



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Primary complications after cardiac surgery: towards better understanding, prediction, and prevention

Paassen, J. van

Citation

Paassen, J. van. (2025, April 3). *Primary complications after cardiac surgery: towards better understanding, prediction, and prevention*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4210113>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4210113>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting, algemene discussie
en toekomstvisie

SAMENVATTING

In dit proefschrift onderzochten we pulmonale complicaties (Acute Lung Injury (ALI) en Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) na hartchirurgie. Drie aspecten werden nader onderzocht: de oorzaak, het voorspellen en het voorkómen van ALI/ARDS na hartchirurgie. De bevindingen zijn hieronder per deelonderwerp samengevat.

DEEL 1. Oorzaken.

Om de pathofysiologie van acute longschade na hartchirurgie beter te begrijpen, onderzochten we (a) de inflammatoire patronen ter plaatse van de alveolaire-capillaire overgang en (b) de rol van respiratoire virussen.

In sequentiële perioperatieve non-fiberscopische mini broncho-alveolaire lavages (miniBAL) werden biomarkers van inflammatie (leukocyten telling en differentiatie, IL8 en HNE) bepaald en de mucociliaire klaring werd onderzocht door bepaling van de twee belangrijkste oplosbare mucines (MUC5AC en MUC5B). Er was een opvallende perioperatieve toename van de MUC5A en MUC5B concentraties in het broncho-alveolaire lavaat van hartchirurgische patiënten. Er was een significantie associatie van de perioperatieve stijging van MUC5AC met zowel de ernst van longschade na de operatie, als de Intensive care opname duur van deze patiënten. De toename van mucines kan eenvoudigweg een reflectie zijn van ontstekingsactivatie die plaatsvindt na hartchirurgie, maar een etiologische rol bij de ontwikkeling van ALI/ARDS na hartchirurgie kan niet worden uitgesloten, vooral omdat de perioperatieve toename van mucines opvallend veel groter was dan die van andere biomarkers.

In dit proefschrift zijn twee studies opgenomen, die als doel hadden de rol van respiratoire virussen bij de ontwikkeling van ALI/ARDS na hartchirurgie te bepalen:

- De eerste is een grote cohortstudie, waarin indirect de invloed van virussen op hartchirurgie werd onderzocht. Hierbij werd de (respiratoire) uitkomst na hartchirurgie onderzocht in relatie tot het seizoen waarin de operatie plaatsvond. Een open hart operatie binnen het griep seizoen werd gebruikt als proxy voor een hogere frequentie van virusinfecties. Bij patiënten die in het griepseizoen werden geopereerd werd een hogere frequentie van ARDS (9 versus 5%) en langere beademingsduur waargenomen ten opzichte van de patiënten die hartchirurgie ondergingen buiten het griepseizoen.
- Daarnaast onderzochten we in de tweede pilot studie de daadwerkelijke aanwezigheid van respiratoire virussen in via miniBAL verkregen luchtwegmateriaal van asymptomatische electieve hartchirurgische patiënten. Een verscheidenheid aan respiratoire virussen, allemaal met hoge CT-waarden (en dus lage load), werd gedetecteerd, ongeacht het seizoen waarin patiënten werden geopereerd. Een relatie met de

respiratoire uitkomst kon niet worden vastgesteld, maar daarvoor was de studie eigenlijk ook te klein.

DEEL 2. Voorspellen.

Uitgaande van ontstekingsactivatie aan de endotheliale zijde van de alveolaire-capillaire overgang, onderzochten we of biomarkers het ontstaan van ALI/ARDS na hartchirurgie zouden kunnen voorspellen. Enerzijds bestudeerden we activeerbaarheid en activatie van witte bloedcellen en bloedplaatjes aan de endotheliale zijde van de alveolaire-capillaire overgang en anderzijds onderzochten we de perioperatieve stijging van proADM in relatie tot de ontwikkeling ALI/ARDS, uitgedrukt in de P/F ratio.

