

Die Rolle der Zytokine in der Pathophysiologie der extrakorporalen Zirkulation

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Des Fachbereichs Humanmedizin
Der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Jan Sroka
aus Wattenscheid

Gießen 2001

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Leiter: Prof. Dr. P. Vogt
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. G. Görlach

Gutachter: Prof. Dr. J. Lohmeyer

Tag der Disputation: 29.08.2002

Meinen Eltern

Verzeichnis der verwandten Abkürzungen

ARDS	Adult respiratory distress syndrome (akutes Atemnotsyndrom)
AS	Aortenstenose
ASD	Atriumseptumdefekt
BCIF-B	Bovine collagen-inducing factor B
BCSF	B-cell stimulatory factor
BSF-2	B-cell stimulation factor-2
C3a (C5a)	Komplementfaktor C3a (C5a)
CD	Cluster of differentiation (Differenzierungsantigen)
CDF	Cytolytic differentiation factor for T-lymphocytes
CI	Cardiac Index (Herzindex)
CK	Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
CSIF	Cytokine synthesis inhibitory factor
DIF	Differentiation-inhibiting factor
EDF	Eosinophil differentiation factor
EDTA	Ethylendiaminetetraacetic acid
EIF	Epstein-Barr virus inducing factor
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELF	Extraluminaler Fluss
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
Eo-CSF	Eosinophil colony-stimulating factor
Fa.	Firma
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony stimulating factor
HCGF	Haematopoietic cell growth factor
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HK	Hämatokrit
HSF	Hepatocyte stimulatory factor
HZV	Herz-Zeit-Volumen
ICAM-1, -2	Intercellular adhaesion molecule 1, -2
IFN- γ	Interferon- γ
IL-2	Interleukin 2
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IL-10	Interleukin 10
KHF	Killer cell helper factor
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LAK-Zellen	Lymphokin-aktivierte Killer-Zellen
LMF	Lymphocyte mitogenic factor
LVEDP	Left ventricular enddiastolic pressure (Linksventrikulärer enddiastolischer Druck)

LTBP	Latent TGF binding protein
MAK	Monoklonale Antikörper
MODS	Multiorgan dysfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NIDDM	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
NIF-T	Neutrophil inhibitory factor
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NYHA	New York Heart Association
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
PDGF	Platelet-derived growth factor
PMN	Polymorphkernige neutrophile Granulozyten
SD	Standardabweichung
sICAM	Soluble intercellular adhaesion molecule
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SVR	Peripherer (systemischer) Gefäßwiderstand
TGF-β1	Transforming growth factor-β1
TGF-LAP	TGF latency associated peptide
T _H -Zellen	T-Helfer-Zellen
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
U	Units
VSD	Ventikelseptumdefekt
ZVD	Zentralvenöser Druck

Inhaltsverzeichnis

<i>Verzeichnis der verwandten Abkürzungen</i>	<i>i</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>iii</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>vi</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>vi</i>
1 Einleitung	1
1.1 Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) als Einflussfaktor auf postoperative Komplikationen nach koronarchirurgischer Bypassoperation	1
1.2 Historische Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation	1
1.3 Komplikationen bei Eingriffen unter der extrakorporalen Zirkulation	2
1.4 Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation auf das Immunsystem	3
1.5 Zielsetzung der vorliegenden Studie	6
2 Methodik	7
2.1 Patienten	7
2.1.1 Patientengut	7
2.1.2 Daten	7
2.1.3 Ausschlusskriterien	10
2.2 Gruppeneinteilung	10
2.3 Narkose: Prä- und intraoperative Medikation	11
2.4 Methodik der extrakorporalen Zirkulation (EKZ)	11
2.4.1 Aufbau der Herz-Lungen-Maschine	11
2.4.2 Einzelkomponenten der Herz-Lungen-Maschine	12
2.5 Operativer Ablauf, extrakorporale Zirkulation (EKZ) und Myokardprotektion	15
2.6 Entnahmeplan der Blutproben	17
2.7 Labormethodik	18
2.7.1 Aufbereitung der Blutproben	18
2.7.2 Testprinzip: ELISA	18
2.8 Fragestellung und statistische Berechnung	21
3 Ergebnisse	22
3.1 Präoperativ ermittelte Daten	22
3.1.1 Biometrische Daten	22
3.1.2 Risikofaktoren	24
3.2 Operativ und postoperativ ermittelte Daten	24
3.3 Postoperativ ermittelte Daten: Komplikationen	25
3.4 Ergebnisse der Zytokine bzw. Leukozytenadhäsionsmoleküle	26
3.4.1 Interleukin 2	27

3.4.2 Interleukin 6	28
3.4.3 Interleukin 8	29
3.4.4 Interleukin 10	30
3.4.5 TGF- β 1	31
3.4.6 ICAM-1	32
3.4.7 GM-CSF	33
3.5 Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)	34
3.6 Cardiac Index	35
3.7 Postoperative inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂)	36
3.8 Körpertemperatur	37
3.9 Leukozytenzahl	38
3.10 C-reaktives Protein (CRP)	39
3.11 Sauerstoff (O₂)- Partialdruck	40
3.12 Interleukin 6 und Mortalität	41
3.13 Korrelationen	42
4 Diskussion	43
4.1 Diskussion der Methode	43
4.1.1 Studienziel	43
4.1.2 Patientenkollektiv – Gruppeneinteilung	43
4.1.3 Patientenkollektiv – Ausschlusskriterien	44
4.1.4 Erfassung der Zytokine	45
4.2 Diskussion der Ergebnisse	46
4.2.1 Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) und Multiorganversagen (MOV)	46
4.2.1.1 Sepsis und SIRS	46
4.2.1.2 Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) und Multiorganversagen (MOV)	46
4.2.2 SIRS und Herz-Lungen-Maschine	48
4.2.2.1 Entstehung des SIRS unter der Herz-Lungen-Maschine	51
4.2.2.2 Inflammatorische Kaskaden in Verbindung mit der extrakorporalen Zirkulation	51
4.2.2.3 Einfluss des Komplementsystems	52
4.2.2.4 Zytokine	53
4.3 Diskussion der Zytokine	55
4.3.1 Zytokine und Herz-Lungen-Maschine	55
4.3.1.1 Interleukin 2	56
4.3.1.2 Interleukin 6	58
4.3.1.3 Interleukin 8	62
4.3.1.4 ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1	63
4.3.1.5 GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor	66
4.3.1.6 Interleukin 10	68
4.3.1.7 TGF- β 1: Transforming growth factor- β 1	70
4.3.2 Veränderung der Zytokinspiegel durch Operation oder Herz-Lungen-Maschine?	73
4.3.3 Verhalten von Leukozyten, Körpertemperatur und CRP in den Gruppen	75

4.4 Schlussfolgerung	77
5 Zusammenfassung	78
6 Literaturverzeichnis	81
7 Addendum	97
8 Lebenslauf	98

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1	Schematische Darstellung der extrakorporalen Zirkulation _____	12
Abbildung 2.2	Rollerpumpeneinheit _____	13
Abbildung 3.1	Verhalten von Interleukin 2 zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	27
Abbildung 3.2	Verhalten von Interleukin 6 zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	28
Abbildung 3.3	Verhalten von Interleukin 8 zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	29
Abbildung 3.4	Verhalten von Interleukin 10 zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	30
Abbildung 3.5	Verhalten von TGF- β 1 zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	31
Abbildung 3.6	Verhalten von ICAM-1 zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	32
Abbildung 3.7	Verhalten von GM-CSF zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	33
Abbildung 3.8	Verhalten des SVR zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	34
Abbildung 3.9	Verhalten des Cardiac Index zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	35
Abbildung 3.10	Verhalten der FiO ₂ zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	36
Abbildung 3.11	Verhalten der Körpertemperatur zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	37
Abbildung 3.12	Verhalten der Leukozyten zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	38
Abbildung 3.13	Verhalten des C-reaktiven Proteins zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	39
Abbildung 3.14	Verhalten des O ₂ -Partialdrucks zu verschiedenen Messzeitpunkten _____	40
Abbildung 3.15	Die Interleukin 6 Konzentration im Verhältnis zur Mortalität zum Messzeitpunkt 3 _____	41
Abbildung 4.1	Der septische Prozess _____	48
Abbildung 4.2	Induzierung inflammatorischer Kaskaden _____	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1	Messzeitpunkte der beiden Gruppen _____	17
Tabelle 2.2	Minimal nachweisbare Konzentration der untersuchten Zytokine/Leukozyten-adhäsionsmoleküle _____	20
Tabelle 3.1	Vergleich der biometrischen Daten _____	22
Tabelle 3.2	Vergleich der pulmonalen Funktionsparameter _____	22
Tabelle 3.3	Ausmaß der koronaren Herzkrankheit _____	23
Tabelle 3.4	Vergleich der Stadien der Herzinsuffizienz _____	23
Tabelle 3.5	Vergleich der kardialen Funktionsparameter _____	23
Tabelle 3.6	Vergleich von Risikofaktoren für die KHK _____	24
Tabelle 3.7	Vergleich verschiedener zeitlicher Parameter _____	24
Tabelle 3.8	Vergleich perioperativer Infarkte _____	25
Tabelle 3.9	Korrelationen zwischen der Konzentration der Zytokine und verschiedenen perioperativen Zeitparametern _____	42
Tabelle 4.1	Physiologische Effekte von C3a und C5a _____	53

1 Einleitung

1.1 Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) als Einflussfaktor auf postoperative Komplikationen nach koronarchirurgischer Bypassoperation

Die extrakorporale Zirkulation stellt ein Verfahren dar, mit dem unter Umgehung von Herz und Lunge ein künstlicher Kreislauf zur Aufrechterhaltung der Organfunktionen des Organismus über einen begrenzten Zeitraum gewährleistet werden kann. Das Verfahren ist vor allem bei Operationen am offenen Herzen, beispielsweise bei koronaren Bypassoperationen oder Herzklappenersatz von Nutzen und wird durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erreicht.

Koronarchirurgische Bypassoperationen unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine stellen auch heutzutage trotz erweiterter technischer Möglichkeiten noch immer einen schwerwiegenden Eingriff in die menschliche Physiologie dar. Veränderungen von Entzündungsmediatoren (wie beispielsweise Zytokinen oder Leukozytenadhäsionsmolekülen) lassen sich praktisch bei jedem Patienten feststellen, bei denen das Verfahren der extrakorporalen Zirkulation angewandt wurde [8,13,21,23,27, 28,29,30,47].

Das Ausmaß ihrer Konzentrationsveränderungen ist mitentscheidend für das Auftreten von postoperativen Komplikationen [23,28,73,148]. Mit der vorliegenden Studie wird der Versuch unternommen, einen Zusammenhang zwischen aufgetretener postoperativer Komplikation und der Veränderung von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen bzw. Leukozytenadhäsionsmolekülen nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine aufzuzeigen.

1.2 Historische Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation

Erste Ansätze der heutzutage in vielen Kliniken weltweit routinemäßig eingesetzten extrakorporalen Zirkulation finden sich bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts. So vermuteten schon LeGallois et al. [1], dass ein vom Herz-Kreislaufsystem abgeschnittenes ‚Compartment‘ des Körpers durch entsprechende artifizielle Perfusion seine Funktion aufrecht erhalten kann.

Die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation vollzog sich in Abhängigkeit einer Vielzahl neuer und zur entsprechenden Zeit revolutionärer Entdeckungen in den verschiedenen Bereichen der Medizin sowie in der Entwicklung neuer technischer Möglichkeiten. Dazu zählen:

- die Möglichkeit einer kurzfristigen, temporären Unterbrechung des venösen Rückstroms zum Herzen,
- die Entdeckung der A-, B-, O-Blutgruppen,
- die Effektivität einer Beatmung mit erhöhtem Druck,
- die Identifikation einer zuverlässigen Antikoagulanz (Heparin) [137] und deren Antagonisten (Protamin) [138]

- sowie die Entdeckung der Korrelation von Körpertemperatur und metabolischem Umsatz [139] in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts.

Somit waren nun erstmals die medizinische Einsatzfähigkeit und die wissenschaftlichen Voraussetzungen für die extrakorporale Zirkulation geschaffen.

Mit dem ersten Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Jahre 1953 durch Gibbon in Philadelphia erweiterte sich das operative Spektrum erheblich. Eingriffe am offenen, stillstehenden Herzen wurden möglich. Heutzutage zählt die koronare Bypassoperation unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation zu den gängigsten durchgeführten Operationen [10]. In Deutschland fand die erste Operation unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation im Jahre 1958 unter R. Zenker in Marburg statt. Große Fortschritte und Weiterentwicklungen im Bereich der extrakorporalen Zirkulation, z.B. durch leistungsfähigere Oxygenatoren oder verbesserte Materialien, sollten eine verbesserte Kompatibilität mit den physiologischen Gegebenheiten des menschlichen Organismus ermöglichen. Neue Erkenntnisse im Bereich der Physiologie wurden zu einer Verbesserung der Operationsmethoden eingesetzt. So wurde z.B. in den 60er Jahren u.a. von Bigelow et al. [139] demonstriert, dass durch künstliche Hypothermie die metabolische Aktivität der Gewebe abnimmt, und dadurch eine geringere Perfusion zum funktionellen Erhalt des Gewebes erforderlich ist. Durch den Erkenntnisgewinn, dass eine direkte Korrelation zwischen Temperatur und metabolischem Umsatz besteht, ist man dem Ziel nähergekommen, das Herz neben weiteren Organen, wie z.B. dem Gehirn, resistenter gegen einen unter EKZ-Bedingungen potentiellen Sauerstoffmangel zu machen.

1.3 Komplikationen bei Eingriffen unter der extrakorporalen Zirkulation

Mit dem Einsatz der extrakorporalen Zirkulation entstanden jedoch auch neue Probleme und Komplikationen, deren Klärung und Erforschung es noch bedarf. Betrachtet man die Gesamtleletalität von Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen haben, so liegt diese mit 1-2% sehr niedrig. Diese niedrige Inzidenz weist auf einen hohen Standard der Operationstechnik und -bedingungen sowie auf einen hohen Entwicklungsstandard der künstlichen Perfusionstechnik hin. Dennoch kommt es immer wieder in der perioperativen, wie auch in der postoperativen Phase zu Komplikationen, welche mit erheblichen Organdysfunktionen einhergehen können. Als Auslöser der oftmals scheinbar unbegründeten, meist auf den Intensivstationen in der postoperativen Phase beobachtbaren Organdysfunktionen, wird nach weitgehender Übereinstimmung nicht das chirurgische Trauma als bestimmender Faktor dargestellt, sondern es wird vielmehr eine negative Folgeerscheinung der extrakorporalen Zirkulation auf das Blut und seine Bestandteile diskutiert [22]. So wird in einer Vielzahl verschiedener Studien beschrieben, dass Operationen am Herzen in Verbindung mit der extrakorporalen Zirkulation u.U. zu einer systemischen inflammatorischen Reaktion (SIRS) führen können. Diese auch als „postperfusion syndrome“ oder „post-pump syndrome“ bezeichnete Reaktion kann vor allem mit pulmonalen,

renalen und/oder kardialen Organdysfunktionen einhergehen und somit zur möglichen postoperativen Morbidität beitragen [15,23,24,28,38,47,53,54,59,105].

Die schwerste Komplikation inflammatorischer Reaktionen ist das sich über das Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) entwickelnde, häufig letal endende, Multiorganversagen (MOV) in der frühen postoperativen Phase. Einerseits stellt das chirurgische Trauma an sich einen für das MODS/MOV begünstigenden Faktor dar [15,43]. Andererseits kommen als auslösende Faktoren induzierte Reaktionen in Betracht, die aus dem direkten Kontakt des Blutes zu den großen artifiziellen Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine resultieren. Das Blut zirkuliert im extrakorporalen Kreislauf nicht durch endothelialisierte Gefäße, sondern durch Schlauchsysteme und Behältnisse mit unphysiologischen Oberflächen, wie Silikon, Glas, Kunststoff oder Metall. Der hohe Fluss, die massiven Scherkräfte, hohe Aufprallenergien und begleitende Fremdkörperreaktionen gegen die unphysiologischen Oberflächen haben negative Folgen auf das Blut und seine Bestandteile.

Ständige Weiterentwicklung der Materialien und Systemkomponenten (Oxygenatoren, Schlauchsysteme, Pumpmechanismen) und die Erlangung weiterer physiologischer Kenntnisse im Zusammenhang mit der extrakorporalen Zirkulation helfen die negativen Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine zu vermindern.

1.4 Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation auf das Immunsystem

Als Folge der extrakorporalen Zirkulation kommt es zur Aktivierung des Immunsystems und hier vor allem des Plasmamediatorsystems, dessen wichtigste Komponenten das Komplement-, das Gerinnungs-, das Fibrinolyse- und das Kallikrein-Kininkaskadesystem sind. Des Weiteren kommt es zu einer Aktivierung von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN), der damit verbundenen Freisetzung von Proteasen sowie zur Synthese und Freisetzung verschiedener, u.a. in dieser Studie beschriebenen Zytokinen bzw. Leukozytenadhäsionsmolekülen [3,4,5,6,7,14,15].

