

Dieser Artikel wurde bereitgestellt von Verlag Beleke KG Essen

Künstliche Beatmung verursacht Biotrauma: Borsteler Forscher entwickeln

Lösungsansatz

Lungenentzündung ohne bakterielle Infektion möglich

von Uwe Groenewold

aus „FOCUS MUL“

Aus dem Forschungszentrum Borstel (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. E. Th. Rietschel)

Etwa die Hälfte aller Patienten, die auf einer Intensivstation liegen, muss künstlich beatmet werden; ein großer Teil davon auf Grund eines akuten Lungenversagens. Wer - z. B. nach einem schweren Verkehrsunfall oder infolge eines septischen Schocks - nicht mehr selbständig atmen kann, erhält den lebensnotwendigen Sauerstoff künstlich zugeführt. Die Gefahr, dass die künstliche Beatmung nicht unproblematisch ist und selbst für das Entstehen einer Lungenentzündung verantwortlich sein kann, wurde lange Zeit unterschätzt. Wie die bedrohlichen Nebenwirkungen vermieden werden können und welche Schritte zu einer optimalen Beatmungsstrategie geeignet sind, untersuchen derzeit Wissenschaftler des Forschungszentrums Borstel (FZB). Ihre Arbeiten zum so genannten Biotrauma haben bereits für Furore gesorgt: In einer großen amerikanischen Studie wurden in Borstel entdeckte Parameter klinisch belegt, und eine wissenschaftliche Veröffentlichung zum Thema im renommierten „American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine“ wurde von deren Herausgebern besonders gewürdigt.

Um die Versorgung des Organismus mit sauerstoffreichem Blut zu gewährleisten, ist bei Patienten mit akutem Lungenversagen (auch: ARDS, international für acute respiratory distress syndrome) eine künstliche Beatmung notwendig. Weil sich die Lungenbläschen nicht mehr ausreichend entfalten, muss der Sauerstoff mit Druck von außen zugeführt werden. Dass dieser Druck das empfindliche Lungengewebe

schädigen kann, ist erst vor etwa 15 Jahren ins Blickfeld der Forschung gerückt. Bis dahin, erläutert PD Dr. Stefan Uhlig, Leiter der Laborgruppe Lungenpharmakologie in Borstel, stand die Frage im Vordergrund, wie viel Luft in den Körper gepresst werden muss, um eine ausreichend hohe Menge an im Blut gelösten Sauerstoff (Sauerstoffpartialdruck) zu erreichen. Der Beatmungsdruck, der hierfür notwendig ist, wird in „cm Wassersäule“ gemessen und lag mit 70 bis 80 cm häufig um das sieben- bis achtfache über der normalen Atmung, die etwa 10 cm Wassersäule entspricht. Uhlig: „Ein solch hoher Druck führt zu einer mechanischen Schädigung des Gewebes; die Lunge wird praktisch zerrissen.“

Als dies bekannt wurde, hat man den Beatmungsdruck bis auf 35 cm Wassersäule gesenkt. Dieser Wert ist auf vielen Intensivstationen heute noch Standard. Niedriger wollte man bis vor kurzem nicht gehen, weil die Ärzte in Sorge waren, dass mit sinkendem Druck der Sauerstoffgehalt dramatisch abfällt und der schwer kranke Patient nicht ausreichend versorgt wird. Gleichzeitig befürchtete man einen sprunghaften Anstieg des CO₂ - Gehaltes im Blut, weil nur so viel verbrauchte Luft abgeatmet werden kann wie frischer Sauerstoff zugeführt wird. Ein extremer Anstieg der CO₂ - Konzentration jedoch kann zur Beeinträchtigung zentraler Hirnfunktionen führen.

Mit der Drosselung des Beatmungsdrucks war zwar die Gefahr gebannt, dass die Lunge mechanisch zerstört wird. Doch die Zahl der Lungenentzündungen - mit oft tödlichem Verlauf - ging bei den Patienten, die in Folge eines akuten Lungenversagens künstlich beatmet werden mussten, nicht zurück. Hier setzten die Forschungsarbeiten der Borsteler Gruppe vor einigen Jahren ein. Ihre Hypothese, dass bei ARDS - Patienten auch die Beatmung für das Entstehen einer Lungenentzündung verantwortlich sein kann, ist heute zwar noch nicht abschließend bewiesen. Doch gibt es zu den bahnbrechenden, international stark beachteten Borsteler Forschungen keine widersprüchlichen Daten.