Voor het onderzoek naar activatie en activeerbaarheid van de leukocyten en trombocyten werd op sequentiële tijdstippen bij hartchirurgische patiënten bloed afgenomen en onderzocht op cellulaire activatie door middel van directe flowcytometrie. In de groep patiënten die na hartchirurgie een ALI/ARDS ontwikkelden, toonden we aan dat er preoperatief, nog voor de operatie überhaupt was begonnen, sprake was van geactiveerde witte bloedcellen en bloedplaatjes: de activeerbaarheid van trombocyten door thrombin receptor activating peptide (TRAP) was significant hoger en er was sprake geactiveerde neutrofielen, blijkend uit de toegenomen expressie van zowel ligand CD11CD18 als L-selectine CD62. In dezelfde groep patiënten vonden we ook een meer uitgesproken ontstekingsreactie in het postoperatieve tijdsverloop met verhoogde activering van bloedplaatjes en een duidelijk activatiepatroon van de neutrofielen met toename in expressie van ligand CD11CD8 en afname van L-selectine CD62.

Verder onderzochten we de voorspellende waarde van proadrenomedulline (ProADM). ProADM is een multi-potent en biologisch actief peptide dat de vasomotorische status beïnvloedt en daarnaast is het een belangrijke marker van ontsteking. Om ook het effect van de hart-long machine en de operatie zelf mee te kunnen wegen als bekende risicofactoren van ARDS, hebben we de proADM verandering van pre-naar postoperatief gemeten en gerelateerd aan de ontwikkeling van ARDS en andere klinische parameters. Deze perioperatieve proADM stijging bleek een goede voorspeller van het risico op het ontwikkelen van ARDS, verlengde duur van mechanische beademing en langer verblijf op de IC. Bovendien verbeterde het gebruik van deze parameter de frequent gebruikte risicoscore binnen de hartchirurgie; de EuroSCORE.

DEEL 3. Voorkómen

Om de effecten van profylactische corticosteroïden op de (respiratoire) uitkomsten bij hartchirurgie te onderzoeken, hebben we drie verschillende onderzoeken uitgevoerd.

In de eerste retrospectieve, maar ook methodologische studie is het verschil in voorschrijfgedrag van corticosteroïden tussen anesthesiologen (de voorkeur van de arts) gebruikt als instrument binnen een instrumentele variabele analyse (IVA). De bevindingen van dit onderzoek werden vergeleken met de bijna gelijktijdig gepubliceerde randomized controlled trial over steroïdengebruik bij hartchirurgie, de DECS studie. Het gebruik van de voorkeur van de arts als instrument van IVA was haalbaar. Daarnaast was er geen gunstig effect van steroïden op cardiale chirurgische patiënten in het algemeen, en dit resultaat was complementair met de bevindingen van de DECS trial.

De tweede studie is een meta-analyse naar corticosteroïdprofylaxe bij hartchirurgische patiënten, die vergelijkbare resultaten liet zien: er kon geen gunstig effect van steroïden op mortaliteit worden aangetoond. Wel was er een gunstig effect van steroïden zichtbaar op enkele belangrijke secundaire uitkomstmaten: minder pulmonale complicaties (waaronder longoedeem, infectie of langdurige postoperatieve beademing bij respiratoire insufficiëntie), minder boezemfibrilleren en minder wondinfecties. De hogere incidentie van myocardinfarct kon niet worden verklaard.

De derde studie omvatte een meta-analyse van steroïden in een andere patiëntenpopulatie met ARDS, namelijk COVID-19 IC-patiënten. Deze studie toonde wel een gunstig effect aan van steroïden op beademingsduur, ligduur op de IC en mortaliteit.

ALGEMENE DISCUSSIE

In dit proefschrift komen we tot vijf hoofdconclusies, waarbij we een aantal opmerkingen en belangrijke kanttekeningen moeten plaatsen:

DEEL 1. Pathofysiologie

1. Perioperatieve broncho-alveolaire Muc5AC stijging is geassocieerd met de ontwikkeling van acute longschade en verlengde ligduur op de IC.

De perioperatieve (van het moment direct na inductie tot het moment van binnenkomst op de IC) verandering van de mucine concentratie in miniBAL vloeistof van hartchirurgie patiënten die een ALI/ARDS ontwikkelen is verhoogd en de perioperatieve toename in MUC5AC is gerelateerd aan de ernst van longletsel zoals gemeten met de P/F-ratio. Niet alleen mucines, maar feitelijk alle gemeten alveolaire biomarkers lieten een perioperatieve stijging zien. Dus, de toename van mucines kan eenvoudigweg een van de vele reflecties zijn van een inflammatoire respons na hartchirurgie. Echter, de omvang van de toename (vijf- tot tien keer) voor MUC5B en MUC5AC was veel groter

dan de toename van andere biomarkers. Opvallend is dat MUC5AC de enige biomarker was die significant geassocieerd was met relevante klinische eindpunten, zoals de ernst van longletsel en de duur van verblijf op de ICU. Aldus kunnen we niet uitsluiten dat de vorming van mucines een etiologische rol speelt bij de ontwikkeling van longletsel en ARDS na hartchirurgie.