Unter dem Komplementsystem versteht man ein funktionelles System aus im Blut, in interstitieller Flüssigkeit und auf Zelloberflächen vorkommenden Proteinen, welche in den Körper eingedrungene Fremdstoffe mit oder ohne Beteiligung von Antikörpern inaktivieren können. Dies geschieht entweder über einen sogenannten klassischen oder einen alternativen Aktivierungsweg. Der Unterschied zwischen beiden Wegen liegt darin, dass die Kaskade des klassischen Weges über Antigen-Antikörper-Reaktionen, die Aktivierung des alternativen Weges hingegen durch bakterielle Lipopolysaccharide (LPS), Immunkomplexe und durch Kontakt zu artifiziellen Membranen ausgelöst wird. Zwei Faktoren dieser Enzymkaskade nehmen einen besonderen Stellenwert ein. Hierbei handelt es sich um die Faktoren C3a und C5a, beide auch als Anaphylatoxine bekannt. Beide Faktoren führen zu einer Degranulation von Mastzellen, zu einer Prostaglandin-Synthese vor allem im Lungengewebe sowie zur Chemotaxis von Granulozyten und Makrophagen. Insbesondere C5a stimuliert zudem die PMN's zum „oxidative burst“ und damit auch zur Freisetzung lysosomaler

Enzyme, wie z.B. der Elastase [15,135,136]. Eine erhöhte Bindung von C5a an die Granulozyten, vor allem an die des Lungengewebes, findet sich bereits intraoperativ [12,13]. Der schädigende Prozess liegt nun in einer Aktivierung und Aggregation dieser polymorphkernigen Granulozyten (PMN) sowie der Thrombozyten in der Lunge. Durch die erhöhte Anzahl von proinflammatorischen Zellen in der Lunge kann es im Zuge einer Degranulation zur verstärkten Freisetzung von proteolytischen Substanzen kommen, welche zu einer Schädigung des Lungengewebes führen können. Weiterhin besteht die Gefahr, dass sich die stark kumulierten Thrombozyten von den Gefäßwänden ablösen und somit die Gefahr von Embolien gegeben ist.

Die EKZ-induzierte Komplementaktivierung führt zu einer signifikanten postoperativen Verringerung der Komplement-Plasma-Level. Aufgrund der Reduktion der Serum-Plasma-Level ist die Effektivität des Systems stark eingeschränkt. Die Opsonierung von pathogenen Organismen kann nur noch eingeschränkt erfolgen, was zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führt [12].

Neben einer Aktivierung des Komplementsystems kommt es bereits kurz nach Initiierung der extrakorporalen Zirkulation zu einer Aktivierung des Hageman-Faktors (XII) der Blutgerinnungskaskade. Als ursächlicher Faktor gilt der Kontakt des Blutes zu den nicht-endothelialen Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine. Nur durch eine angemessene Heparinisierung des Patienten ist eine Koagulationsprophylaxe und damit eine Vermeidung von Thrombosen und Embolien möglich. Ebenfalls wird der Verbrauch von weiteren Gerinnungsfaktoren durch die Heparinabgabe vermindert [143]. Gleichzeitig mit der Aktivierung des Gerinnungssystems findet eine Aktivierung des Fibrinolyse-Systems statt. Als Zeichen der Aktivierung des fibrinolytischen Systems sind erhöhte Plasmin-Spiegel zu beobachten. Plasmin ist weiterhin in der Lage sowohl das Komplementsystem als auch die Kallikrein-Kaskade zu stimulieren. Die Kallikrein-Kaskade resultiert in der Bildung von Bradykinin. Dessen charakteristische Effekte äußern sich in einer erhöhten vaskulären Permeabilität, dilatierten Gefäßen (v.a. den Arteriolen), einer Kontraktion glatter Myozyten und einer verstärkten Schmerzsymptomatik [47].

Abgesehen von einer Aktivierung des Plasmakontaktsystems ist sowohl eine Veränderung von Zytokinen als auch von Leukozytenadhäsionsmolekülen im Blut des Patienten festzustellen. Zytokine sind lösliche Peptide und Proteine, die als chemische Mediatoren bereits in kleinsten Konzentrationen (nano- bis picomolar) biologisch wirksam werden. Sie dienen der intra- und extrazellulären Signalübertragung zwischen unterschiedlichen Zellen und Zelltypen, wie z.B. Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen, Fibroblasten und deren Aktivierung [8,9].

Eine Untergruppe der Zytokine bilden die sogenannten Interleukine. Hierbei handelt es sich um eine Sammelbezeichnung für strukturell und funktionell unterschiedliche Proteine und Peptide, welche von verschiedenen Leukozyten-Populationen sezerniert werden. Sie dienen u.a. der Zellaktivierung, der Zelldifferenzierung, der Zellproliferation sowie der Interaktion zwischen Leukozyten. Die Expression der Interleukine gilt als strikt reguliert. Das heißt, dass die Synthese in der Regel induziert wird.

Einige dieser Botenstoffe werden jedoch auch kontinuierlich produziert und sezerniert. Beeinflussend wirken physiologische Aspekte, wie der zirkadiane Rhythmus oder das Lebensalter sowie pathophysiologische Mechanismen wie Infektionen oder Neoplasien [9,14,40]. Interleukine können ihre Aktivität autokrin oder parakrin auf die Zellen in der Umgebung übertragen oder sie können eine hormonähnliche (endokrine) Funktion ausüben und somit systemischen Einfluss nehmen [14].

Neben dem Effekt der extrakorporalen Zirkulation auf verschiedene Zytokinpopulationen kann es zu einer verstärkten Beeinflussung von sogenannten Leukozytenadhäsionsmolekülen (ICAM's) kommen.

Die Adhäsion und die nachfolgende Interaktion von Zellen stellt eine Voraussetzung für die Entwicklung von Geweben bzw. Organen dar. Durch entsprechende Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen können zudem eine Vielzahl von Reaktionen ausgelöst und vermittelt werden. Neben der Initiierung von Phagozytose, Zellmigration, Immunreaktionen, Wundheilungsprozessen oder Wechselwirkung von Thrombozyten bzw. Leukozyten mit den Endothelien kann es u.a. zu einer Vermittlung von Entzündungsreaktionen kommen. Ermöglicht werden die Interaktionen vor allem über spezialisierte Membranregionen und durch Adhäsionsmoleküle, welche unabhängig von spezialisierten Membrandomänen einen Zusammenhalt herstellen können.

Ein Kernmerkmal von Entzündungsprozessen stellt die Rekrutierung bzw. die Migration von Leukozyten in das geschädigte Gewebe dar. Den Leukozytenadhäsionsmolekülen wird hierbei eine ausgeprägte Steuerfunktion zugeschrieben. Besagte Adhäsionsmoleküle, wie z.B. die endothelialen Glykoproteine ICAM-1 oder ICAM-2, finden sich u.a. auf der Oberfläche von Zellmembranen von Leukozyten, wie auch auf der Oberfläche von Endothelien. Durch spezifische Ligand-Rezeptor-Bindungen kommt es zu einer Bindung zwischen Leukozyten und der Gefäßwand und infolge dessen zu entsprechenden Interaktionen wie beispielsweise einer Einleitung der Emigration aktivierter Granulozyten. Insbesondere die neutrophilen Granulozyten scheinen eine sehr hohe Affferenz zu den entsprechenden Adhäsionsmolekülen zu haben. Dies wird über den kurzen Kontaktzeitraum von nur wenigen Minuten deutlich, den die Granulozyten benötigen, um eine Bindung und daran anschließend eine Interaktion aufzubauen [14].

In bisherigen Studien, die sich mit der Pathophysiologie der Herz-Lungen-Maschine befassen, spielten die Leukozytenadhäsionsmoleküle eine eher untergeordnete Rolle. Dem möglichen Zusammenhang zwischen einem eventuell zu beobachtbaren SIRS bzw. einer aufgetretenen pulmonalen Dysfunktion und einer Veränderung der Leukozytenadhäsionsmoleküle wurde bisher wenig Beachtung geschenkt [13,15,21,28,30,33, 42,47].

1.5 Zielsetzung der vorliegenden Studie

In dieser Studie wird ein besonderes Augenmerk auf die Pathophysiologie von Zytokinen sowie von Leukozytenadhäsionsmolekülen nach erfolgter extrakorporaler Zirkulation im Rahmen koronarchirurgischer Bypassoperationen gerichtet.

Bereits in einer Vielzahl vorangegangener Studien wurde den Zytokinen eine entscheidende Rolle in der Entwicklung eines systemischen inflammatorischen Syndroms bzw. dem Auftreten von Organdysfunktionen im Rahmen herzchirurgischer Operationen zugeschrieben [28,29,36,42,49,105]. Jedoch wurden während dieser Studien nur kleine Patientenkollektive untersucht, sodass ein kausaler Zusammenhang zwischen Zytokinpiegel-Veränderung und beobachteten pathophysiologischen Zusammenhängen nur ungenau beschrieben werden konnte.

Mit der vorliegenden Studie wird das Ziel verfolgt, in der perioperativen Phase einer koronarchirurgischen Bypassoperation einen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe der Konzentration verschiedener Zytokine bzw. Adhäsionsmoleküle und dem Auftreten von Organdysfunktionen bzw. inflammatorischen Reaktionen nachzuweisen. Dazu wurde einem Patientenkollektiv, welches einen komplikationslosen postoperativen Verlauf (komplikationslose Gruppe) aufwies, ein Vergleichskollektiv mit aufgetretenen Komplikationen (komplikationsbehaftete Gruppe) im Sinne einer systemischen inflammatorischen Reaktion (SIRS) bzw. mit pulmonaler Dysfunktion gegenüber gestellt.

Das Verständnis der Rolle einer Zytokinämie bzw. von Konzentrationsveränderungen der Leukozytenadhäsionsmoleküle im Rahmen eines SIRS/MODS kann zu einer besseren prognostischen Einschätzung des Patienten und zu verbesserten therapeutischen Vorgehensweisen führen. So könnten Strategien zur Verminderung einer Zytokinämie, z.B. durch Inhibition der Zytokinausschüttung über entsprechende Antikörper oder den Einsatz der Hämofiltration, positive Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf nehmen.

2 Methodik

2.1 Patienten

2.1.1 Patientengut

Zwischen Juni 1997 und November 1998 wurden 40 männliche Patienten, welche unter der koronaren Herzkrankheit litten und sich einer elektiven koronaren Bypassoperation zur Wiederherstellung einer suffizienten Myokardperfusion unterziehen mussten, untersucht.

Gemäß den Richtlinien der Ethikkommission wurden die Patienten über den Inhalt der Studie aufgeklärt und lediglich nach einer persönlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie in das Patientenkollektiv aufgenommen.

2.1.2 Daten

Um einen Vergleich von Patienten, bei denen sich manifeste Organdysfunktionen einstellten (komplikationsbehaftete Gruppe), mit Patienten, bei welchen keine postoperativen Komplikationen auftraten (komplikationslose Gruppe), erstellen zu können, wurden präoperative, operative sowie postoperative Daten erfasst. Dazu wurde ein Anamnese- und Verlaufsbogen erstellt.

a) Präoperative Daten

Die biometrischen Daten umfassten:

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Größe.

Um Aufschlüsse über das Ausmaß der bestehenden kardiopulmonalen Situation zu erlangen, wurden die nachfolgend aufgeführten Punkte aus der Krankengeschichte der Patienten aufgenommen und näher betrachtet:

- Art der KHK (Ein-, Zwei-, Dreifäßerkrankung und/oder Hauptstammstenose)
- Erkrankungen des Atemapparates (Obstruktion, Restriktion, Vitalkapazität)
- Stadium nach NYHA (New York Heart Association)
- Cardiac Index
- linksventrikuläre Auswurfraction (Ejektionsfraction)
- linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP).

Im Hinblick auf die bekannten Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit wurde das Augenmerk auf das Vorhandensein bestehender Fettstoffwechselstörungen, eines bestehenden Hypertonus, eines Nikotinabusus sowie eines manifesten Diabetes mellitus gerichtet.

b) Operative Daten

Um Aufschluss über eventuell bestehende Unterschiede in der operativen- bzw. intensivmedizinischen Behandlung zwischen den Patienten zu erlangen, wurden die nachfolgend aufgeführten Parameter erfasst:

- Operationsdauer
- Dauer der extrakorporalen Zirkulation
- Ischämiedauer
- Oxygenator-Typ
- Verabreichung von Kortikoiden
- Systemischer Gefäßwiderstand (SVR-Systemic vascular resistance)
- Herzindex (Cardiac Index)
- PaO₂ vor der Herz-Lungen-Maschine (bei einem FiO₂ von 100%)
- PaO₂ nach der Herz-Lungen-Maschine (bei einem FiO₂ von 100%).

c) Postoperative Daten

Nach Beendigung der Operation wurden alle Patienten auf die kardiochirurgische Intensivstation verlegt. Dort wurden als Indikatoren für den Gesundheitszustand des Patienten kardiale, pulmonale, inflammatorische und Nierenfunktionsparameter ermittelt.

Um Aufschluss über die kardialen Parameter zu erlangen, wurde das Augenmerk auf

- den systemischen Gefäßwiderstand (SVR - Systemic vascular resistance)
- den Herzindex (Cardiac Index)
- sowie den arteriellen Blutdruck

gerichtet. Aufgrund dieser Daten wurde über die Verabreichung von Katecholaminen entschieden.

Zum Nachweis eines evtl. eingetretenen perioperativen Infarktes wurden die Serumkonzentrationen der Creatin-Kinase (Gesamt-CK) und ihres Isoenzym der CK-MB (Herzmuskeltyp) bestimmt und in Relation zueinander gesetzt.

Nach der in dieser Studie verwandten Einteilung hat derjenige einen Infarkt, dessen CK-MB einen Wert von mindestens 60 U/L überschreitet und größer als 10% der CK ist. Des Weiteren müssen sich entsprechende Korrelate im EKG finden.

Rückschlüsse über den pulmonalen Zustand wurde den nachfolgend aufgeführten Daten entnommen:

- FiO₂ (Inspiratorische Sauerstoffkonzentration)
- arterielle Blutgase.

Der Extubationszeitpunkt und damit die Nachbeatmungsdauer wurde in Abhängigkeit von den arteriellen Blutgasen und dem klinischen Gesamtzustand des Patienten festgelegt.

Zum Nachweis eines inflammatorischen Prozesses wurden

- Temperatur
- CRP
- Leukozyten

bestimmt. Zudem floss die klinische Bewertung des Patienten von nicht an der Studie beteiligten Ärzten mit in die Diagnose ein.

Die Beurteilung der Nierenfunktion erfolgte anhand der Urinausscheidung und über die Plasmakonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff.

Intraoperativ sowie in der postoperativen Phase wurden als hämodynamische Parameter

- Herzfrequenz
- arterieller Blutdruck
- Herz-Zeit-Volumen
- Systemischer Gefäßwiderstand
- zentralvenöser Druck (ZVD)
- pulmonalarterieller Druck (PAP) einschließlich des pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PCWP)

erfasst.

Die Registrierung des Herz-Zeit-Volumens (HZV) und des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) wurden im OP wie auch auf der Intensivstation unter Zuhilfenahme eines Hämodynamikmonitores, Modell Sirecust 1280 der Fa. Siemens, ermittelt und berechnet.

Die Bestimmung der oben aufgeführten hämodynamischen Parameter erfolgte mit Hilfe eines Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter der Fa. Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, welcher in typische Weise unter Narkosebedingungen platziert wurde.

Bei dem verwandten Verfahren zur Ermittlung des HZV handelt es sich um das sog. „Bulus-Thermodilutionsverfahren“. Die Messung wird durchgeführt, indem ein Bolus von 10 ml physiologischer Kochsalzlösung mit einer bestimmten Temperatur über den Katheter in das rechte Atrium injiziert wird. Die hieraus resultierende Temperaturveränderung des Blutes wird über einen Thermistor, welcher sich im Bereich der Pulmonalarterie befindet, gemessen.

Die Genauigkeit dieser Bestimmung hängt sowohl davon ab, wie präzise die Dosierung der injizierten Flüssigkeit ist als auch von dem Bekanntheitsgrad der verabreichten Flüssigkeitstemperatur. Diese Methode basiert auf dem Prinzip der von Adolf E. F. Fick entwickelten Farbstoffverdünnungsmethode.

Über mehrere Messzeitpunkte hinweg (siehe 2.6) wurden verschiedene Zytokine/Leukozytenadhäsionsmoleküle bestimmt. Dabei handelte es sich um:

- Interleukin 2 (IL-2)
- Interleukin 6 (IL-6)
- Interleukin 8 (IL-8)
- Interleukin 10 (IL-10)
- Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)
- Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)
- Intercellular adhaesion molecule 1 (ICAM-1).

2.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die ein oder mehrere der nachfolgend aufgeführten Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:

- Tumorerkrankungen
- schwerste Herzinsuffizienz (NYHA Grad IV)
- linksventrikuläre Auswurfraction < 50%
- linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) > 30 mmHg
- Notfalloperationen
- Einnahme von Kortikoiden
- eingeschränkte Nierenfunktion → Serumkreatinin >1,5 mg/dl
- insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Leberinsuffizienz
- weibliches Geschlecht.

