M, Fentrop C, Uhlig
U, Schmucker P, Uhlig S, Stamme C.

Pulmonary cytokine responses during mechanical ventilation of
noninjured lungs with and without end-expiratory pressure.

Anesthesia Analgesia, 107(4): 1265-1275, 2008.

Lübeck, 22. Januar 2013