Deze bevindingen komen overeen met andere studies. Kinderen met respiratoire complicaties vertoonden significant hogere MUC5AC-niveaus dan kinderen zonder respiratoire complicaties en er was een positieve correlatie tussen de mucine toename en de alveolaire-arteriële zuurstof verschillen. Daarnaast was het broncho-alveolaire MUC5AC niveau bij kritisch zieke IC patiënten met acute longschade (ALI) meer dan 58 keer verhoogd. In normale luchtwegen bedekt een dun laagje mucines het epitheliale oppervlak van het ademhalingsstelsel, en de mucine productie wordt gehandhaafd op een relatief laag niveau om mucociliaire klaring van ingeademde en vastgehouden stoffen te bevorderen. In pathologische omstandigheden, zoals astma, bronchitis en ARDS, beperkt overmatige mucusproductie echter de mucociliaire klaring, terwijl mucusophoping in de kleine perifere luchtwegen kan leiden tot mucus propvorming en luchtwegobstructie, waardoor uiteindelijk de gaswisseling verstoord raakt. De sterke associatie tussen MUC5AC en de ontwikkeling van ALI/ARDS betekent echter niet dat mucines een direct etiologische rol spelen. Een alternatieve verklaring is dat een toegenomen mucine-expressie een reflectie is van de pro-inflammatoire toestand zonder dat er een specifieke causaal verband is.

Er zijn een aantal kanttekeningen, inherent aan monsterafnames uit de broncho-alveolaire ruimte, te plaatsen bij onze bevindingen: (a) Het “blind” (zonder bronchoscoop) inbrengen van de miniBAL-katheter geeft onduidelijkheid over de precieze locatie waar het monster vandaan komt, (b) er is een variabele en onzekere verdunningsfactor, (c) slechts een beperkt deel van de alveolaire ruimte wordt bemonsterd en het is niet duidelijk of dit representatief is voor de rest van de long. Het is moeilijk om adequaat te corrigeren voor deze intrinsieke beperkingen van monsterafname in alveolaire lava-gevoelstoffen.

Een andere beperking van deze studie is het feit dat een invasieve BAL alleen werd uitgevoerd terwijl patiënten beademd werden. Een paar patiënten met een goede postoperatieve toestand werd direct postoperatief op de operakamers al geëntubeerd en waren uitgesloten van postoperatieve monsternamen, wat de resultaten kan hebben beïnvloed.

Al met al, suggereert de correlatie van IL8, HNE, neutrofielen, MUC5B en MUC5AC, en de omgekeerde proportionele associatie van MUC5AC met de P/F-ratio, dat verder onderzoek naar de inflammatoire parameters in de alveolaire ruimte nuttig zou kunnen zijn. Bovendien is de broncho-alveolaire lavage primair slechts een reflectie van het

eindproduct van het mucociliaire apparaat: mucus. Het zou ook interessant zijn om ook het alveolaire epitheel op cellulair niveau te onderzoeken, om te zien hoe andere factoren dan mucus zelf, zoals de slijmbekercellen, de clubcellen en de pneumocyten, veranderen naarmate acute longbeschadiging en ARDS zich ontwikkelen.

2. Een bijdragende rol van respiratoire virussen in de ontwikkeling van ARDS na hartchirurgie kon niet worden vastgesteld.

In onze studies was er enerzijds een toegenomen ontwikkeling van ARDS en een langere duur van mechanische ventilatie tijdens het griepseizoen, wat in feite slechts indirect bewijs is dat een virale trigger mogelijk een rol heeft gespeeld bij ARDS na hartchirurgie. Anderzijds kon bij het meten van de aanwezigheid van virussen bij patiënten die een electieve hartoperatie ondergingen, geen verband met pulmonale complicaties worden aangetoond.