2.2 Gruppeneinteilung

In dieser Studie wurde einem Patientenkollektiv, welches einen komplikationslosen postoperativen Verlauf aufwies (im Nachfolgenden Gruppe 1), ein Vergleichskollektiv mit aufgetretenen Komplikationen (im Nachfolgenden Gruppe 2) gegenüber gestellt.

Es wurde festgelegt, dass derjenige Patient in Gruppe 2, also in die komplikations-behaftete Gruppe, aufgenommen wird, welcher

1. eine postoperative inspiratorische Sauerstoffkonzentration FiO_2 von mindestens 40% 24 Stunden nach dem Eingriff benötigte, um eine ausreichende Oxygenierung sicherzustellen, und
2. länger als 24 Stunden intubationspflichtig und kontrolliert maschinell beatmet war.

Die Extubation wurde in Abhängigkeit von einer adäquaten Muskelspannung, einer angemessenen, eigenständigen Atmung sowie bei guten arteriellen Blutgaswerten (O_2 -Partialdruck > 85 mmHg bei einem FiO_2 < 40%) der Patienten erwogen.

2.3 Narkose: Prä- und intraoperative Medikation

Die Prämedikation und das Narkoseverfahren wurde bei allen Patienten durch die Abteilung Anästhesie der Justus-Liebig-Universität Gießen nach standardisierter Methode durchgeführt.

Die Prämedizierung der Patienten erfolgte bereits am Abend vor der Operation mit der oralen Verabreichung von 2 mg Flunitrazepam (Rohypnol®).

Etwa 60-90 Minuten vor Beginn der Operation wurden 20-30 mg Morphinsulfat (MST®) sowie 1-2 mg Flunitrazepam (Rohypnol®) per os verabreicht.

Bei der durchgeführten Narkoseform handelte es sich um eine modifizierte Neuroleptanalgesie.

Die Einleitung der Narkose erfolgte durch Gabe von Sufentanil 25 µg, Midazolam 5 mg sowie Pancuroniumbromid 8 mg zur Muskelrelaxierung. Intraoperativ erhielten die Patienten zur Aufrechterhaltung der Narkose identische Narkotika bzw. Analgetika. Die Medikation während der Narkoseführung wurde an den jeweiligen Bedarf des Patienten angepasst.

Bis zum Beginn der extrakorporalen Zirkulation erfolgte eine kontrollierte maschinelle Beatmung mit 100 % Sauerstoff ohne positiven endexpiratorischen Druck (PEEP). Während der extrakorporalen Zirkulation erfolgte eine Insufflierung der Lunge mit Raumluft bei einem FiO₂ von ca. 21%.

Die Narkoseführung sowie die Indikationsstellung zur Gabe sämtlicher Medikamente (Volumen, Narkotika, Analgetika) lag im Ermessen der jeweiligen Anästhesisten.

2.4 Methodik der extrakorporalen Zirkulation (EKZ)

2.4.1 Aufbau der Herz-Lungen-Maschine

Die verwandten Herz-Lungen-Maschinen bestanden aus verschiedenen Einzelkomponenten. Zu jeder Maschine gehören eine arterielle Rollerpumpe sowie drei Saugpumpen. Des Weiteren fand sich im Grobaufbau der Herz-Lungen-Maschine ein Wärmetauscher (Normo-Hypothermiegerät) sowie die Oxygenator-Einheit. Diese bestand in unserer Studie ausschließlich aus Membran-Oxygenatoren der Firmen Medtronic, Anaheim, California/USA; Sorin Biomedica, Düsseldorf und Jostra, Hirtlingen.

Das nachfolgende Schema stellt das System der extrakorporalen Zirkulation im Grobaufbau dar.

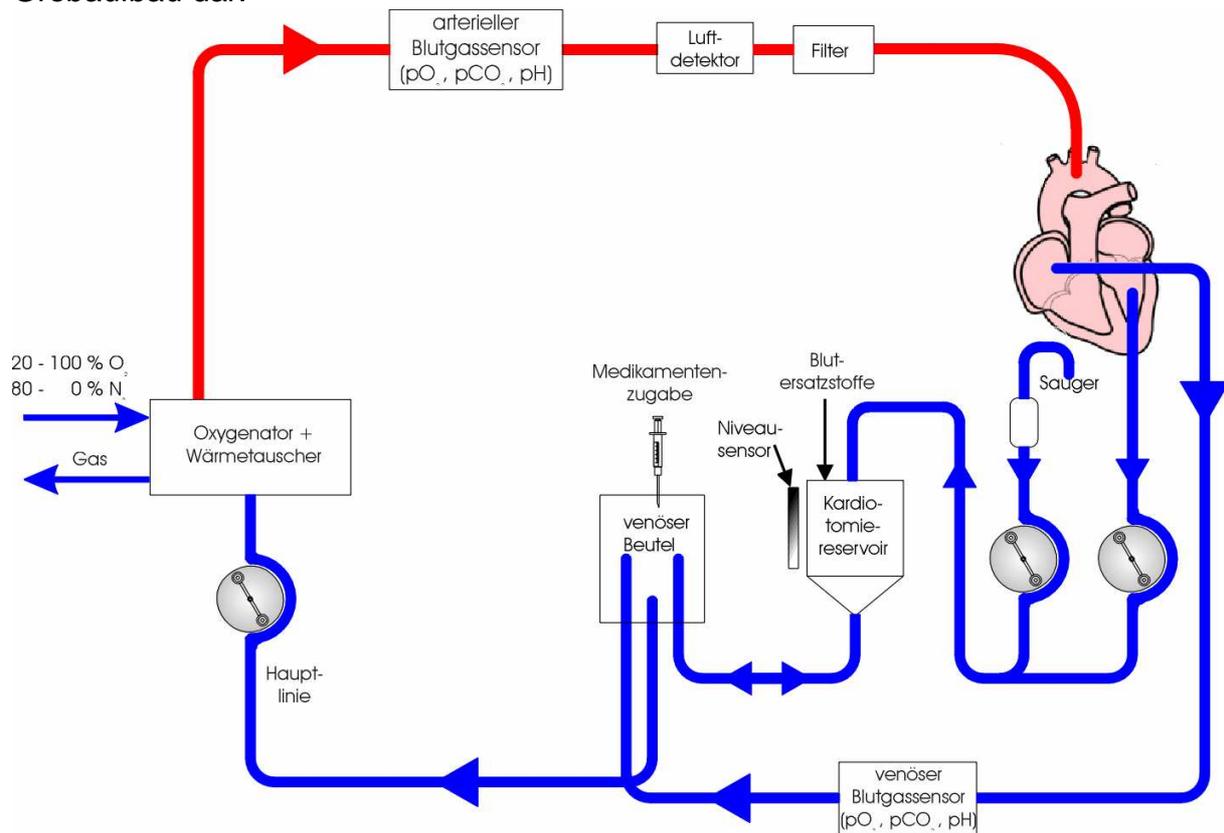


Abbildung 2.1 Schematische Darstellung der extrakorporalen Zirkulation

2.4.2 Einzelkomponenten der Herz-Lungen-Maschine

Folgende Einzelkomponenten der Herz-Lungen-Maschine kamen im Rahmen des kardiochirurgischen Eingriffes standardmäßig zum Einsatz:

a) Pumpensystem:

Wie schon erwähnt, handelte es sich bei dem in dieser Studie verwandten Pumpensystem um Rollerpumpen (vgl. Abb. 2.2).

Die Rollerpumpen pressen das Perfusat, welches sich in einem elastischen, meist aus Silikon bestehendem, Schlauch befindet, gegen ein kreisförmiges Widerlager. Hierbei wird darauf geachtet, dass die Pumpen mit möglichst vollkommener Okklusion arbeiten, um einen Reflux korpuskulärer oder flüssiger Blutbestandteile zu verhindern. Die Rollerpumpen sind praktisch in der Lage einen kontinuierlichen, nahezu nicht-pulsatilen Fluss zu gewährleisten.

Zum Einsatz kamen in dieser Studie Modelle der Fa. Stöckert, Modell Multiflow sowie der Fa. Polystan, A.D. Krauth, Hamburg. Beiden Modellen ist gemeinsam, dass sie einen nahezu kontinuierlichen Fluss des Perfusats ermöglichen können.

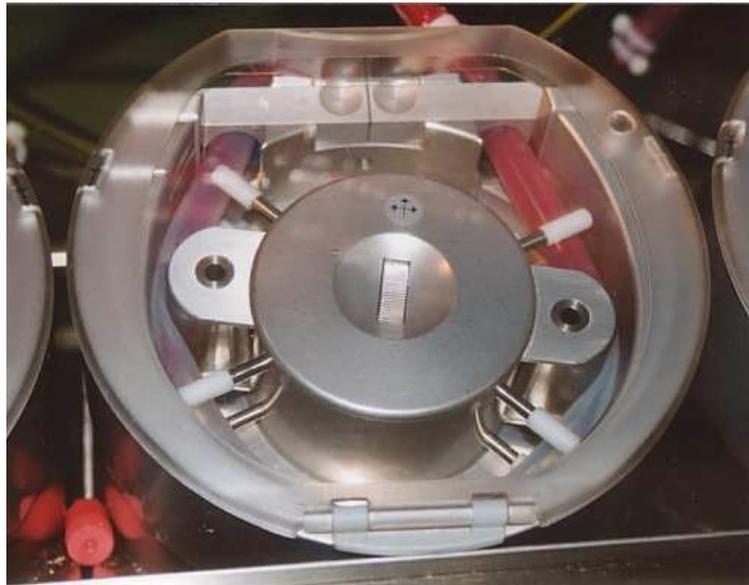


Abbildung 2.2 Rollerpumpeneinheit

b) Oxygenatoren

Während der Studie wurden drei verschiedene Oxygenator-Typen, Maxima Carmeda plus (Medtronic, Anaheim, California/USA), Monolyth (Sorin Biomedica, Düsseldorf) und Jostra (Jostra, Hirrlingen), verwendet. Den drei Modellen ist gemeinsam, dass es sich um Hohlfasermembranoxygenatoren mit einem extraluminalem Fluss (ELF) handelt. Bei dieser Art Oxygenatoren befindet sich die Gasphase, also Sauerstoff, Kohlendioxid und Stickstoff, in der Hohlfaser. Das Blut zirkuliert durch das Behältnis mit dem Hohlfaser-Membranbündel und umströmt so die gashaltigen Membranen.

Aufgrund der 1000fach höheren Viskosität des Blutes, z.B. im Vergleich zum Sauerstoff, besteht nur für gasförmige Stoffe die Möglichkeit, die Membranen zu durchdringen. Aufgrund dieser Gegebenheit erübrigt sich eine übermäßige Erhöhung des Gas-Perfusionsdruckes. Durch eine exzessive Druckerhöhung der Gasphase kann es zudem zu einer Bläschenbildung im zirkulierenden Blutvolumen kommen, was es zu vermeiden gilt. Die jeweiligen Gase, vor allem Sauerstoff und Kohlendioxid, diffundieren in Abhängigkeit ihres jeweiligen Partialdruckgradienten durch die Membran. Hierdurch nähert man sich den natürlichen Gegebenheiten, wie sie in der Lunge vorliegen, an.

Ein weiterer Vorteil des ELF oder auch „Blood outside“-Oxygenatoren im Gegensatz zu Systemen, bei denen sich die Blutphase innerhalb der Membranen befindet, den sog. „Blood inside“-Systemen, liegt u.a. darin begründet, dass durch den extraluminal stattfindenden Stoffaustausch eine vergrößerte Blut-Gas-Austauschfläche zu Verfügung steht. Zudem lassen sich durch die geometrische Anordnung der Kapillaren/Membranen eine bessere Durchmischung des Blutes und damit verbesserte Oxygenierungsergebnisse erzielen. So haben in vitro Versuche und klinische Beobachtungen gezeigt, dass sich die benötigte Membranaustauschfläche im Vergleich zu „Blood-Inside-Oxygenatoren“ um 30-50% reduzieren lässt [16].

Im Gegensatz zum früher häufig verwandten Bubble-Oxygenator, bei dem der Sauerstoff in Form von Gasbläschen mit dem Perfusat in Berührung kam, erreicht man durch den Einsatz des Membran-Oxygenators eine geringere Hämolyse, eine geringere Degranulation neutrophiler Granulozyten sowie eine Verminderung der Thrombozytenaggregation [17,18,19,20]. Aufgrund dieser Eigenschaften hat sich der Membran-Oxygenator in der Herzchirurgie etabliert.

Unterschiede zwischen den Oxygenatoren finden sich v.a. in der Membranoberfläche und der Membranbeschichtung. So findet sich beim Typ Maxima Carmeda plus eine effektive Membranoberfläche von 2,3 m².

Der Monolyth-Oxygenator weist wie der Jostra-Oxygenator eine effektive Membranoberfläche von 1,8 m² auf.

c) Weitere Komponenten der Herz-Lungen-Maschine

Nachfolgend aufgeführte Komponenten kamen standardisiert bei allen Patienten zum Einsatz:

Zum Transport des Perfusats kamen **Schlauchsysteme** vom Modell Monolyth (Stöckert Inst., München) zum Einsatz.

Das **Kardiotomiereservoir**, also das Behältnis zum Auffangen abgeleiteter bzw. abgesaugter Flüssigkeiten aus dem Operationsgebiet (v.a. Blut), wurde vom gleichen Hersteller gefertigt wie der verwandte Oxygenator-Typ.

Bei den **arteriellen Filtern** handelte es sich um die nachfolgenden Modelle:

- 1.) Sorin ABF 40 µm - bei Monolyth-Oxygenator (Sorin, Düsseldorf)
- 2.) Sorin ABF 40 µm - bei Jostra-Oxygenator (Sorin, Düsseldorf)
- 3.) Medtronic 40 µm - bei Maxima Carmeda plus (Medtronic, Anaheim, California/USA).

Der arterielle Filter befindet sich, wie aus Abbildung 2.1 zu entnehmen ist, zwischen dem arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine und dem Patienten. Seine Aufgabe besteht darin, eventuell noch vorhandene Mikrothromben und/oder Luftbläschen aus dem oxygenierten Blut herauszufiltern.

Die weiteren Komponenten sind der Vollständigkeit halber stichpunktartig aufgeführt:

- Arterielle Kanüle in der Regel 6,5 mm, jedoch an die Körperoberfläche angepasst (Stöckert Instr., München)
- Venöse Kanüle „Two-Stage-Kanüle“, an die Körperoberfläche angepasst (Stöckert Instr., München)
- Hämofilter 1. HF 80 (Fresenius, Bad Homburg)
2. Bellco Rapido (Sorin, Düsseldorf)
- Kardioplegie Custodiol® (Dr. F. Köhler Chemie GmbH)
- Druckaufnehmer Modell Statham (Bentley Laboratories, Uden/NL)

- Temperatursonde YSI (Yellow Springs Instruments/USA)
- Oxy-Sat-Meter Bentley SM-0100 (Bentley Laboratories, Uden/NL)
- Gasflowmeter Sechrist Gasblender (Sechrist Industries, California/USA)
- Wärmetauscher (Normo-Hypothermiegerät) (Stöckert Instruments, München).

Die Füllung bzw. das **Primingvolumen** der Herz-Lungen-Maschine bestand aus nachfolgend aufgeführten Substanzen:

- 2000 ml Ringer-Lösung (Fresenius AG, Bad Homburg)
- 100 ml Natriumchlorid 10% (Braun Melsungen, Melsungen)
- 250 ml Humanalbumin 5% (Behringwerke AG, Marburg)
- 20 ml Kaliumchlorid
- 0,25 ml Heparin
- 100 ml Natriumbikarbonat 8,4% (Pfrimmer Kabi GmbH, Erlangen)

Insgesamt bestand das Primingvolumen der Herz-Lungen-Maschine damit in allen Fällen aus ca. 2500 ml.

2.5 Operativer Ablauf, extrakorporale Zirkulation (EKZ) und Myokardprotektion

Vor dem operativen Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wurde durch eine 35-45 minütige Zirkulation der Priminglösung eine Entlüftung des Systems erreicht.

Der operative Ablauf der EKZ begann mit der Kanülierung der Aorta ascendens (arterieller Schenkel). Im Anschluss daran wurde der rechte Vorhof inzidiert und über diesen eine Kanüle in die Vena cava inferior eingeführt (venöser Schenkel). Bei der platzierten Kanüle handelt es sich um eine mit seitlichen Perforationen versehene, sogenannte „Two-Stage-Kanüle“, deren zentrale Öffnung in das rechte Atrium eingebracht wurde. Nach erfolgter Platzierung und Fixation wurde das venöse Blut nun aus der Vena cava inferior und aus dem rechten Vorhof zur Herz-Lungen-Maschine geleitet. Mit dieser Methode ist es nicht möglich den gesamten Blutfluss am Herzen vorbeizuleiten. Man geht davon aus, dass noch immer 10% des system-venösen Blutes über den rechten Ventrikel in den Lungenkreislauf gelangen. Man spricht daher von einem partiellen kardiopulmonalen Bypass.

Kurz vor Beginn der Kanülierung gab man zur Antikoagulation 300 i.E./kgKG Heparin i.v., welches nach Beendigung der EKZ im Verhältnis 1:1,3 durch Protamin-Sulfat antagonisiert wurde.

