

# VU Research Portal

## Sepsis, mechanical ventilation and the heart

Smeding, L.

2012

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Smeding, L. (2012). *Sepsis, mechanical ventilation and the heart*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

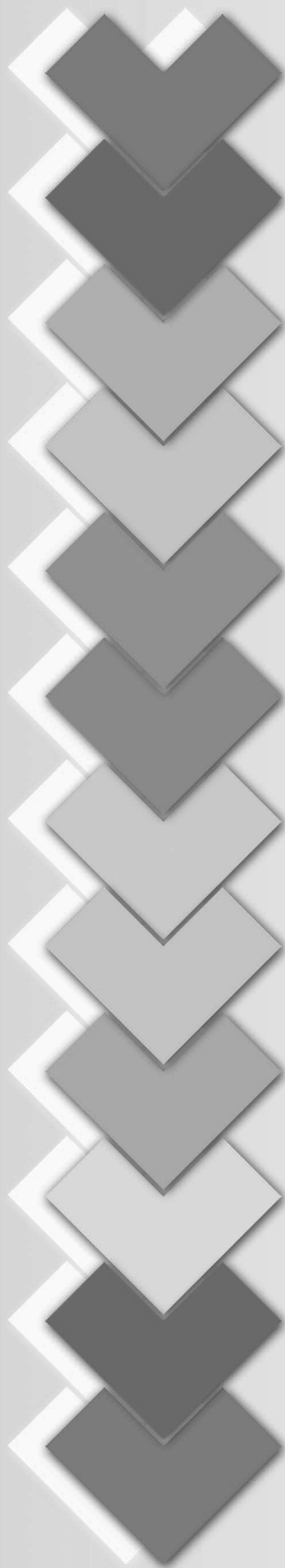
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# 9.

**Nederlandse samenvatting en discussie**



In dit proefschrift is het onderzoek beschreven naar de hartfunctie tijdens sepsis en de invloed van beademing op het hart als de werking van het hart al verminderd is als gevolg van sepsis.

Patiënten worden op de intensive care (IC) opgenomen voor vele levensbedreigende verschillende aandoeningen. Uit onderzoek blijkt dat 30% van de patiënten op de IC lijdt aan een ernstige vorm van sepsis, ook wel bloedvergiftiging genoemd. Tijdens ernstige sepsis werken het hart en de longen minder goed. Doordat de longen minder goed werken is vaak kunstmatige beademing nodig. Hoewel beademing in dat geval van levensbelang is, kan kunstmatige beademing in sommige gevallen de hartfunctie (verder) verminderen.

## Sepsis

Als er in het lichaam een infectie plaatsvindt, komen stoffen vrij die 'ontstekingsmediatoren' worden genoemd. Deze ontstekingsmediatoren zorgen er voor dat het afweersysteem van ons lichaam wordt geactiveerd. Op deze manier zorgt het lichaam ervoor dat er een ontsteking ontstaat zodat de infectie opgeruimd kan worden. Meestal is een ontsteking plaatselijk en blijven de ontstekingsmediatoren op de plaats van de infectie. Soms echter loopt de ontstekingsreactie uit de hand en zijn er ontstekingsmediatoren door het hele lichaam te vinden. In dat geval zullen in het hele lichaam meer ontstekingsreacties plaatsvinden, die niet meer bijdragen aan de bestrijding van de infectie maar juist ongewenste effecten kunnen hebben.

Als het hele lichaam reageert op een infectie noemen we dat sepsis. Kenmerken van sepsis zijn koorts of juist onderkoeling, een verhoogde hartslag, een versnelde ademhaling en een verhoogde hoeveelheid witte bloedcellen. Als tijdens sepsis organen minder goed functioneren spreken we van ernstige sepsis. Het hart en de longen zijn organen die het vaakst zijn aangetast tijdens ernstige sepsis.

### *Sepsis en het hart*

Tijdens ernstige sepsis kunnen de ontstekingsmediatoren moleculaire veranderingen in het hart veroorzaken. Deze veranderingen kunnen leiden tot veranderingen in de calciumconcentratie in de hartspiercel en in calciumgevoeligheid van de cel. Calcium regelt de samentrekking van de hartspiercel. Als de eiwitten die voor de samentrekking zorgen minder gevoelig worden voor calcium of als de calciumconcentratie in de cel verandert kan deze cel minder goed samentrekken en ontspannen. Daarnaast kan er een lokaal tekort aan zuurstof ontstaan. Dit wordt hypoxie genoemd. Ook kunnen de ontstekingsmediatoren de werking van mitochondriën verminderen. Mitochondriën

zijn kleine onderdelen van een cel die de energie voor die cel maken. De energie die door de mitochondriën gemaakt wordt, is nodig voor de juiste werking van de hartspier. Tenslotte kan er, door de moleculaire veranderingen of de gevolgen daarvan celdood optreden. Al deze door de ontstekingsmediatoren veroorzaakte veranderingen kunnen leiden tot het minder goed functioneren van het hart. Het hart kan dan minder krachtig samentrekken en daardoor minder bloed rondpompen.