De laatste, eerder verkennende studie toonde echter aan dat asymptomatische patiënten die een electieve hartoperatie ondergingen, zowel tijdens als buiten het griepseizoen respiratoire virussen bij zich dragen. Bijna al deze virussen waren echter laag-pathogeen en hadden een lage viral load (hoge CT-waarden), wat hun niet-significante rol in de ontwikkeling van ARDS zou kunnen verklaren (virusgroep 3/6 en niet-virusgroep 16/43).

Hoewel onze studies niet doorslaggevend waren over de rol van respiratoire virussen in de ontwikkeling van ARDS na hartchirurgie, is hun rol ook niet definitief uitgesloten. Het zou nog steeds nuttig zijn om te weten hoeveel van de patiënten die ARDS ontwikkelen na hartchirurgie daadwerkelijk een virus in hun luchtwegen dragen. In het bijzonder zou het interessant zijn om te weten welke specifieke virussen, en met welke CT-waarde, significant bijdragen aan de ontwikkeling van ARDS.

DEEL 2. Voorspellen

3. Hogere preoperatieve waarden van bloedplaatjes- en neutrofielen activatie zijn gerelateerd aan de ontwikkeling van longschade na hartchirurgie.

Cel activatie patronen kunnen helpen bij vroege identificatie van patiënten at risk voor het ontwikkelen van een ALI/ARDS en zouden bestaande preoperatieve risicomodellen kunnen verbeteren.

We hebben aangetoond dat, zelfs voordat de operatie is begonnen, een hoger activatiepatroon van bloedplaatjes en neutrofielen aanwezig was in de patiëntengroep die uiteindelijk een ALI/ARDS ontwikkelde. Bovendien hadden patiënten die een acute longreactie ontwikkelden ook een toegenomen activatie van bloedplaatjes en een verhoogde neutrofielenturnover tot 24 uur na het begin van de operatie.

De resultaten van de metingen in het perifere bloed moeten met enige terughoudendheid geïnterpreteerd worden. Immers, wat gemeten kan worden in het perifere bloed, kan niet zomaar gelijk gesteld worden aan de processen die feitelijk plaatsvinden op de alveolaire-capillaire overgang. Bij activatie van neutrofielen en het vasculaire endotheel komt er bij de neutrofielen en trombocyten een proces op gang van rollen, binden, kruipen en transmigratie. Echter zodra geactiveerde neutrofielen en trombocyten binden aan het endotheel, zijn ze niet meer meetbaar in het perifere bloed. Veel ingrijpender onderzoek, namelijk het gelijktijdig afnemen van bloed en alveolaire monsters en misschien zelfs het nemen van longbiopten, zou nodig zijn om meer inzicht te krijgen in de lokale processen op de alveolair-capillaire overgang.

Verder is niet uit te sluiten dan het gebruik van de hartlongmachine onze resultaten heeft beïnvloed. Bloedplaatjes en neutrofielen raken geactiveerd bij contact met de kunstmaterialen van de machine. En het kan niet worden uitgesloten dat sommige van de geactiveerde cellen juist in de hartlongmachine worden weggevangen. Sequentiële bemonstering in de in- en outlet canules kan meer inzicht geven in rol van de hartlongmachine bij de inflammatoire respons op hartchirurgie en de ontwikkeling van longschade.

Een belangrijke bevinding was het feit dat er al preoperatief een hoger niveau van trombocytenactivatie en een grotere neutrofielenturnover aanwezig was bij patiënten die een ALI/ARDS ontwikkelden na hartchirurgie. Het blijft moeilijk, maar daarom niet minder belangrijk, om te onderscheiden of hier een gemeenschappelijke (causale) factor speelt of dat patiënten die een longreactie ontwikkelen, daadwerkelijk al preoperatief kunnen worden herkend aan dit inflammatoire profiel. Het is zeer wel mogelijk dat peroperatieve ontstekingsactivatie bijdraagt aan de ontwikkeling van longschade na hartchirurgie, naast de andere bekende factoren. Flowcytometrie kan daarom een waardevolle aanvulling zijn op de huidige score-systemen en helpen om patiënten te herkennen, die een gecompliceerd postoperatief beloop tegemoet gaan.