Die Herz-Lungen-Maschine übernahm nach erfolgter Antikoagulation unter kontinuierlichem Maschinenfluss den Großteil des Blutvolumens bei schlagendem Herzen. Man ging bei der Abschätzung des Maschinenflusses von der Körperoberfläche des Patienten aus. Als Richtwert galten $2,4 \text{ l/m}^2 \text{ KOF/min.}$ Nach induziertem Kammerflimmern wurde die Aorta ascendens okkludiert.

Proximal der Abklemmung wurde nun mit der antegraden Infusion der gekühlten kardioplegen Lösung (Custodiol[®], Dr. F. Köhler Chemie GmbH) in das Koronargefäßsystem begonnen und der künstliche Herzstillstand herbeigeführt. Zeitgleich erfolgte mittels gekühlter Ringer-Lösung eine topische Abkühlung des Herzens zum Zweck der hypothermen Myokardprotektion.

Durch den Einsatz eines Hämofilters (HF 80 Fresenius, Bad Homburg bzw. Belco Rapido, Sorin, Düsseldorf) wurde bei allen Patienten nach dem Prinzip der Ultrafiltration die kardioplege Lösung innerhalb der ersten zwanzig Minuten aus dem zirkulierenden Blutvolumen entfernt. Gleichzeitig erreichte man durch diese Methode eine Konzentrierung des Blutes auf Hämoglobinkonzentrationen um 8-9 g/dl. Das durch diese Methode gewonnene Blut wurde den Patienten bis zur Beendigung der Operation reinfundiert.

Zudem war man darauf bedacht, den Blutverlust unter der Operation so gering wie möglich zu halten. Aus diesem Grund wurde das im Operationsgebiet anfallende Blut abgesaugt und dem extrakorporalen System wieder zugeführt. Diese Methode ist jedoch mit einer erheblichen Traumatisierung des Blutes verbunden [128].

Das im linken Ventrikel anfallende Blut wurde unter Zuhilfenahme eines Absaugkatheters („Vent“), welcher in die Aortenwurzel bzw. in den linken Ventrikel platziert wurde, zur Herz-Lungen-Maschine abgeleitet.

Nach Anlage der peripheren Anastomosen zwischen Koronarien und entnommener Vene bzw. Arteria mammaria interna erfolgte durch die Wiedereröffnung der Aorta die Freigabe des Blutstroms in die Koronargefäße und somit die Beendigung der Myokardischämie. Als Komplikation gilt in dieser Phase das Kammerflimmern, welches dann durch sofortige Defibrillation unterbunden wurde. Die Herz-Lungen-Maschine unterstützte in der sich anschließenden sogenannten Reperfusion-Phase weiterhin das Herz. In diesem Zeitraum wurden die zentralen Anastomosen der Venentransplantate an den tangential ausgeklemmten Bereich der Aorta ascendens angelegt. Gleichzeitig wurde mit der Wiederaufwärmung des Patienten begonnen.

Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurden die zu- und ableitenden Schlauchsysteme der Herz-Lungen-Maschine dekanüliert und entfernt. Nachfolgend wurde nun der Heparin-Antagonist Protamin verabreicht. Der arterielle Mitteldruck des Patienten wurde während des kardiopulmonalen Bypasses auf Werte um 50-70 mmHg eingestellt. Die mittlere rektale Temperatur betrug unter der EKZ ca. 34° C.

2.6 Entnahmeplan der Blutproben

Die Entnahmen der Blutproben für die laborchemischen Untersuchungen fanden zu insgesamt sechs Messzeitpunkten in der komplikationslosen Gruppe 1 bzw. zu vier Messzeitpunkten in der komplikationsbehafteten Gruppe 2 statt.

Tabelle 2.1 Messzeitpunkte der beiden Gruppen

Messzeitpunkte	Gruppe 1	Gruppe 2
intraoperativ	Ja	Nein
4 Stunden postoperativ	Ja	Nein
1. Tag postoperativ	Ja	Ja
2. Tag postoperativ	Ja	Ja
3. Tag postoperativ	Ja	Ja
4. Tag postoperativ	Ja	Ja

Da im Voraus nicht abzusehen war, bei welchem Patienten sich ein komplikationsbehafteter Verlauf einstellt, wurde nach Komplettierung der Gruppe 1 (n = 28) auf die weitere intraoperative und 4 Stunden postoperative Blutentnahme verzichtet.

Im Voraus von jedem zu operierenden Patienten Proben zu entnehmen und dadurch Werte von jedem Messzeitpunkt zu erhalten, ist sowohl aus ethischen als auch aus finanziellen und logistischen Gründen nicht vertretbar.

Während des Beobachtungszeitraumes fanden sich 12 Patienten mit erfüllten Aufnahmekriterien für Gruppe 2. Bei etwa 1100 durchgeführten Operationen entspricht dies einer Komplikationsrate von ca. 1%.

Die Blutentnahmen erfolgten jeweils vor Einleitung des kardiopulmonalen Bypasses im Operationssaal und vier Stunden postoperativ auf der Intensivstation. Die übrigen Entnahmen fanden an den folgenden Tagen jeweils um 8:00 Uhr statt. Als Entnahmekategorie diente die im Rahmen der Blutdruckmessung mit einem Verweilkatheter (Braunüle®) punktierte Arteria radialis. In Ausnahmefällen, d.h., wenn kein Zugang über die Arteria radialis möglich war, wurde das Blut aus dem zentralen Venenkatheter entnommen.

In einer von Deng et al. [8] durchgeführten Studie, welche dem Zweck diente, Konzentrationsunterschiede von Zytokinen zwischen venösem zum arteriellem Gefäßsystem nachzuweisen, zeigten sich keine signifikanten Differenzen der Zytokinwerte zwischen der arteriellen oder venösen Blutentnahme.

Zur laborchemischen Analyse wurden jeweils zwei Entnahmeröhrchen Citrat-Blut à 5 ml sowie ein Entnahmeröhrchen EDTA (Ethyldiaminetetraacetic acid) à 10 ml entnommen.

2.7 Labormethodik

2.7.1 Aufbereitung der Blutproben

Die gesammelten Blutproben wurden sofort nach der Entnahme auf Eis gelagert und umgehend ins Labor transportiert. Das Blut wurde anschließend bei 4000 Umdrehungen/min und bei 4° Celsius 15 Minuten lang zentrifugiert. Bei der verwendeten Zentrifuge handelte es sich um das Modell Universal/K₂S der Fa. Hettich, Tuttlingen. Der entstandene Überstand wurde mittels Transferpipetten in Eppendorf-Cups (1 ml) überführt.

Bis zur weiteren Verarbeitung wurden die Proben dann bei -35° tiefgefroren und gelagert.

Aus den gesammelten Proben wurden zu einem späteren Zeitpunkt die nachfolgend aufgeführten Zytokine bestimmt:

- Interleukin 2 (IL-2)
- Interleukin 6 (IL-6)
- Interleukin 8 (IL-8)
- Interleukin 10 (IL-10)
- Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)
- Transforming growth factor-β1 (TGF-β1)
- Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1).

Am jeweiligen Messtag wurden die Proben dann auf Raumtemperatur aufgewärmt und anschließend, um evtl. vorhandene Ausflockungen zu entfernen, mit Hilfe einer Eppendorfszentrifuge Modell Biofuge pico (Heraeus Instruments GmbH, Hanau) bei 13.000 Umdrehungen/min 3 Minuten zentrifugiert.

2.7.2 Testprinzip: ELISA

Im Folgenden wird die ELISA Technik (Enzyme-linked immunosorbent assay) kurz dargestellt. Mit Hilfe dieses Testverfahrens lassen sich Stoffe bzw. Stoffgemische mit einer sehr hohen Spezifität bei gleichzeitiger hoher Sensitivität nachweisen.

Mittels des ELISA-Tests ist eine immunologische Bestimmung biologisch aktiver Substanzen in Körperflüssigkeiten möglich. Es handelt sich um ein Testverfahren, bei dem Antigene oder Antikörper mittels eines enzym-markierten Antikörpers (Konjugat) und einer dadurch katalysierten Farbreaktion semi-quantitativ erfasst und nachgewiesen werden.

Der ELISA stellt heute die wohl am besten technisierte/automatisierte Untersuchungsmethode überhaupt dar. Wegen der universellen Anpassbarkeit und durch die Standardisierung der ELISA-Platten ist der ELISA eine der am häufigsten durchgeführten Prozeduren im medizinischen Laboralltag. Dieses Testverfahren ist annähernd so empfindlich wie die analoge radiologische Immunoassay-Methode, bei der

ein leicht nachweisbares Radionuklid (statt wie hier eines Enzyms) an das Antigen oder den Antikörper angekoppelt wird.

Verschiedene ELISA Testprinzipien (Strip-ELISA, indirekter Ab-ELISA, kompetitiver ELISA) sind bekannt und werden im labortechnischen Alltag verwandt. In vorliegender Studie kam die sog. Sandwich-ELISA-Technik zum Einsatz, welche nachfolgend kurz dargestellt wird.

Bei diesem Testverfahren ist die ELISA-Platte (Mikrotiterplatte) mit charakteristischen Antikörpern beschichtet. Bei diesen Antikörpern handelt es sich um spezifische, aus Hybridomzellen erzeugte, monoklonale Antikörper.

Nun werden Standardproben mit einer bekannten Menge des jeweiligen Agens und eine bestimmte Menge Patientenplasma in die Vertiefungen (Wells) der Mikrotiterplatte pipettiert. In Abhängigkeit des entsprechenden Tests können nun im Plasma vorhandene IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, TGF- β 1 oder ICAM-1 innerhalb einer vorgegebenen Inkubationszeit an die immobilisierten/fixierten Antikörper am Boden der Wells binden. Jegliche ungebundenen Anteile werden durch mehrere Waschvorgänge aus den Wells entfernt. Im Anschluss daran wird dem Testmaterial ein spezifischer enzym-markierter „Anti-Antikörper“ zugesetzt, welcher sich den gebildeten Immunkomplexen in den Wells anlagert. Häufig werden zwei verschiedene Antikörper verwandt um unterschiedliche Epitope darzustellen, wodurch man eine höhere Sensitivität erreichen kann.

Nach einem weiteren Waschvorgang können die gebundenen Enzym-Substrat-Komplexe, in diesem Fall die genannten Zytokine, sichtbar gemacht werden. Dies erfolgt durch die Zugabe eines chromogenen Substrats zum Reaktionsansatz, mit dessen Hilfe eine photometrische Bestimmung durchgeführt werden kann. Durch den Vergleich der Immunkomplex-gebundenen Markerenzyme mit Standards bekannter Konzentration bzw. Enzymaktivität kann eine Aussage über die Quantität der Zytokine gemacht werden.

Die einzelnen Waschschritte erfolgten mit einem speziellen ELISA-Washer Modell EAW II der Fa. SLT-Labinstruments, Grödig, Österreich unter Zuhilfenahme der „Bottom-Wash“-Technik. Durch diese Einstellung war ein gründlicherer Waschvorgang möglich.

Die photometrische Bestimmung der Farbintensitäten fand unter Zuhilfenahme eines „Microplate Readers“ (Modell Behring EL 311 der Fa. Bio-Tek Instruments, Highland Park, USA) bei einer Wellenlänge von 480 nm statt.

Die anschließende Umrechnung der gemessenen Intensitäten erfolgte mit einem Computer mit Hilfe des Programms Behring ELISA Auswerte Software V. 2.0 „BEAS Version 2.0“ der Fa. Behring.

Die Messungen fanden mit Test-Kits der folgenden Firmen statt:

- IL-2 - Medgenix IL-2 EASIA™ Kit, Fa. BioSource Europe S. A., Belgien
- IL-6 - Medgenix IL-6 EASIA™ Kit, Fa. BioSource Europe S. A., Belgien
- IL-8 - Medgenix IL-8 EASIA™ Kit, Fa. BioSource Europe S. A., Belgien
- IL-10 - Medgenix IL-10 EASIA™ Kit, Fa. BioSource Europe S. A., Belgien

sowie

- GM-CSF Quantikine® Human GM-CSF Immunoassay, Fa. R&D Systems GmbH
- ICAM-1 Quantikine® Human Soluble ICAM-1 Immunoassay, Fa. R&D Systems GmbH
- TGF-β1 Quantikine® Human TGF-β1 Immunoassay, Fa. R&D Systems GmbH.

In Abhängigkeit des verwandten Tests wurden entweder Citrat- oder EDTA-Plasma-proben verarbeitet.

Bis auf den GM-CSF wurden alle Kits mit EDTA-Plasma durchgeführt. Die Auswahl wurde nach der entsprechenden Test-Beschreibung des Herstellers getroffen. Die kleinsten nachweisbaren Konzentrationen unter Zuhilfenahme der obig genannten Assays sind in Tabelle 2.2 aufgeführt.

Tabelle 2.2 Minimal nachweisbare Konzentration der untersuchten Zytokine/Leukozyten-adhäsionsmoleküle

Zytokine/ Leukozytenad- häsionsmoleküle	minimal nach- weisbare Kon- zentration
IL-2*	0,1 U/ml
IL-6	2 pg/ml
IL-8	0,7 pg/ml
IL-10	1 pg/ml
GM-CSF	2,8 pg/ml
ICAM-1	7 ng/ml
TGF-β1	7 pg/ml

*Bei IL-2 konnte aufgrund der Vorgaben des Test-Kits nur eine Konzentrationsangabe in Units pro ml angegeben werden.

2.8 Fragestellung und statistische Berechnung

Mit Hilfe statistischer Rechenverfahren wurden die unter 2.1.2 genannten Parameter (präoperativ, operativ und postoperativ) auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe 1, die einen komplikationslosen Verlauf nach koronarchirurgischer Bypassoperation aufwies, und der Patientengruppe 2, welche einen komplikationsbehafteten Behandlungsverlauf hatte, untersucht.

Zum Einsatz kamen folgende statistische Testverfahren:

- Student t-Test
- Chi-Quadrat-Test (χ^2)
- Univariate Varianzanalyse mit Messwertwiederholung
- Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Die Auswertung erfolgte auf der Grundlage eines Signifikanzniveaus von $p < 0.05$.

Der t-Test kam bei einmalig erfassten, intervallskalierten Daten zum Einsatz. Mittels seiner Hilfe konnten signifikante Differenzen der Mittelwerte der Gruppen aufgezeigt werden. Bei ordinalskalierten Daten wurde zur Erfassung signifikanter Diskrepanzen der Mittelwerte der χ^2 -Test angewandt.

Bei mehrmaliger Erhebung eines Messwertes kam die univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung zum Einsatz. Mit ihrer Hilfe konnten signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen, eine zeitliche Veränderung der Messwerte zwischen den Messzeitpunkten sowie Unterschiede im Verhalten der beiden Gruppen über den Messzeitraum hinweg festgestellt werden.

Zur Überprüfung, inwieweit eine lineare Abhängigkeit zwischen zwei Datensätzen bestand, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman genutzt.

Die statistischen Testverfahren wurden mittels der Statistik-Programme SYSTAT Version 9.0 der Fa. SYSTAT Inc., Evanston, IL, USA und SPSS / PC+ Version 8.0 der Fa. SPSS Inc. Chicago, IL, USA durchgeführt.

Die nachfolgende Darstellung der Messwerte von Gruppe 1 und Gruppe 2 fand durch die Berechnung der Mittelwerte mit den jeweiligen Standardabweichungen statt.

3 Ergebnisse

Gruppe 1 (komplikationsloser Verlauf) bildet ein Kollektiv von $n = 28$, Gruppe 2 (komplikationsbehafteter Verlauf) ein Kollektiv von $n = 12$ Patienten.

3.1 Präoperativ ermittelte Daten

3.1.1 Biometrische Daten

In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 3.1) sind die ermittelten biometrischen Daten mit ihren Standardabweichungen vergleichend für Gruppe 1 und 2 aufgeführt. Die Überprüfung auf überzufällige Unterschiede erfolgte mittels des t-Tests.

Tabelle 3.1 Vergleich der biometrischen Daten

		Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
Gruppe 1	MW	62,79	172,6	82,1	27,54
	SD	8,17	6,21	9,21	2,21
Gruppe 2	MW	65,92	177,3	88,8	28,32
	SD	6,52	6,58	7,72	2,88
Signifikanzniveau		0.21	0.049*	0.028*	0.35

* signifikant

Hinsichtlich der biometrischen Daten und der präoperativen Befunde fielen die Größe und das Gewicht durch einen signifikanten Unterschied der Werte zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 auf. In Gruppe 2, d.h. in der komplikationsbehafteten Gruppe, waren die Patienten überzufällig größer und schwerer. Bezieht man jedoch Größe und Gewicht der Patienten auf den Body-Mass-Index (BMI), so fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen vergleichend Daten/Werte bestehender pulmonaler und kardialer Parameter für Gruppe 1 und Gruppe 2. Aufgeführt sind die ermittelten Anzahlen bzw. Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Überprüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erfolgte in Abhängigkeit der jeweiligen Daten mittels χ^2 - bzw. t-Test.

In Tabelle 3.2 wurden Unterschiede der pulmonalen Funktionsparameter (Obstruktion bzw. Restriktion) zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 auf signifikante Unterschiede mittels des χ^2 -Tests überprüft.