## **Kunstmatige beademing**

Naast de verminderde hartfunctie functioneren bij de helft van de patiënten met ernstige sepsis de longen minder goed. In dat geval moet een patiënt kunstmatig beademd worden. De kunstmatige beademing zorgt ervoor dat het lichaam voldoende zuurstof krijgt. Ondanks dat beademing levensreddend is, kan dit soms ook schadelijke effecten hebben. Als de druk in de longen te hoog wordt, als er bijvoorbeeld teveel lucht in de longen geblazen wordt, kunnen de longblaasjes stuk gaan en ontstaat er longschade. Vroeger werd standaard met vrij hoge drukken en veel lucht beademd, waardoor er vaak longschade ontstond. Door veel onderzoek zijn er tegenwoordig manieren gevonden waarop longschade tijdens beademing zoveel mogelijk voorkomen wordt.

Beademing is tegenwoordig dus minder schadelijk dan voorheen, maar helaas is het soms nog steeds nodig om met meer druk of lucht te beademen om voldoende zuurstof in de longen te krijgen. De longschade die hierdoor kan ontstaan wordt VILI genoemd. Dit is de afkorting van de Engelse benaming: "ventilator-induced lung injury". Het blijkt dat bij veel patiënten die beademd worden, met of zonder sepsis, ook andere organen dan de longen minder goed gaan werken. Dit zou kunnen komen doordat tijdens VILI er een ontstekingsreactie ontstaat waarbij ontstekingsmediatoren worden gemaakt. Deze ontstekingsmediatoren kunnen vanuit de longen in het bloed komen. Via het bloed kunnen deze bij andere organen komen en zo moleculaire veranderingen in deze organen veroorzaken. Dit kan leiden tot schade en het minder goed functioneren van deze organen.

## **Doel van het onderzoek**

Over de effecten van VILI op het hart en de hartfunctie is nog niet veel bekend, maar VILI kan dus mogelijk de hartfunctie verminderen. Dit effect van VILI komt dan dus bovenop het effect van sepsis en kan zo de hartfunctie nog verder verslechteren. Doordat de ontstekingsreactie tijdens VILI heel erg lijkt op die tijdens sepsis, zou het kunnen dat dezelfde moleculaire veranderingen die bij sepsis de

verminderde hartfunctie veroorzaken, ook een rol spelen bij de verminderde hartfunctie tijdens beademing. In dit proefschrift kijken we daarom eerst naar de verminderde hartfunctie tijdens sepsis, zonder beademing. Daarna onderzoeken we wat er met de hartfunctie gebeurt als er sprake is van zowel sepsis als VILI.

## Veranderingen in het hartweefsel tijdens sepsis

Veel onderzoek naar de verminderde hartfunctie tijdens sepsis richt zich op de moleculaire veranderingen in het hart tijdens sepsis, zoals de verminderde functie van mitochondriën (de energiefabrieken van de cel) en de veranderde calciumconcentratie en gevoeligheid. Uit autopsies blijkt dat er ook veranderingen plaatsvinden in de structuur van het hartweefsel. Wij hebben in bestaande studies gezocht naar deze veranderingen en in **hoofdstuk 2** hier een samenvatting en opsomming van gemaakt. Hierbij is gekeken naar klinische studies, waarin de situatie bij mensen is bestudeerd, en experimentele studies, waarbij in dieren sepsis is gecreëerd.