4. De ontwikkeling van ARDS na hartchirurgie kon worden voorspeld met de pre-naar-postoperatieve toename van proADM. Toevoegen van deze biomarker aan bekende scoresystemen, zoals de EuroSCORE, verbeterde ook de voorspellende waarde van deze score.

Door het gebruik van een twee-punts biomarker als voorspeller van ARDS, was het mogelijk om naast preoperatieve risicofactoren ook rekening te houden met de impact van de operatie zelf. Immers, de tijd aan een hartlongmachine en de weefselschade door operatie zelf zijn ook bekende risicofactoren voor de ontwikkeling van ARDS. Met het gebruik van deze perioperatieve biomarker is het mogelijk om de door de operatie geïnduceerde inflammatoire respons al kort na de IC opname te kwantificeren en

patiënten te identificeren met een hoger risico op het ontwikkelen van ALI/ARDS. Blijft wel de vraag hoe deze informatie het klinisch beloop kan beïnvloeden. Er is namelijk, behalve ondersteunende zorg, momenteel geen behandeling waarmee ARDS kan worden voorkomen of genezen. Het al bij binnenkomst op de IC kwantificeren van het risico op ALI/ARDS, zal vooral leiden tot snellere initiatie van maximale supportieve care, zoals long protectieve beademing, restrictief vochtbeleid, en eventueel toediening van corticosteroiden om slechtere uitkomst te voorkomen.

Bij het gebruik van een biomarker, gaat de voorkeur uit naar een biomarker waarmee nog keuzes kunnen worden beïnvloed, wat in de huidige gezondheidszorg neerkomt op een preoperatieve discriminerende biomarker. Immers, bij een forse perioperatieve toename van proADM is de ARDS al in ontwikkeling en blijft het hoogst haalbare schadebeperking door het leveren van adequate supportieve care. Alleen als er betere behandelmodaliteiten voor ARDS beschikbaar komen, kan een biomarker in sequentiële monsters een rol spelen bij de behandeling van hartchirurgische patiënten.

DEEL 3. Voorkómen

5. Hoewel corticosteroiden effectief waren bij de behandeling van ARDS ten gevolge van CoVID-19, kon het gebruik van corticosteroiden ARDS of andere ongunstige uitkomsten bij hartchirurgie in het algemeen niet voorkomen.

In aanvulling op de DECS- en SIRS-trials en eerdere meta-analyses, werd in dit proefschrift het effect van corticosteroiden op uitkomsten bij hartchirurgische patiënten bestudeerd met vergelijkbare resultaten: profylactische steroïden zijn over het algemeen niet nuttig voor hartchirurgische patiënten. Integendeel, ze hebben notoir ongunstige bijwerkingen op het spier- en zenuwstelsel, de glucoseregulatie en het immuunsysteem; allemaal factoren die je optimaal wilt houden in de herstelfase na een grote operatie.

Ondanks deze kennis, worden steroïden door experts in het veld nog steeds toegediend aan een selecte groep patiënten als onderdeel van ‘expert-opinion-based’ gepersonaliseerde geneeskunde. Pathofysiologisch gezien is het selectief toedienen van corticosteroiden wel degelijk te rationaliseren; er is immers een selecte groep patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van SIRS en secundaire ARDS na een operatie (dit proefschrift). Daarnaast werd een gunstig effect van steroïden op secundaire respiratoire uitkomstmaten aangetoond (dit proefschrift). Voor die selecte groep patiënten zal de behandelaar, ongeacht de uitkomsten van de gerandomiseerde studies en meta-analyses, een lagere drempel ervaren voor het gebruik van corticosteroiden. Bij het gebruik van steroïden binnen de hartchirurgie zou het net zo kunnen gaan als bij buikligging bij ARDS patiënten: de clinicus ziet en weet uit de praktijk dat er

wel degelijk effect is en blijft ze toepassen; de wetenschappelijke basis loopt slechts achter op de praktijk.

Er kunnen binnen de totale groep hartchirurgische patiënten subgroepen worden onderscheiden, waarin verder onderzoek naar het effect van corticosteroïden waardevol is. Te denken valt aan patiënten die zeer complexe ingrepen ondergaan en patiënten met een verwachte lange pomprun. Daarnaast kan zeker overwogen worden om het preoperatieve inflammatoire biomarkerprofiel een rol te laten spelen in de afwegingen, immers hiermee is het mogelijk hiermee op voorhand patiënten te identificeren met een hoog risico op een gecompliceerd (pulmonaal) beloop.