Tabelle 3.2 Vergleich der pulmonalen Funktionsparameter

Diagnose	Anzahl		Signifikanzniveau
	Gruppe 1	Gruppe 2	
Pulmonale Obstruktion	5	6	0.037*
Pulmonale Restriktion	6	2	0.730

* signifikant

Die statistische Auswertung hinsichtlich der präoperativ durchgeführten Lungenfunktionsuntersuchung ergab signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei der pulmonalen Obstruktion. In Gruppe 2 fand sich ein signifikant erhöhter Anteil an Patienten mit einer obstruktiven Ventilationsstörung. Restriktive pulmonale Dysfunktionen traten nicht signifikant gehäuft in einer der Gruppen auf.

Die Parameter hinsichtlich der Ausprägung der koronaren Herzkrankheit (KHK) einschließlich der instabilen Angina pectoris ließen keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen erkennen (Tab. 3.3).

Tabelle 3.3 Ausmaß der koronaren Herzkrankheit

Ausmaß der KHK ^{a)}	Anzahl		Signifikanzniveau
	Gruppe 1	Gruppe 2	
1-Gefäß-Erkrankung	0	1	0.320
2-Gefäß-Erkrankung	4	3	
3-Gefäß-Erkrankung	20	6	
Hauptstammstenose	4	2	
Instabile Angina pectoris	8	6	

^{a)} Koronare Herzkrankheit

Zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 fanden sich keine überzufälligen Unterschiede bezüglich der Stadien der Herzinsuffizienz nach den Kriterien der New York Heart Association (Tab. 3.4).

Tabelle 3.4 Vergleich der Stadien der Herzinsuffizienz

Stadium nach NYHA ^{b)}	Anzahl		Signifikanzniveau
	Gruppe 1	Gruppe 2	
I (oder keine Angaben)	1	2	0.227
II	12	3	
III	15	7	
IV	0	0	

^{b)} New York Heart Association

Beim Vergleich des präoperativ ermittelten linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) zeigte sich ebenfalls kein nach dem festgesetzten Signifikanzniveau bestehender Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 3.5 Vergleich der kardialen Funktionsparameter

Kardiale Funktionsparameter		Anzahl		Signifikanzniveau
		Gruppe 1	Gruppe 2	
LVEDP	MW	16,75	13,36	0.08
	SD	8.09	3.70	

Nicht in der Tabelle aufgeführt ist die präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Patienten. Diese lag im Mittel in beiden Gruppen bei 66 %.

3.1.2 Risikofaktoren

In Tabelle 3.6 sind die Daten zu den bekannten Risikofaktoren 1. Ordnung für die koronare Herzkrankheit für Gruppe 1 und Gruppe 2 aufgeführt.

Tabelle 3.6 Vergleich von Risikofaktoren für die KHK

	Nikotinabusus	Hypertonie	Fettstoffwechsel-Störungen	Diabetes mellitus (Typ 2 NIDDM)
Gruppe 1	6	19	24	6
Gruppe 2	7	12	11	2
Signifikanzniveau	0.014*	0.083	0.775	0.741

* signifikant

Aus den Daten ist ersichtlich, dass sich die beiden Gruppen im Punkt „Nikotinabusus“ signifikant unterscheiden. Im Verhältnis war die Zahl der Raucher in der Gruppe mit dem später komplikationsbehafteten Verlauf (Gruppe 2) signifikant höher als in Gruppe 1. In allen übrigen Risikofaktoren unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant.

3.2 Operativ und postoperativ ermittelte Daten

Bezüglich der intraoperativen Daten fanden sich signifikant erhöhte Werte bei der Operationsdauer sowie auch bei der Gesamtdauer der extrakorporalen Zirkulation in Gruppe 2. Die myokardiale Ischämiedauer, also der Zeitpunkt von der Abklemmung bis zur Wiedereröffnung der Aorta ascendens, unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 3.7 Vergleich verschiedener zeitlicher Parameter

		Operationsdauer (min.)	EKZ-Dauer (min.)	Ischämie-Dauer (min.)	Nachbeatmungsdauer (Std.)
Gruppe 1	MW	211,29	105,71	64,18	12,11
	SD	40,85	21,04	13,73	4,83
Gruppe 2	MW	302,58	141,58	76,50	105,17
	SD	104,76	48,46	28,90	62,53
Signifikanzniveau		0.012*	0.029*	0.182	< 0.01*

* signifikant

Die postoperative Nachbeatmungsdauer auf der Intensivstation zeigte einen hochsignifikanten Unterschied auf. So waren die Patienten der Gruppe 2 im Mittel mehr als vier Tage intubiert und kontrolliert beatmet.

3.3 Postoperativ ermittelte Daten: Komplikationen

a) Perioperative Infarkte:

Bypassoperationen gehen mit der Gefahr, die Entstehung eines perioperativen Herzinfarktes herbeizuführen, einher. Insgesamt fanden sich im Verlauf der Studie sechs Patienten mit einem postoperativen Infarkt. Mit vier intraoperativen Herzinfarkten in Gruppe 2 fand sich eine statistisch hochsignifikante Inzidenz im Vergleich zu Gruppe 1 (Tab. 3.8).

Tabelle 3.8 Vergleich perioperativer Infarkte

	periop. Infarkte	n	Signifikanzniveau
Gruppe 1	2	28	< 0.01*
Gruppe 2	4	12	

* signifikant

b) Nachblutung:

Ein Patient aus Gruppe 2 musste eine Stunde nach beendeter Operation aufgrund einer eingetretenen akuten Nachblutung re-sternotomiert werden.

c) Todesfälle:

Innerhalb der Gruppe 2 fanden sich sechs Todesfälle. In Gruppe 1 verstarb kein Patient.

Die Todesursache war bei allen Patienten eine kardiopulmonale Insuffizienz, welche in allen Fällen mit einem akuten Nierenversagen einherging. In vier Fällen trat begleitend ein perioperativer Infarkt auf.

3.4 Ergebnisse der Zytokine bzw. Leukozytenadhäsionsmoleküle

Nachfolgend sind die Messdaten für die verschiedenen Zytokine bzw. Leukozytenadhäsionsmoleküle jeweils für Gruppe 1 und Gruppe 2 im Vergleich dargestellt. Ob es signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen gab, wurde mit Hilfe univariater Varianzanalysen überprüft. Die Berechnungen erfolgten lediglich für die zu den Messzeitpunkten 3 und 4 ermittelten Konzentrationen, da nur zu diesen Zeitpunkten eine ausreichende Anzahl von Daten vorlag. Die Varianzanalyse überprüfte,

- a) ob es eine signifikante Differenz der Messwerte zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 zu den Messzeitpunkten 3 und 4 gab,
- b) ob eine signifikante Veränderung der Messwerte von Gruppe 1 und Gruppe 2 über den Zeitraum zwischen Messzeitpunkt 3 und 4 auftrat,
- c) ob eine signifikante Wechselwirkung zwischen den untersuchten Faktoren (Gruppen und Messzeitpunkten) auftrat.

In den Graphiken sind über die verschiedenen Messzeitpunkte die Mittelwerte und Standardabweichungen abgetragen.

3.4.1 Interleukin 2

In Abbildung 3.1 wird in Abhängigkeit von Gruppe 1 und Gruppe 2 das Verhalten von IL-2, gemessen in U/ml, zu verschiedenen perioperativen bzw. postoperativen Messzeitpunkten überprüft.

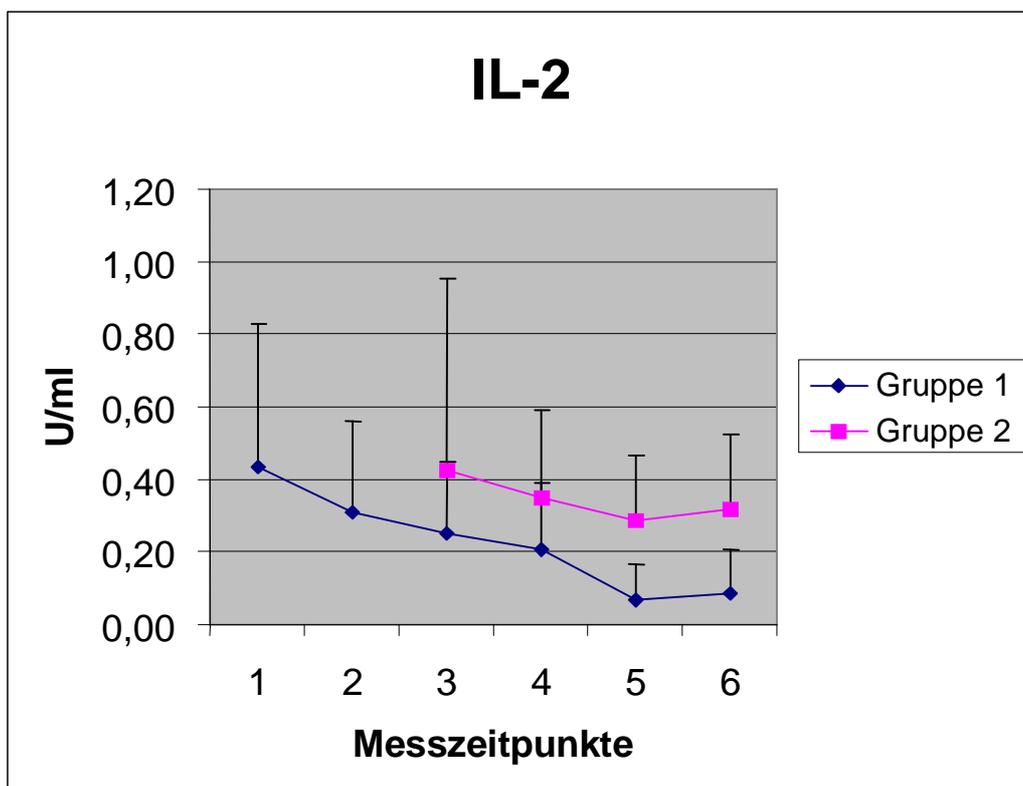


Abbildung 3.1 Verhalten von Interleukin 2 zu verschiedenen Messzeitpunkten

Messzeitpunkt 1 = intraoperativ, Messzeitpunkt 2 = 4h postoperativ, Messzeitpunkt 3 = 1. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 4 = 2. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 5 = 3. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 6 = 4. postoperativer Tag.

Es fand sich zum ersten gemeinsamen Messzeitpunkt 3 in Gruppe 1 eine geringere Plasmakonzentration von IL-2 im Vergleich zu Gruppe 2 (0,25 +/- 0,2 U/ml in Gruppe 1 zu 0,43 +/- 0,53 U/ml in Gruppe 2), die sich allerdings als nicht signifikant erwies. IL-2 zeigte im weiteren Behandlungsverlauf eine leichte Regression in beiden Gruppen. Ab Messzeitpunkt 5 fand sich in beiden Gruppen wieder ein diskretes Ansteigen der Werte. Zudem war keine signifikante Veränderung der IL-2 Konzentrationen zwischen den Messzeitpunkten 3 und 4 festzustellen.

3.4.2 Interleukin 6

Abbildung 3.2 zeigt das Verhalten von IL-6 (gemessen in pg/ml) zu verschiedenen Messzeitpunkten in Abhängigkeit von Gruppe 1 und Gruppe 2.

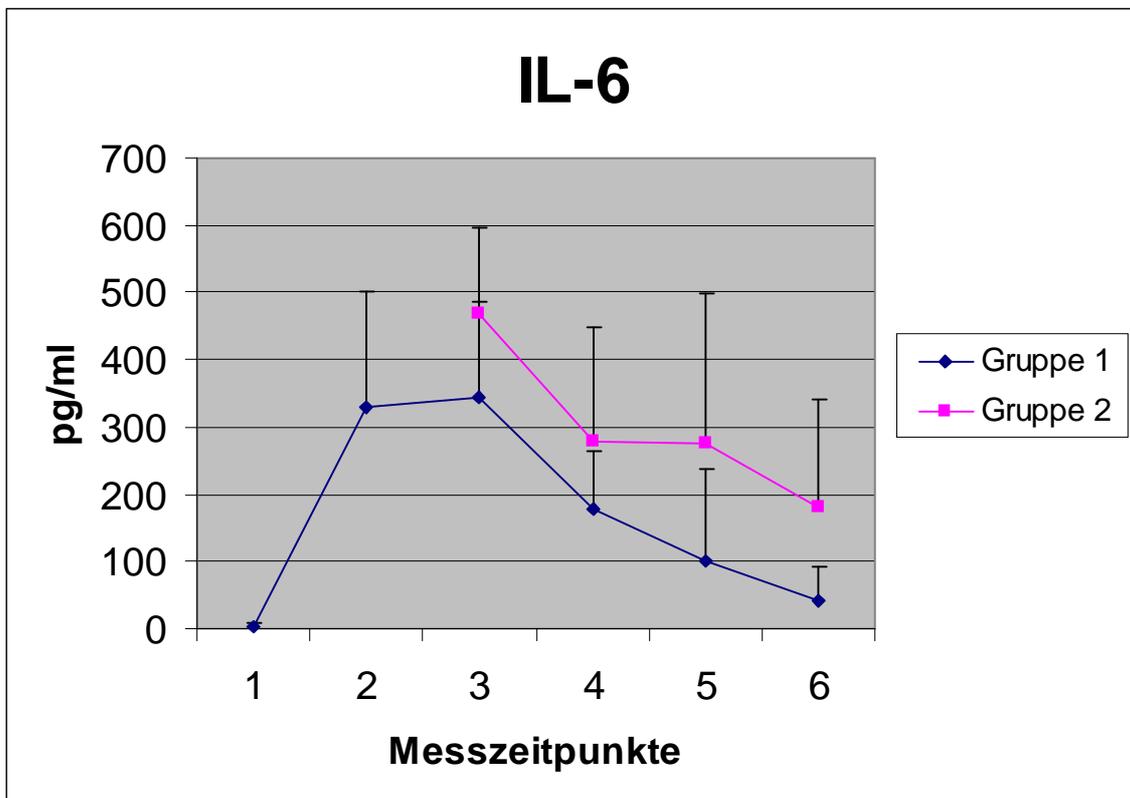


Abbildung 3.2 Verhalten von Interleukin 6 zu verschiedenen Messzeitpunkten

Messzeitpunkt 1 = intraoperativ, Messzeitpunkt 2 = 4h postoperativ, Messzeitpunkt 3 = 1. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 4 = 2. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 5 = 3. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 6 = 4. postoperativer Tag.

Zwischen den Messzeitpunkten 1 und 2 ließ sich ein Anstieg der IL-6-Konzentrationen (von $3,86 \pm 4,72$ auf $330,19 \pm 171,65$ pg/ml) feststellen. Zum Messzeitpunkt 3 fand sich in Gruppe 1 nur eine geringe Änderung der Werte. Es zeigte sich jedoch ein deutlicher Konzentrationsunterschied der Werte zu Gruppe 2 ($344,36 \pm 141,05$ pg/ml zu $469,74 \pm 125,32$ pg/ml). Ab Messzeitpunkt 3 fielen die Werte in beiden Gruppen stetig ab, wobei sich die Werte aus Gruppe 1 in die Richtung des präoperativen Ausgangswertes bewegten.

Die Messwerte zwischen beiden Gruppen unterschieden sich hochsignifikant ($p = 0.004$). Ebenfalls ließ sich eine signifikante Veränderung des IL-6-Spiegels über dem berechneten Beobachtungszeitraum ermitteln ($p < 0.001$).

3.4.3 Interleukin 8

In der folgenden Abbildung 3.3 wird unter Zuhilfenahme der univariaten Varianzanalyse das Verhalten von IL-8 in Abhängigkeit von Gruppe 1 und Gruppe 2 zu verschiedenen Messzeitpunkten auf Unterschiede überprüft.