Tijdens sepsis verandert de doorlaatbaarheid van een vat. Normaal is een vaatwand goed gesloten en kunnen er alleen heel kleine moleculen doorheen, zodat de hartspiercellen bijvoorbeeld zuurstof op kunnen nemen. Tijdens een ontsteking, en dus ook tijdens sepsis, kan de wand van een vat een aantal veranderingen ondergaan zodat deze een klein beetje open komt te staan. Op deze manier kunnen ontstekingscellen het bloedvat verlaten. In zowel klinische als experimentele studies zijn ontstekingscellen in het hart, buiten de vaten, gevonden (tabel 1, hoofdstuk 2). Deze cellen zijn vanuit het bloedvat het hart ingegaan en zitten tussen de hartspiercellen. Als de vaatwand open staat, kan er ook vocht uit het bloedvat lekken en zo kan er een vochtophoping tussen de cellen ontstaan. Zo'n vochtophoping heet oedeem, en ook dit is gevonden in experimentele studies (tabel 1, hoofdstuk 2). Als er iets, zoals oedeem of ontstekingscellen tussen de hartspiercellen zit, kan het hart minder goed samentrekken, wat leidt tot een verminderde hartfunctie.

Ook worden er vaak beschadigde of minder mitochondriën gezien in zowel klinische als experimentele studies (tabel 2, hoofdstuk 2). Als de mitochondriën beschadigd zijn, kunnen zij minder goed of geen energie meer maken voor de cel. Als er beschadigde mitochondriën werden gevonden, ging dit dan ook vaak samen met verminderde functie van de mitochondriën en een verminderde functie van het hart. Tot slot werd er in de experimentele studies vaak celdood in het hart gevonden. Ook dit ging gepaard met een verminderde hartfunctie (tabel 3, hoofdstuk 2). In de klinische studies werd celdood in sommige studies wel maar in andere studies niet gevonden. Celdood kan onder

andere plaatsvinden als de mitochondriën beschadigd zijn. Schade aan de mitochondriën kan dus een mindere werking van het hart veroorzaken, enerzijds doordat er minder energie is voor de cellen en anderzijds doordat de cellen dood kunnen gaan.

## De rol van mitochondriën in verminderde hartfunctie tijdens sepsis

Omdat de mitochondriën zeer belangrijk lijken in de hartfunctie tijdens sepsis hebben we in hoofdstuk 3 en 4 de rol van de mitochondriën nader bekeken. In **hoofdstuk 3** hebben we in dieren sepsis gecreëerd, door delen van bacteriën in de buikholte te injecteren. Zo konden we kort na het ontstaan van sepsis de mitochondriën bestuderen. We keken daarbij naar de functie, het aantal en eventuele schade aan mitochondriën en vonden dat 2-4 uur na het creëren van sepsis geen van deze factoren veranderd waren, terwijl de hartfunctie wel al verminderd was. Wij stelden wel moleculaire veranderingen in de vaatwanden van het hart vast. Hierdoor zou er vocht uit de vaten kunnen lekken en kan oedeem ontstaan. Ook constateerden we een andere moleculaire verandering in het hart, namelijk een verhoogde aanmaak van TNF- $\alpha$ , een belangrijke ontstekingsmediator.

In **hoofdstuk 4** hebben we op een andere manier sepsis gecreëerd waarbij we pas later, 48 uur na de start van het experiment, metingen gedaan hebben. We hebben dieren met sepsis behandeld met resveratrol, een medicijn dat mitochondriële schade kan voorkomen. In de dieren die niet met resveratrol behandeld waren, was er enorme schade aan de mitochondriën was en de hartfunctie was erg slecht. Bij de dieren die wel met resveratrol behandeld waren, waren de mitochondriën veel minder beschadigd. Zoals verwacht was in deze dieren de hartfunctie veel beter. We constateerden dat resveratrol mogelijk ook de ontstekingsreactie van sepsis verminderde. Dit kan bijgedragen hebben aan de verminderde schade aan de mitochondriën en de betere hartfunctie.

Uit deze hoofdstukken kan geconcludeerd worden dat mitochondriën waarschijnlijk minder belangrijk zijn voor het ontstaan van verminderde hartfunctie tijdens sepsis, maar dat deze later in het verloop van sepsis wel belangrijk worden. In hoofdstuk 3 vonden we dat de aanmaak van TNF- $\alpha$ , een ontstekingsmediator, in het hart verhoogd was. Dit TNF- $\alpha$  kan op vele manieren de hartfunctie verminderen, onder andere door de calciumconcentratie en calciumgevoeligheid van de hartspiercel te veranderen. In hoofdstuk 7 (wat later uitgebreider besproken zal worden) zien we dat de calciumgevoeligheid in het hart veranderd is. Het is dus goed mogelijk dat de veranderde calciumgevoeligheid door TNF- $\alpha$  een rol speelt bij het ontstaan van de verminderde hartfunctie tijdens sepsis. Ook de moleculaire veranderingen in de vaten die we vonden in hoofdstuk 3 kunnen een rol spelen.