TOEKOMSTVISIE

Doordat de algemene bevolking vergrijsd, de zorg duurder wordt, en beschikbaarheid een steeds groter probleem wordt door personeelstekort in alle takken van de zorg, wordt het steeds belangrijker om (in de nabije toekomst) stappen te zetten richting gepersonaliseerde geneeskunde. Met de vooruitgang van chirurgische en niet-chirurgische technieken is het immers in toenemende mate mogelijk om patiënten een behandelingskeuze voor te leggen. Voorbeelden hiervan zijn open hartchirurgie versus kathetertechnieken of beperken van ingrepen tot het strikt noodzakelijke of zelfs afzien van de ingreep wegens te hoog risico.

Voor het optimaal afwegen van de mogelijkheden, is het van belang om voorafgaand aan de ingreep een gedegen risico-inschatting te maken, zodat de individuele patiënt nog beter geïnformeerd kan worden over het individuele risicoprofiel bij de operatie en over eventuele alternatieve behandelmodaliteiten. Optimalisatie van de huidige scoresystemen (EuroSCORE, frailty-score, NYHA-score, CCS, ASA-score) door uitbreiding met een inflammatoir profiel lijkt hiervoor zeker mogelijk en wenselijk.

Echter voor de overstap naar meer gepersonaliseerde geneeskunde gemaakt kan worden, is verder onderzoek wenselijk. De onderzoeksrichtingen waaraan men zou kunnen denken zijn:

1. Vergroten van kennis over pathofysiologie op de alveolaire-capillaire overgang bij ALI/ARDS na hartchirurgie. Meer inzicht op lokaal niveau biedt mogelijkheden voor het ontwikkelen van (medicamenteuze) interventiestrategieën, die postoperatieve morbiditeit en mortaliteit verminderen en de postoperatieve kwaliteit van leven verbeteren
2. Vergroten de pathofysiologische kennis van de vasculaire endotheelzijde van de alveolaire-capillaire overgang bij ALI/ARDS na hartchirurgie. Kennis over inflammatoir

geïnduceerde verhoogde activatie en verhoogde turn-over van cellen vergroot zowel het pathofysiologische (etiologische) inzicht als het prognostische inzicht. En beide kunnen leiden tot personalized therapie.

3. Inventariseren, dan wel mitigeren van vermijdbare risico's. In dit verband kan worden gedacht aan een verdere verkenning van de rol van de verschillende respiratoire virussen bij de ontwikkeling van ARDS na hartchirurgie en het ontwikkelen van vaccinatie- of screeningstrategieën.
4. Optimaliseren van advies en behandeling op maat door het implementeren van biomarkers in de momenteel gebruikte risicomodellen. Hierbij is het belangrijk dat de biomarker een goede weergave geeft van de inflammatoire status praesens van de patiënt. Dit kan de huidige scoresystemen verbeteren, die nu vooral gebaseerd zijn op de medische voorgeschiedenis en actuele performance state van de patiënt.
5. Uitbreiding van advies en behandeling op maat. Met behulp van de hierboven genoemde meer pathofysiologisch gebaseerde biomarkers zal dit beter mogelijk worden
6. De laatste uitdaging is het vinden van behandelingsmodaliteiten die de systemische ontstekingsreactie, de katalysator van ARDS bij hartchirurgische patiënten, beperken of remmen. Zowel de huidige op expert-opinie gebaseerde toediening van corticosteroïden, als ook andere gerichte anti-inflammatoire interventies, zouden met name in de hoog risico populatie verder kunnen worden onderzocht.
7. Bovendien zou de snel opkomende technische geneeskunde, met hun eigen specifieke kijk op zaken, een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van meer hypo-inflammatoire hartlongmachine-circuits om op die manier alle factoren die bijdragen aan de ontwikkeling van ontstekingen te minimaliseren.

Alle hierboven beschreven onderzoeksrichtingen, en waarschijnlijk nog vele andere, kunnen ons een stap dichterbij brengen naar het begrijpen, voorspellen en voorkomen van ARDS na hartchirurgie en zullen bijdragen aan de ontwikkeling van de meest optimale vorm van zorg voor de patiënt als individu.