Ausgangspunkt ihrer Untersuchungen war die Feststellung, dass eine bakteriell verursachte Lungenentzündung bei ARDS - Patienten in aller Regel von einer Überreaktion des Immunsystems ausgelöst wird. Die Entzündungszellen (Granulozyten), die in der Lunge angesiedelte Bakterien angreifen sollen, können sich auch gegen körpereigenes Gewebe richten und es zerstören. In Borstel wurde nun herausgefunden, dass das Immunsystem genauso überschießend auf bestimmte Beatmungsformen reagiert wie auf die bakterielle Bedrohung. Für die Entzündung ist also nicht immer eine Besiedlung der Lunge mit Bakterien notwendig.

Eine Reizung des Immunsystems durch eine Überdehnung des Lungengewebes kann den gleichen Effekt haben. Dieser Vorgang, dass künstliche Beatmung zur Überaktivierung des Immunsystems führt, wird als Biotrauma bezeichnet.

Die entscheidenden Bestätigungen für ihre Theorien hat das Team um Stefan Uhlig an einem Tiermodell, einer isolierten Mäuselunge, gewonnen. „Wir haben die Lunge mit dem zweieinhalbfachen des normalen Volumens beatmet und die Reaktionen abgewartet. Das Immunsystem hat anschließend entzündungsfördernde Mediatoren wie Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin 6 (IL-6), Chemokine und Zytokine produziert. Von diesen für die Zellkommunikation wichtigen Botenstoffen wissen wir, dass sie Entzündungsreaktionen auslösen, die letztendlich auch zum Organversagen führen können“, erklärt Uhlig das Vorgehen. Wurde das Beatmungsvolumen im Mausmodell hingegen reduziert, sank auch die Menge der entzündungsfördernden Mediatoren.

Welche Bedeutung dieses neue, im Tierversuch gewonnene Wissen für den klinischen Alltag hat, ergab jetzt eine große, multizentrische Studie aus den USA, in die mehr als 800 Patienten eingeschlossen wurden. Eine Gruppe der Patienten wurde nach den bekannten Kriterien konventionell mit 12 ml/kg Körpergewicht beatmet, bei der anderen Gruppe wurde das Atemzugvolumen um die Hälfte reduziert. Dies führte zwar kurzfristig zu einer schlechteren Sauerstoff Versorgung des Patienten, doch lag die Sterblichkeit mit 30 Prozent um zehn Prozentpunkte niedriger als bei der konventionell beatmeten Patientengruppe. Damit wurde erstmals überhaupt ein signifikanter Therapieeffekt bei ARDS erzielt. Besonders bedeutsam war die Tatsache, dass eine Korrelation zwischen niedrigerem Beatmungsdruck, geringerer Zytokinkonzentration und sinkender Sterblichkeit belegt werden konnte. Die im letzten Jahr veröffentlichte Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, weil es ethisch nicht mehr vertretbar war, Patienten konventionell zu beatmen.

Die Borsteler Forscher gehen jetzt einen Schritt weiter. Weil bei vielen schwer kranken Patienten die Sauerstoffzufuhr mit niedrigem Beatmungsdruck nicht ausreicht, sind sie auf der Suche nach einem Medikament, das die Freisetzung gefährlicher Entzündungsmediatoren auch bei höherem Beatmungsdruck verhindert. Möglich ist dies schon heute mit sehr potenten Entzündungshemmern (Steroide). Diese haben jedoch den entscheidenden Nachteil, dass sie das gesamte Immunsystem des Patienten unterdrücken und dieser einer möglichen bakteriellen Infektion wehrlos ausgeliefert ist. Steroide werden deshalb allenfalls in sehr niedriger

Dosierung eingesetzt.

In Borstel wurde nun eine Substanz gefunden, mit der die Zytokinfreisetzung gehemmt wird, ohne die Immunabwehr zu beeinträchtigen. Diese Substanz, die die Bezeichnung LY 294002 trägt, verhindert einerseits, dass in Folge der künstlichen Beatmung Entzündungszellen überaktiviert werden. Andererseits kann das Immunsystem nach wie vor auf Bakterien reagieren und diese unschädlich machen. „An unserem Mausmodell konnten wir die Wirksamkeit dieser Substanz belegen. Das hat jedoch nur begrenzte Aussagekraft für die Entwicklung eines entsprechenden Medikaments. Denn oft ist es so, dass ein im Tierversuch wirksames Mittel für den Menschen nicht verträglich ist“, warnt Stefan Uhlig vor überzogenen Erwartungen. Dennoch ist er zuversichtlich, mit seinem Team auf dem richtigen Weg zu sein. Schon heute werden an der Klinik für Anästhesiologie der Universität zu Lübeck Beatmungsstrategien in klinischen Studien erprobt, die maßgeblich von den Borsteler Forschern gestaltet wurden.

Uwe Groenewold