## Het effect van kunstmatige beademing op hartfunctie

Omdat tijdens sepsis ook de longen minder goed kunnen werken zodat beademing nodig is, hebben we vervolgens gekeken naar de effecten van beademing op de verminderde hartfunctie tijdens sepsis. We hebben hiervoor in de eerste plaats gekeken naar beademing in het algemeen, dus nog niet perse naar longbeschadigende beademing en VILI. Voor de werking van de longen zijn drukken en drukverschillen erg belangrijk. Tijdens een normale ademhaling zet de borstkas bij het inademen uit. Hierdoor ontstaat er een negatieve druk in de longen ten opzichte van de buitenlucht. Er wordt dan lucht de longen in gezogen. Tijdens kunstmatige beademing wordt er tijdens inademing lucht de longen in geblazen. Door deze onnatuurlijke manier van ademen ontstaat er een positieve druk in de longen ten opzichte van de buitenlucht. Er is dus een groot verschil in de manier van ademen tussen normaal ademen en kunstmatige beademing. Dit laatste leidt tot een hogere, positieve, druk in de longen en de borstkas. Niet alleen voor de longen, maar ook voor het hart zijn drukken en drukverschillen erg belangrijk. Doordat het hart en de longen samen in de borstkas zitten, kan de verhoogde druk in de borstkas de effectiviteit van het hart, de mate waarin deze bloed kan rondpompen, veranderen.

De effecten van verhoogde drukken in de borstkas op het hart staan beschreven in **hoofdstuk 5**. Door de hogere druk kan de hoeveelheid bloed die in de hartkamers komt en door het lichaam rondgepompt wordt, veranderen. De hoeveelheid bloed in de hartkamers vermindert ook doordat de longen, als zij flink opgeblazen worden, ruimte van het hart innemen. Hierdoor is er minder ruimte voor de hartkamers om gevuld te worden. Daarnaast kunnen de drukken in de hartkamers en in de aorta, die allen in de borstkas zitten, veranderen. Dit heeft gevolgen voor de hartfunctie. Door het samentrekken van het hart wordt in de hartkamers een druk opgebouwd. Als de druk in de hartkamer hoger is dan de bloeddruk in de aorta zal de hartklep openen. Hierdoor stroomt het bloed het hart uit en de aorta, en daarmee de rest van het lichaam, in. Door de veranderde druk in de borstkas, en dus in de hartkamers en de aorta, tijdens beademing kan de effectiviteit van het hart veranderen. De uiteindelijke effecten van kunstmatige beademing op de hartfunctie zijn echter afhankelijk van de staat van het hart en de longen. Omdat deze allebei aangetast kunnen zijn tijdens sepsis is het effect van beademing op de hartfunctie soms lastig te voorspellen.

### *Het effect van VILI op verminderde hartfunctie tijdens sepsis*

Door de verhoogde druk in de borstkas tijdens beademing kan de effectiviteit van het hart veranderen.

Hoewel het hart wellicht nog net zo krachtig samentrekt als normaal, kan de hoeveelheid bloed die rondgepompt wordt toch minder zijn. Deze verminderde effectiviteit wordt dan veroorzaakt door drukverschillen, maar niet door moleculaire veranderingen in de hartspiercel. Omdat de ontstekingsreactie die plaatsvindt tijdens VILI veel lijkt op die tijdens sepsis is het echter goed mogelijk dat de hartfunctie tijdens VILI verandert door dezelfde moleculaire veranderingen in de hartspiercel als tijdens sepsis. In de hoofdstukken 6 en 7 hebben we de moleculaire veranderingen in het hart en de hartfunctie tijdens VILI onderzocht.

In de hoofdstukken 2 en 3 hebben we gevonden dat er al 4 uur na het begin van sepsis moleculaire veranderingen in de vaatwand ontstaan, waardoor vocht uit de vaten kan lekken en er oedeem kan ontstaan. Dit oedeem kan de hartfunctie verminderen. In eerdere studies is aangetoond dat ook tijdens VILI moleculaire veranderingen in vaten van andere organen dan de longen kunnen ontstaan waardoor oedeem kan ontstaan. In **hoofdstuk 6** hebben we daarom onderzocht of tijdens VILI ook moleculaire veranderingen in de vaten van het hart kunnen ontstaan. Hierdoor zou dan extra oedeem (bovenop het door de sepsis veroorzaakte oedeem) in het hart kunnen ontstaan. Omdat moleculaire veranderingen vooral effect hebben op de mate waarin het hart kan samentrekken, hebben we met name hiernaar gekeken. We hebben dus minder gekeken naar de mate waarin het bloed kan rondpompen, omdat dit ook beïnvloed wordt door de drukken in de borstkas (zie hierboven).