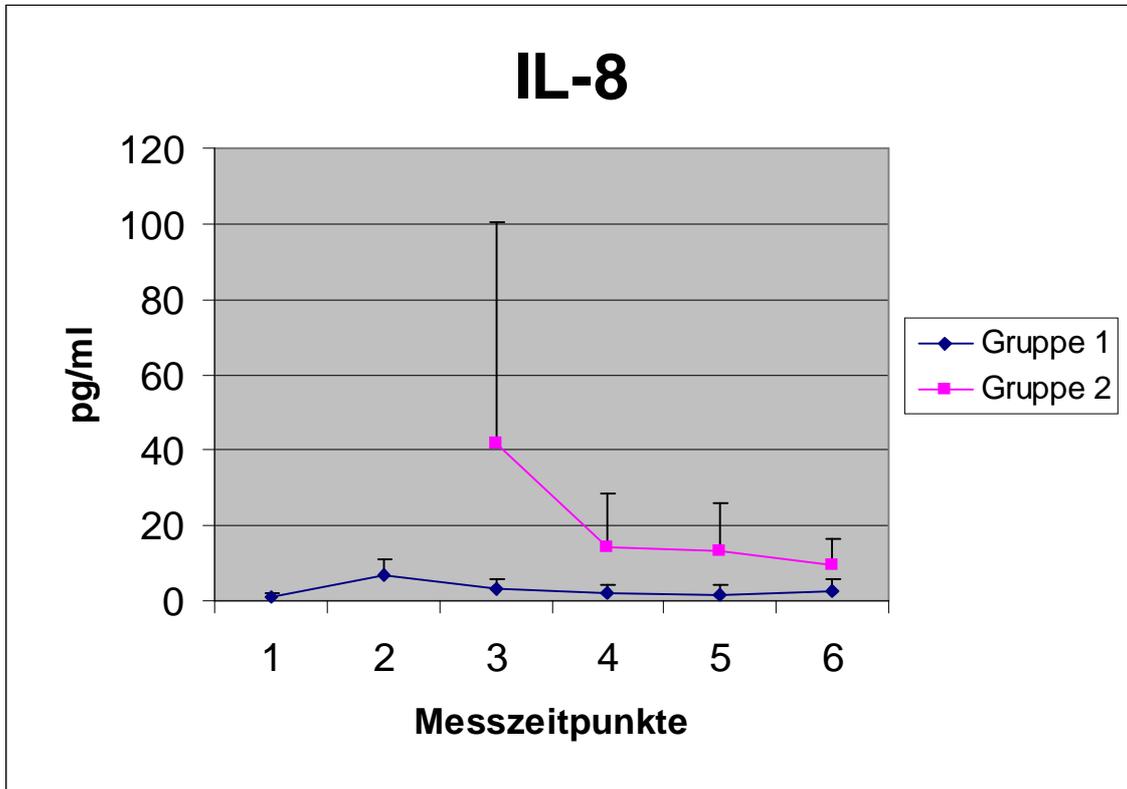


Abbildung 3.3 Verhalten von Interleukin 8 zu verschiedenen Messzeitpunkten

Messzeitpunkt 1 = intraoperativ, Messzeitpunkt 2 = 4h postoperativ, Messzeitpunkt 3 = 1. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 4 = 2. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 5 = 3. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 6 = 4. postoperativer Tag.

In Gruppe 1 erreichten die Werte für Interleukin 8 ihren Höchstwert mit $6,8 \pm 4,42$ pg/ml zum Messzeitpunkt 2. In Gruppe 2 fand sich der größte Messwert zum 3. Messzeitpunkt mit $41,89 \pm 58,45$ pg/ml, welcher gleichzeitig auch der 1. Abnahmewert in Gruppe 2 war.

Es fand sich mit Hilfe der Varianzanalyse eine signifikante Differenz der Werte zwischen den Gruppen ($p = 0.001$). Ebenfalls fand sich eine signifikante Veränderung der Messwerte zwischen Messzeitpunkt 3 und 4 und den beiden Gruppen. Zwischen den beiden Faktoren Messzeitpunkt und Gruppe fand sich eine signifikante Wechselbeziehung ($p = 0.007$). So kann postuliert werden, dass mit fortschreitender Zeit die Messwerte der Gruppe 2 stark abfallen, sich aber gleichzeitig auf einem höheren Niveau halten als in Gruppe 1.

3.4.4 Interleukin 10

In Abbildung 3.4 ist das Verhalten von Gruppe 1 und Gruppe 2 über verschiedene Messzeitpunkte hinsichtlich der IL-10 Konzentration in pg/ml aufgetragen.

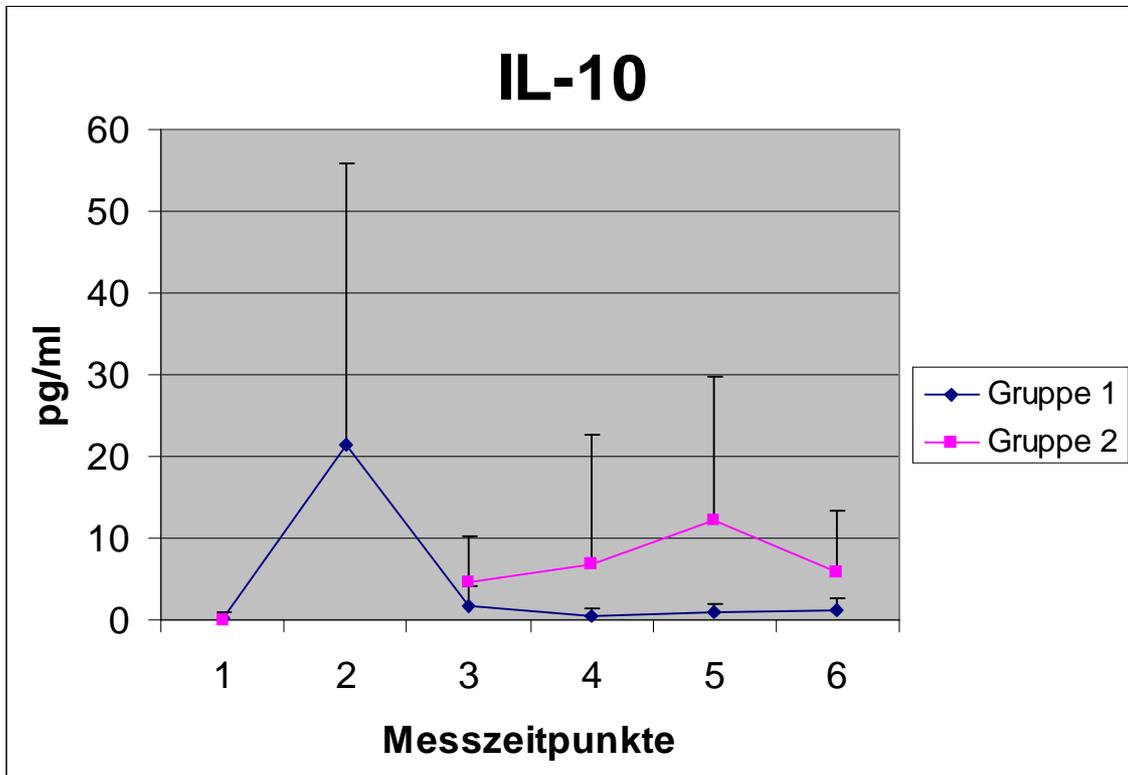


Abbildung 3.4 Verhalten von Interleukin 10 zu verschiedenen Messzeitpunkten

Messzeitpunkt 1 = intraoperativ, Messzeitpunkt 2 = 4h postoperativ, Messzeitpunkt 3 = 1. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 4 = 2. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 5 = 3. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 6 = 4. postoperativer Tag.

Wie aus Abbildung 3.4 hervorgeht, stieg in Gruppe 1 vier Stunden postoperativ die Konzentration von IL-10 nahezu um das 20fache ihres Ausgangswertes an (21,51 +/- 34,29 pg/ml), fiel jedoch wieder rasch zum 3. Messzeitpunkt auf 1,83 +/- 2,24 pg/ml ab. Im weiteren Verlauf pendelten sich die Werte aus Gruppe 1 wieder in Höhe der Ausgangskonzentration ein. Im Vergleich der beiden Gruppen fällt in Gruppe 2 ein stetiger Anstieg der Werte bis zum 3. postoperativen Tag auf. Zum letzten Messzeitpunkt 6 ist in Gruppe 2 der Konzentrationsspiegel rückläufig.

In Gruppe 2 ließen sich statistisch signifikant erhöhte Messwerte im Vergleich zu Gruppe 1 zu den statistisch überprüften Messzeitpunkten 3 und 4 feststellen ($p = 0.03$). Zwischen den Messzeitpunkten 3 und 4 gab es keine signifikanten Veränderungen der Konzentrationen.

3.4.5 TGF- β 1

Abbildung 3.5 zeigt die ermittelten Konzentrationen (gemessen in pg/ml) für den transforming growth factor- β 1 über den Beobachtungszeitraum für Gruppe 1 und Gruppe 2 zu verschiedenen perioperativen bzw. postoperativen Messzeitpunkten.

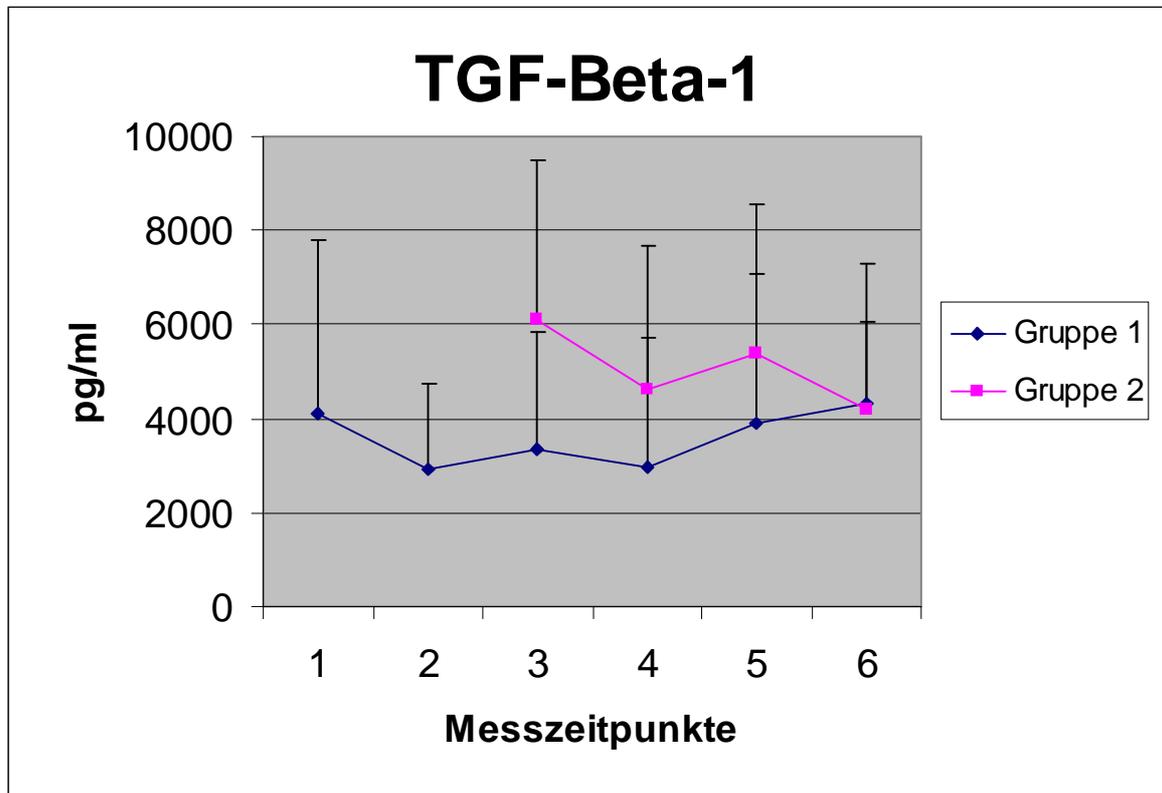


Abbildung 3.5 Verhalten von TGF- β 1 zu verschiedenen Messzeitpunkten

Messzeitpunkt 1 = intraoperativ, Messzeitpunkt 2 = 4h postoperativ, Messzeitpunkt 3 = 1. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 4 = 2. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 5 = 3. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 6 = 4. postoperativer Tag.

In Gruppe 1 war zwischen dem 1. und 2. Messzeitpunkt ein Abfall der Werte von 4125,22 +/- 3675,10 pg/ml auf 2911,05 +/- 1848,94 pg/ml zu beobachten. Zum fünften Messzeitpunkt pendelten die Werte von Gruppe 1 wieder um den präoperativen Ausgangswert, während sich in Gruppe 2 noch leicht erhöhte Werte fanden (3887,56 +/- 3203,71 pg/ml zu 5370,37 +/- 3179,20 pg/ml).

Bei Betrachtung der Gruppenmittelwerte zu den Messzeitpunkten 3 und 4 unterschieden sich die Werte von Gruppe 1 und Gruppe 2 signifikant ($p = 0.013$). Die Abweichung (Abfall) der Messwerte zwischen Abnahmezeitpunkt 3 und 4 erwies sich als nicht signifikant.

3.4.6 ICAM-1

Abbildung 3.6 stellt den Verlauf der Plasmakonzentration von ICAM-1 gemessen in ng/ml dar. Berechnungen über eventuell bestehende statistische Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 wurden hier ebenfalls mit Hilfe der univariaten Varianzanalyse durchgeführt.

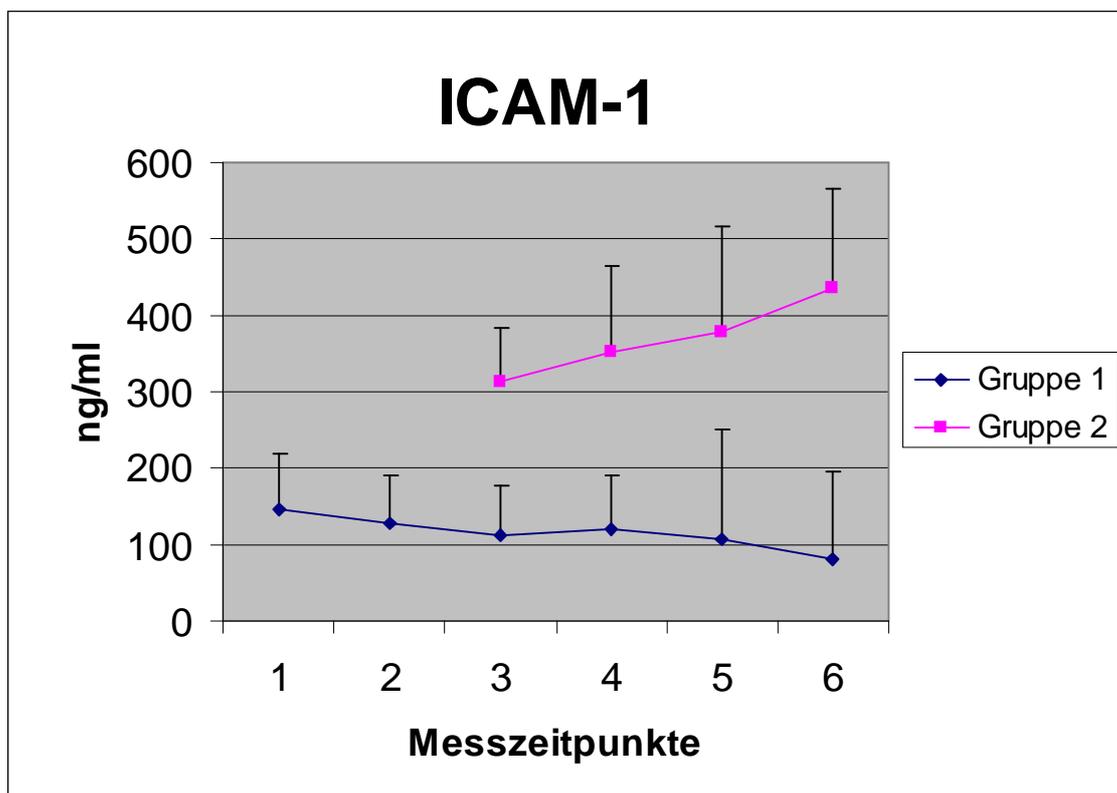


Abbildung 3.6 Verhalten von ICAM-1 zu verschiedenen Messzeitpunkten

Messzeitpunkt 1 = intraoperativ, Messzeitpunkt 2 = 4h postoperativ, Messzeitpunkt 3 = 1. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 4 = 2. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 5 = 3. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 6 = 4. Postoperativer Tag.

Während sich die Werte für ICAM-1 in der komplikationslosen Gruppe (Gruppe 1) durch eine leicht abfallende Tendenz (von 145,98 +/- 73,40 ng/ml auf 81,15 +/- 114,82 ng/ml) beschreiben ließen, erfuhren die Messwerte aus Gruppe 2 einen deutlichen Anstieg. Dieser vollzog sich von 311,77 +/- 72,24 ng/ml am 1. postoperativen Tag bis auf 435,01 +/- 130,02 ng/ml zum 4. postoperativen Tag.

Die Unterschiede der Gruppenmittelwerte zu den berechneten Zeitpunkten erwiesen sich als hoch signifikant ($p < 0.001$). Zudem fand sich zwischen den Messzeitpunkten 3 und 4 eine signifikante ($p = 0.036$) zeitliche Veränderung (Anstieg) der Werte.

3.4.7 GM-CSF

In Abbildung 3.7 ist der Konzentrationsverlauf von GM-CSF über die verschiedenen Messzeitpunkte für Gruppe 1 und Gruppe 2 aufgetragen. Die Konzentration von GM-CSF wurde in pg/ml gemessen.