Om de effecten van VILI op de hartfunctie tijdens sepsis te onderzoeken hebben we weer in dieren sepsis gecreëerd. Daarna hebben we de dieren opgedeeld in drie groepen; (1) dieren die niet beademd werden, (2) dieren die met normale beademing beademd werden en (3) dieren die met longbeschadigende beademing beademd werden. De longbeschadigende beademing zorgde in de dieren met sepsis voor een milde vorm van VILI. In het hart zagen we, zoals eerder gevonden, dat tijdens sepsis inderdaad veranderingen in de vaatwand optraden. Dit was in alle septische dieren gelijk en beademing zorgde niet voor verschillen. Verrassend genoeg ontstond er bij de septische dieren met VILI minder oedeem in het hart dan bij de andere dieren. Om vocht uit een vat te laten lekken, moet de druk in het vat hoger zijn dan de druk daarbuiten. Er moet dus een drukverschil zijn. In de dieren die werden beademd met longbeschadigende beademing was dit drukverschil kleiner dan in de andere dieren. Daarom is er bij deze dieren minder vocht uit het vat gelekt, ondanks dat de moleculaire veranderingen in de vaatwand hetzelfde waren. Harten van dieren met VILI konden beter samentrekken doordat er minder oedeem was. Echter, doordat er wel degelijk VILI was, is dit niet toe



te passen in de praktijk.

In **hoofdstuk 7** hebben we gekeken naar het effect van VILI op het hart, als er al longschade, in dit geval door een longontsteking, aanwezig is. Als er al longschade aanwezig is, zal longbeschadigende beademing de longen nog erger kunnen beschadigen, waardoor de VILI zeer waarschijnlijk ernstiger zal zijn. De kans dat er ontstekingsmediatoren in het bloed komen die de hartfunctie kunnen veranderen is dan groter. In hoofdstuk 7 hebben we delen van bacteriën in de longen van dieren ingespoten. Op deze manier ontstaat een longontsteking met sepsis. Daarna hebben we de dieren ingedeeld in twee groepen; (1) dieren die werden beademd met normale beademing, en (2) dieren die werden beademd met longbeschadigende beademing. In deze studie veroorzaakte de longbeschadigende beademing zoals verwacht een ernstige vorm van VILI. Deze was dusdanig ernstig dat dieren met een longontsteking en VILI vroegtijdig overleden. De sepsis zorgde voor een verminderde hartfunctie. Dit werd (mede) veroorzaakt door veranderingen in calciumconcentratie en calciumgevoeligheid in de harten. Tijdens VILI verslechterde de hartfunctie nog verder. In tegenstelling tot de gevonden verminderde hartfunctie in sepsis werd de verslechtering tijdens VILI niet door veranderingen in calciumconcentratie en calciumgevoeligheid veroorzaakt. De verminderde hartfunctie tijdens VILI werd dus door iets anders veroorzaakt dan tijdens sepsis.

We zagen dat in de longen van dieren met longontsteking en VILI een bepaald eiwit werd aangemaakt. Het is bekend dat cellen dit eiwit, heat shock protein (Hsp-)70, maken als er sprake is van hele heftige 'stress'. In onze studie zorgde de longontsteking in combinatie met VILI voor deze 'stress'. De cellen maken dit Hsp-70 aan om zichzelf tegen deze stress te beschermen. Hsp-70 kan in de bloedbaan terechtkomen en zo bij het hart terecht komen. Daar kan het opgevangen worden door een receptor, dit is een soort grijparm op de wand van een cel. Het is eerder beschreven dat Hsp70 in het hart opgevangen kan worden door een specifieke receptor, de TLR-2-receptor. Dit kan leiden tot een verminderde hartfunctie en tot een ontstekingsreactie in het hart. We stelden vast dat er tijdens sepsis extra veel van deze TLR-2-receptoren in het hart aanwezig waren. De Hsp-70 had dus tijdens sepsis veel mogelijkheden om opgevangen te worden in het hart. Daarnaast zagen we dat in het hart een deel van de eerder gevonden ontstekingsreactie inderdaad plaatsvond. Op basis van deze resultaten stellen wij een nieuw mechanisme voor hoe VILI de hartfunctie kan beïnvloeden; Tijdens ernstige VILI wordt, in de longen het eiwit Hsp-70 aangemaakt. Dit kan in het bloed terechtkomen en dan opgevangen worden door de TLR-2-receptor in het hart. Dit kan leiden tot een ontsteking in het hart en een verminderde hartfunctie. Dit gebeurt alleen tijdens sepsis, omdat er dan extra veel TLR-2-