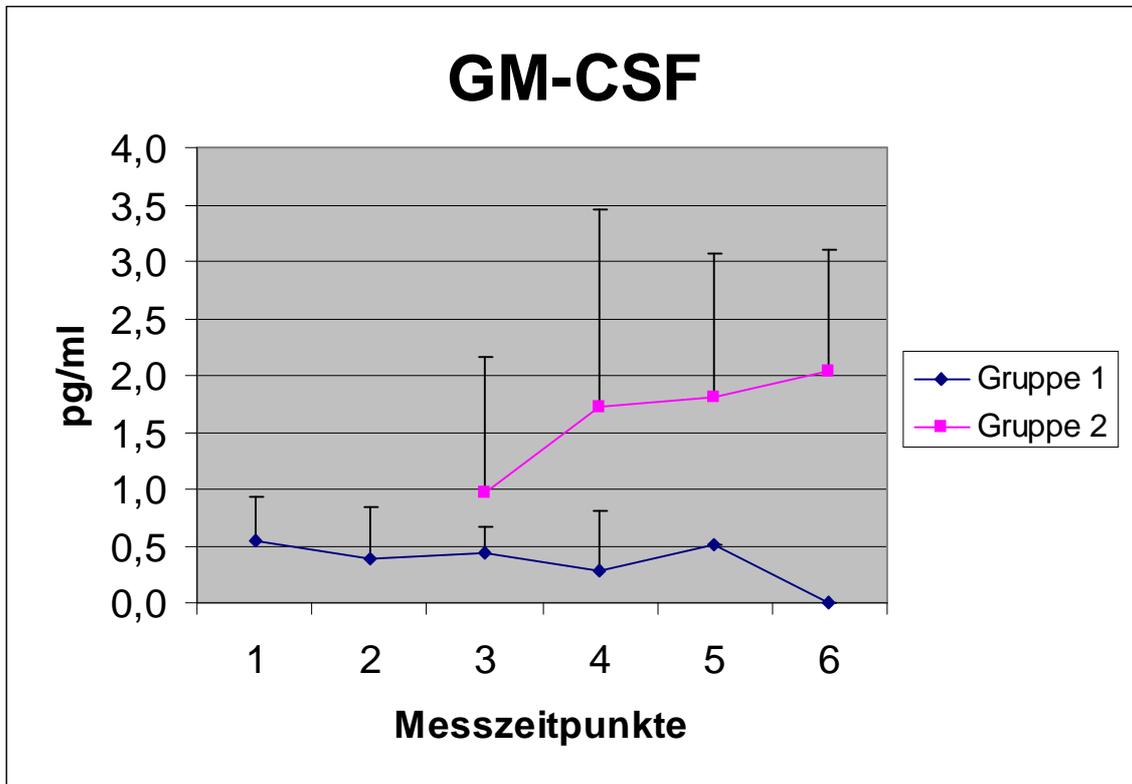


Abbildung 3.7 Verhalten von GM-CSF zu verschiedenen Messzeitpunkten

Messzeitpunkt 1 = intraoperativ, Messzeitpunkt 2 = 4h postoperativ, Messzeitpunkt 3 = 1. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 4 = 2. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 5 = 3. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 6 = 4. postoperativer Tag.

Bei der Betrachtung der Messwerte für Gruppe 1 fällt ein fortschreitender Abfall der GM-CSF Konzentrationen auf. Zum 4. postoperativen Tag (Messzeitpunkt 6) ließ sich in Gruppe 1 messtechnisch kein GM-CSF mehr nachweisen. In Gruppe 2 zeigte sich ein drastischer Anstieg der Werte zwischen den Messzeitpunkten 3 und 4. Nachfolgend hielten sich die Werte auf hohem Niveau um $2,03 \pm 1,08$ pg/ml.

Zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen fanden sich signifikante Unterschiede ($p = 0,01$). Die Veränderung der Messwerte zwischen den Zeitpunkten 3 und 4 erwies sich als nicht signifikant ($p = 0,519$).

3.5 Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

In Abbildung 3.8 sind die Messwerte für den systemischen Gefäßwiderstand als Mittelwerte und Standardabweichungen über die verschiedenen Messzeitpunkte für Gruppe 1 und Gruppe 2 aufgeführt. Aufgetragen sind die Daten der Messzeitpunkte 1 bis 4. Die Messwerte sind in der Einheit $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ dargestellt.

Die univariate Varianzanalyse diente dazu, eventuell bestehende statistisch signifikante Unterschiede zu den vier aufgeführten Messzeitpunkten aufzuzeigen.

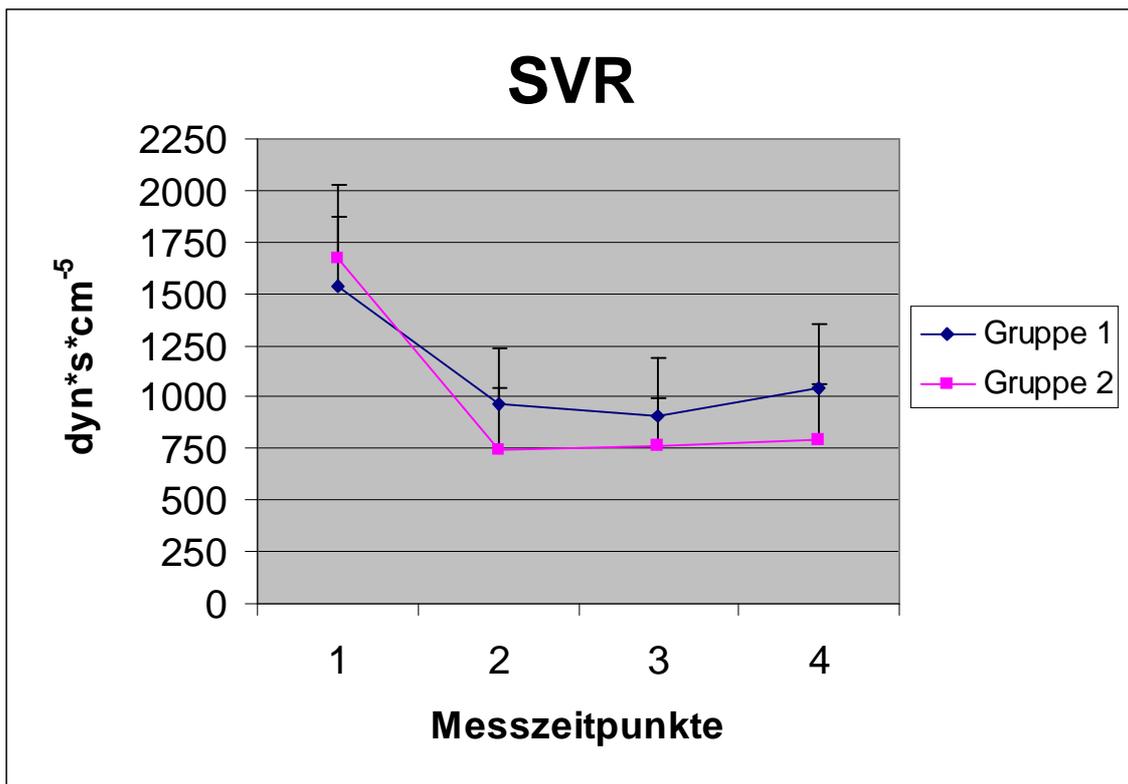


Abbildung 3.8 Verhalten des SVR zu verschiedenen Messzeitpunkten

Messzeitpunkt 1 = intraoperativ, Messzeitpunkt 2 = 4h postoperativ, Messzeitpunkt 3 = 1. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 4 = 2. postoperativer Tag.

In Gruppe 1 fand sich ein Abfall der Werte zwischen dem 1. und 2. Messzeitpunkt von $1531 \pm 336,71 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ auf $963 \pm 271,43 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$. In Gruppe 2 zeigte sich eine ähnliche Tendenz: von $1667,20 \pm 361,35 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ auf $740,18 \pm 303,27 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$. Dieser Abfall der Werte in beiden Gruppen zwischen den Messzeitpunkten erwies sich als hoch signifikant ($p < 0.01$). Im weiteren Behandlungsverlauf verhielten sich die SVR-Werte relativ gleichsinnig, sodass sich keine signifikante Differenz der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen fand.

Zu beachten ist jedoch, dass die Werte in Gruppe 2 unter Katecholamineinfluss entstanden sind.

3.6 Cardiac Index

In Abbildung 3.9 sind die Messwerte für den Cardiac Index über die verschiedenen Messzeitpunkte für Gruppe 1 und Gruppe 2 dargestellt. Graphisch dargestellt finden sich die ersten 4 Messzeitpunkte. Es wurden wiederum die ersten 4 Messzeitpunkte unter Zuhilfenahme der univariaten Varianzanalyse auf eventuell bestehende statistisch signifikante Unterschiede hin untersucht. Der Cardiac Index ist in Liter pro Minute bezogen auf die Körperoberfläche gemessen.

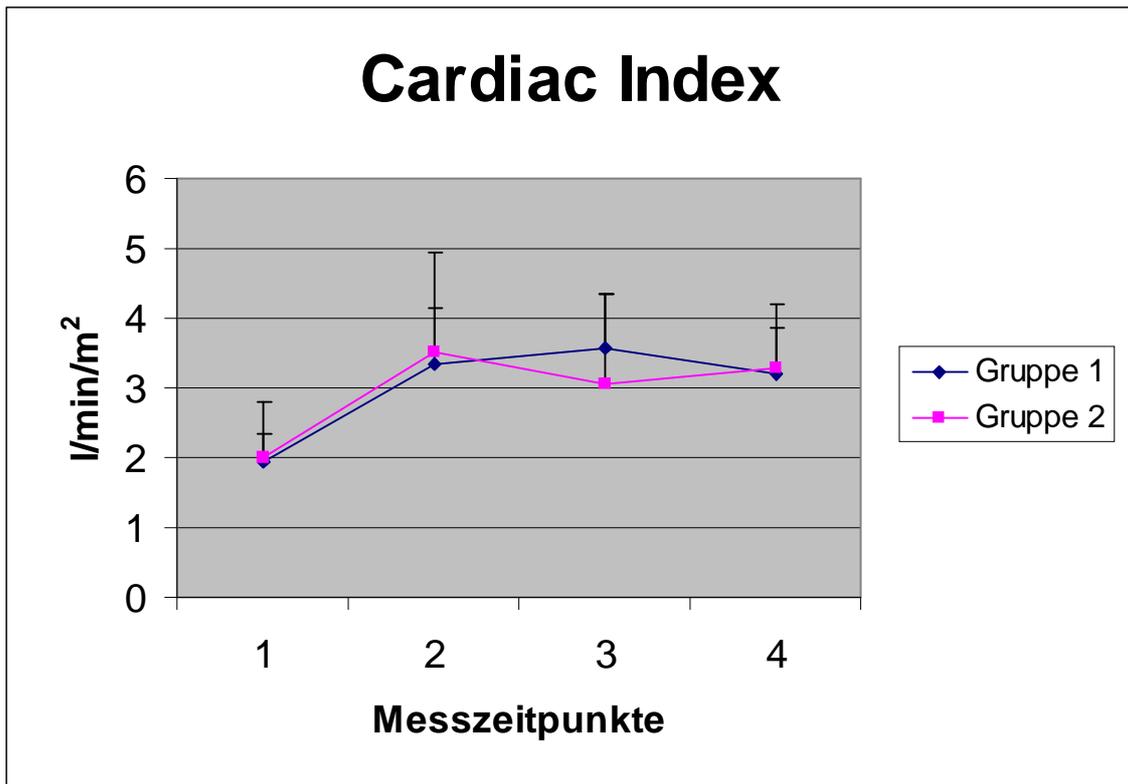


Abbildung 3.9 Verhalten des Cardiac Index zu verschiedenen Messzeitpunkten

Messzeitpunkt 1 = intraoperativ, Messzeitpunkt 2 = 4h postoperativ, Messzeitpunkt 3 = 1. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 4 = 2. postoperativer Tag.

Signifikante Unterschiede fanden sich, wie schon beim peripheren (systemischen) Gefäßwiderstand, nur im zeitlichen Verlauf zwischen den Messzeitpunkten ($p < 0.001$). Dabei fiel v.a. die Veränderung zwischen den Messzeitpunkten 1 und 2 (von $1,95 \pm 0,39$ auf $3,34 \pm 0,80$ l/min/m² in Gruppe 1 und von $2,01 \pm 0,79$ auf $3,51 \pm 1,44$ l/min/m² in Gruppe 2) auf. Im Weiteren verhielten sich die Kurven gleichsinnig.

3.7 Postoperative inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2)

In Abbildung 3.10 sind die Messwerte für die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) über die verschiedenen Messzeitpunkte für Gruppe 1 und Gruppe 2 dargestellt. Messzeitpunkt 1 ist nicht dargestellt, da es sich um einen intraoperativen Messzeitpunkt handelt, zu dem alle Patienten mit 100 % Sauerstoff beatmet wurden. Graphisch dargestellt finden sich der 2., 3. und 4. Messzeitpunkt. Die FiO_2 ist in Prozent aufgetragen.

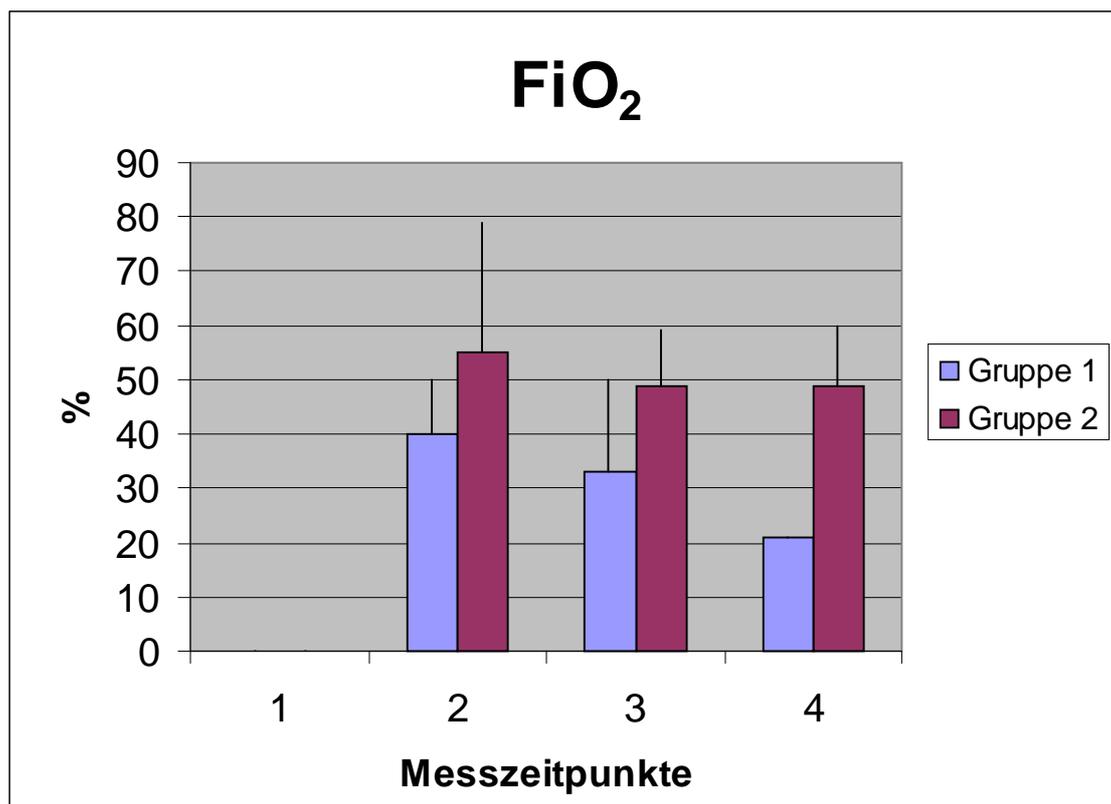


Abbildung 3.10 Verhalten der FiO_2 zu verschiedenen Messzeitpunkten

Messzeitpunkt 1 = intraoperativ, Messzeitpunkt 2 = 4h postoperativ, Messzeitpunkt 3 = 1. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 4 = 2. postoperativer Tag.

Zum Messzeitpunkt 1 wurden alle Patienten mit 100% Sauerstoff beatmet, um eine ausreichende Grundsättigung des Organismus sicherzustellen. Da dieser Wert bei jedem Patienten grundsätzlich eingestellt war, und somit nicht als individuell anzusehen ist, wurde er nicht im Diagramm mit aufgeführt.

Aus dem Diagramm ist ersichtlich, dass ein deutlich geringerer Bedarf an Sauerstoff in Gruppe 1 bestand. Weiterhin ist zu bemerken, dass in Gruppe 1 sämtliche Patienten innerhalb von 24 h postoperativ extubiert waren. Die Sauerstoffgabe zum Messzeitpunkt 4 verlief in Gruppe 1 über eine Nasensonde. Alle Patienten in Gruppe 2 waren über den Untersuchungszeitraum (mindestens bis zum 3. postoperativen Tag) intubationspflichtig.

3.8 Körpertemperatur

Im Folgenden (Abbildung 3.11) sind die Messwerte für die Körpertemperatur über die verschiedenen Messzeitpunkte für Gruppe 1 und Gruppe 2 dargestellt. Die Temperaturmessung erfolgte bei allen Patienten rektal. Da zu Messzeitpunkt 1 keine Daten vorlagen, ist dieser nicht dargestellt. Die Untersuchung auf statistisch signifikante Differenzen zwischen den beiden Gruppen erfolgte unter Zuhilfenahme der univariaten Varianzanalyse zu den Messzeitpunkten 3 und 4.