receptoren in het hart zijn. Dit mechanisme zal verder onderzocht moeten worden. Een belangrijke conclusie van dit hoofdstuk is dat VILI een verminderde hartfunctie tijdens sepsis verder kan verslechteren en dat dit, anders dan verwacht, gebeurt via een ander mechanisme dan tijdens sepsis. Dit mechanisme werkt niet via het veranderen van de calciumconcentratie of calciumgevoeligheid van de cel.

Het verschil in het effect van VILI op hartfunctie in hoofdstuk 6 en 7 komt voornamelijk door het verschil in ernst van VILI. Dit wordt veroorzaakt doordat in hoofdstuk 6 de bacteriedeeltjes in de buik zijn ingespoten en in hoofdstuk 7 in de longen. Dit laatste geeft meer longschade. Ook zijn de beademingsinstellingen verschillend tussen hoofdstuk 6 en 7 om verschillen in oedeem te voorkomen. Of en in hoeverre dit heeft bijgedragen aan het verschil in VILI is onbekend.

## **Conclusies en toekomstperspectieven**

Op basis van onze studies kunnen we concluderen dat de verminderde hartfunctie tijdens sepsis niet begint door veranderingen in de mitochondriën. Mogelijk spelen veranderingen in calciumconcentraties en calciumgevoeligheid in de hartspiercel een rol. Deze kunnen zijn veroorzaakt door ontstekingsmediatoren zoals TNF- $\alpha$ . Later in het verloop van sepsis spelen veranderingen in mitochondriën zeer waarschijnlijk wel een rol. Daarnaast kan de structuur van het hartweefsel veranderen als gevolg van moleculaire en functionele veranderingen. Dit kunnen ook bijdragen aan het minder goed functioneren van het hart.

De effecten van VILI op hartfunctie zijn afhankelijk van de ernst van VILI. Negatieve effecten van VILI worden niet veroorzaakt door een verandering in calciumconcentratie en calciumgevoeligheid in het hart. De verminderde hartfunctie door VILI wordt veroorzaakt door andere mechanismen dan tijdens sepsis. Mogelijk wordt de verminderde functie veroorzaakt doordat in de long tijdens ernstige VILI het eiwit Hsp70 wordt gemaakt. Dit kan opgevangen worden door de TLR2-receptor in het hart, zodat een ontsteking in het hart en een verminderde hartfunctie ontstaat.

In dit proefschrift is een verminderde hartfunctie tijdens sepsis in dieren voorkomen door deze dieren te behandelen met het medicijn resveratrol. Met dit medicijn werd zowel de schade aan mitochondriën in het hart als de ontstekingsreactie tijdens sepsis verminderd. Niet alleen mitochondriën in het hart, maar ook mitochondriën in andere organen, zoals de nier, kunnen tijdens sepsis aangetast worden. Ook deze kunnen dan minder goed gaan werken. Resveratrol is dus een medicijn dat tijdens ernstige sepsis de verminderde functie van organen mogelijk kan verbeteren.

In hoofdstuk 7 stellen we dat VILI een al verminderde hartfunctie verder kan verslechteren doordat in het hart Hsp-70, afkomstig van de longen, opgevangen kan worden door TLR-2-receptoren. Hoewel dit nog verder onderzocht zal moeten worden, levert deze theorie diverse aangrijpingspunten voor een mogelijke therapie op. Aangezien Hsp-70 beschermend werkt in de beschadigde longen is het remmen van de aanmaak hiervan niet mogelijk. De verhoogde hoeveelheid TLR-2-receptoren in het hart is mogelijk wel een aangrijpingspunt. Ook het remmen van de ontstekingsreactie die plaatsvindt nadat Hsp70 is opgevangen door een TLR-2-receptor zou een mogelijk aangrijpingspunt kunnen zijn. Hiervoor moet echter nog een veel onderzoek gedaan worden. Aangezien de verslechtering van de hartfunctie alleen werd veroorzaakt tijdens ernstige VILI, is het voorlopig het beste om VILI zoveel mogelijk te voorkomen met de huidige en nieuw uit te vinden longbeschermende beademings-technieken.