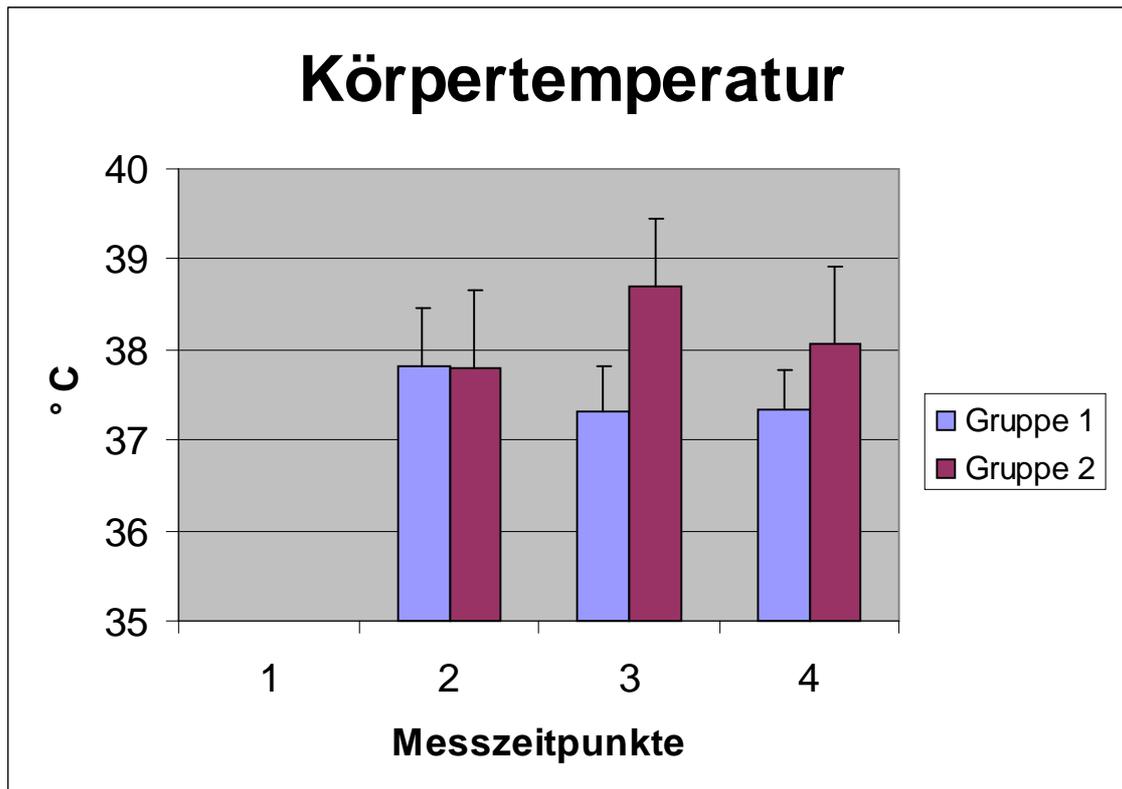


Abbildung 3.11 Verhalten der Körpertemperatur zu verschiedenen Messzeitpunkten
 Messzeitpunkt 1 = intraoperativ, Messzeitpunkt 2 = 4h postoperativ, Messzeitpunkt 3 = 1. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 4 = 2. postoperativer Tag.

Während sich zum 1. postoperativen Messzeitpunkt nahezu keine Differenz zwischen den Temperaturwerten zeigte ($37,81^{\circ}\text{C} \pm 0,64$ zu $37,80^{\circ}\text{C} \pm 0,86$), fanden sich zum 3. Messzeitpunkt hochsignifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 ($37,32^{\circ}\text{C} \pm 0,49$) und Gruppe 2 ($38,69^{\circ}\text{C} \pm 0,75$) ($p < 0.001$). Zum Messzeitpunkt 4 differierten die Werte ebenfalls signifikant. Die Veränderung der Temperaturwerte zu diesen Zeitpunkten erwies sich als nicht signifikant ($p = 0.057$).

3.9 Leukozytenzahl

Im nachfolgendem Diagramm (Abbildung 3.12) ist die zu den verschiedenen Messzeitpunkten ermittelte Leukozytenzahl aufgeführt. Gruppe 1 und Gruppe 2 stehen wiederum vergleichend nebeneinander. Die univariate Varianzanalyse diente auch in diesem Fall zum Nachweis eventuell bestehender signifikanter Unterschiede zu den Messzeitpunkten 3 und 4.

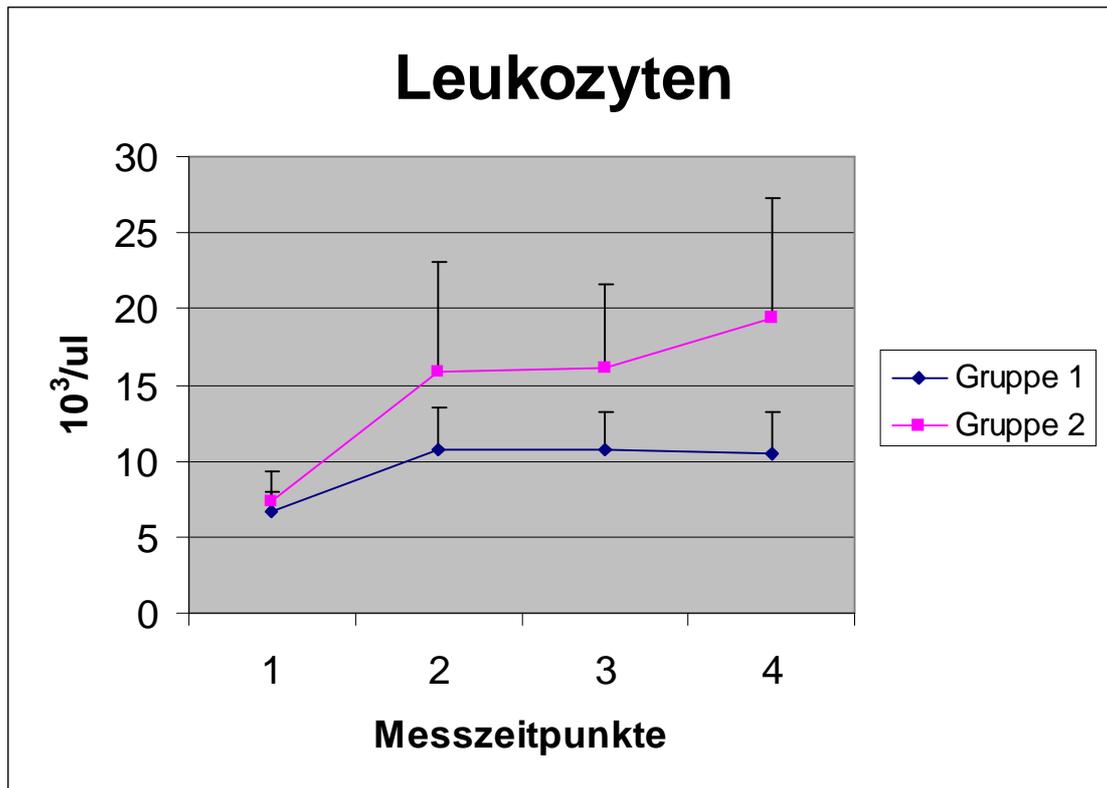


Abbildung 3.12 Verhalten der Leukozyten zu verschiedenen Messzeitpunkten

Messzeitpunkt 1 = intraoperativ, Messzeitpunkt 2 = 4h postoperativ, Messzeitpunkt 3 = 1. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 4 = 2. postoperativer Tag.

Zum Messzeitpunkt 1 fanden sich zwischen den Gruppen praktisch identische Ausgangswerte. Zwischen dem 1. und 2. Messzeitpunkt ist ein klarer Anstieg der Leukozytenzahl in beiden Gruppen ersichtlich. Dieser Anstieg ist in Gruppe 2 verstärkt ausgeprägt (in Gruppe 1 von $6,67 \pm 1,33$ auf $10,72 \pm 2,77 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ und in Gruppe 2 von $7,35 \pm 1,94$ auf $15,90 \pm 7,21 \cdot 10^3/\mu\text{l}$). Zwischen Messzeitpunkt 2 und 3 zeigten die Werte nahezu keine Veränderung. Ab dem 3. Messzeitpunkt war eine leicht rückläufige Tendenz der Leukozyten in Gruppe 1 festzustellen. In Gruppe 2 erfolgte ein weiterer Anstieg der Werte auf $19,39 \pm 7,85 \cdot 10^3/\mu\text{l}$. Dieser Leukozytenanstieg erwies sich jedoch auf dem 5% Signifikanzniveau als nicht signifikant ($p = 0,07$). Zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen bestand ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$). Zwischen den Messzeitpunkten 3 und 4 ließ sich mit Hilfe der Varianzanalyse eine signifikante Interaktion der Faktoren Gruppe und Messzeitpunkt aufzeigen ($p = 0,025$), d.h., dass die Leukozyten in Gruppe 2 einen Anstieg verzeichneten, während ihre Konzentration in Gruppe 1 nahezu keine Veränderung erfuhr.

3.10 C-reaktives Protein (CRP)

Die Konzentration des C-reaktiven Proteins ist für Gruppe 1 und Gruppe 2 über 4 Messzeitpunkte in Abbildung 3.13 eingezeichnet. Für die Untersuchung auf eventuell bestehende signifikante Unterschiede zu den Messzeitpunkten 3 und 4 wurde wieder die univariate Varianzanalyse angewandt.

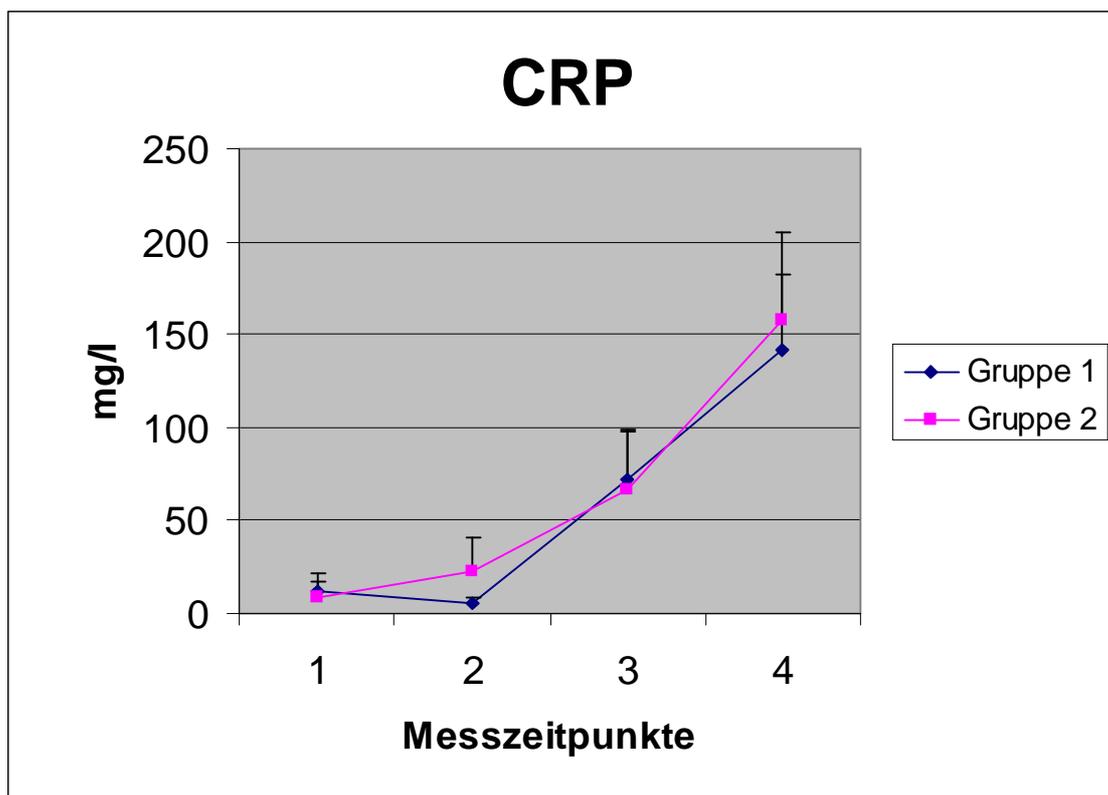


Abbildung 3.13 Verhalten des C-reaktiven Proteins zu verschiedenen Messzeitpunkten
Messzeitpunkt 1 = intraoperativ, Messzeitpunkt 2 = 4h postoperativ, Messzeitpunkt 3 = 1. postoperativer Tag, Messzeitpunkt 4 = 2. postoperativer Tag.

Aus dem Diagramm lässt sich ein stetiges Ansteigen der CRP-Konzentration in der postoperativen Phase zwischen den Messzeitpunkten erkennen. Lediglich zum Messzeitpunkt 2 findet sich in Gruppe 1 ein diskreter Abfall der Werte. Ihre höchsten Konzentrationen erreichen die CRP-Werte zum 4. Messzeitpunkt mit Werten von 142,2 +/- 8,38 mg/l in Gruppe 1 und 157,5 +/- 12,32 mg/l in Gruppe 2. Der Anstieg der Messwerte zwischen den Zeitpunkten 3 und 4 stellte sich hochsignifikant ($p < 0.01$) dar. Zwischen den beiden Gruppen waren keine signifikanten Mittelwertunterschiede nachzuweisen.

3.11 Sauerstoff (O₂)- Partialdruck

Diagramm 3.14 stellt den Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut vor und unmittelbar nach dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine dar.

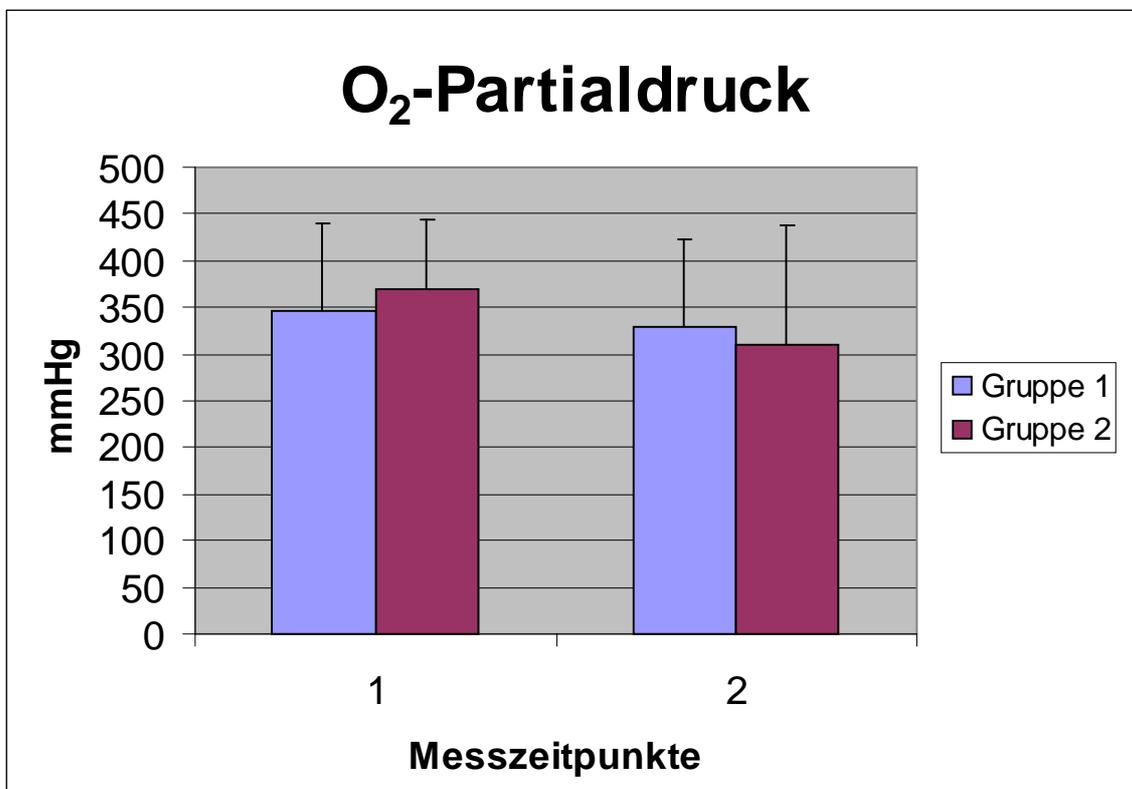


Abbildung 3.14 Verhalten des O₂-Partialdrucks zu verschiedenen Messzeitpunkten
Messzeitpunkt 1 = vor Inbetriebnahme der EKZ, Messzeitpunkt 2 = nach Beendigung der EKZ

Zu den beiden Messzeitpunkten wurden die Patienten jeweils mit 100% O₂ beatmet. Die Gruppenmittelwerte zeigten keine signifikanten Differenzen. Zwischen Messzeitpunkt 1 und 2 trat jedoch in beiden Gruppen ein signifikanter Abfall der Werte auf ($p < 0.01$).

3.12 Interleukin 6 und Mortalität

In Abbildung 3.15 sind 3 verschiedene Konzentrationen für IL-6 aufgetragen. Vergleichend dargestellt sind die IL-6 Werte für die Patienten aus Gruppe 2, welche den Eingriff überlebt haben, und für diejenigen, die in der postoperativen Behandlungsphase verstorben sind. Gegenüberstellend ist die IL-6 Konzentration aus der komplikationslosen Gruppe 1 aufgeführt. Die statistischen Berechnungen bezüglich eventuell bestehender signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgten mittels des t-Tests. Die Konzentrationen für IL-6 beziehen sich auf Messzeitpunkt 3.

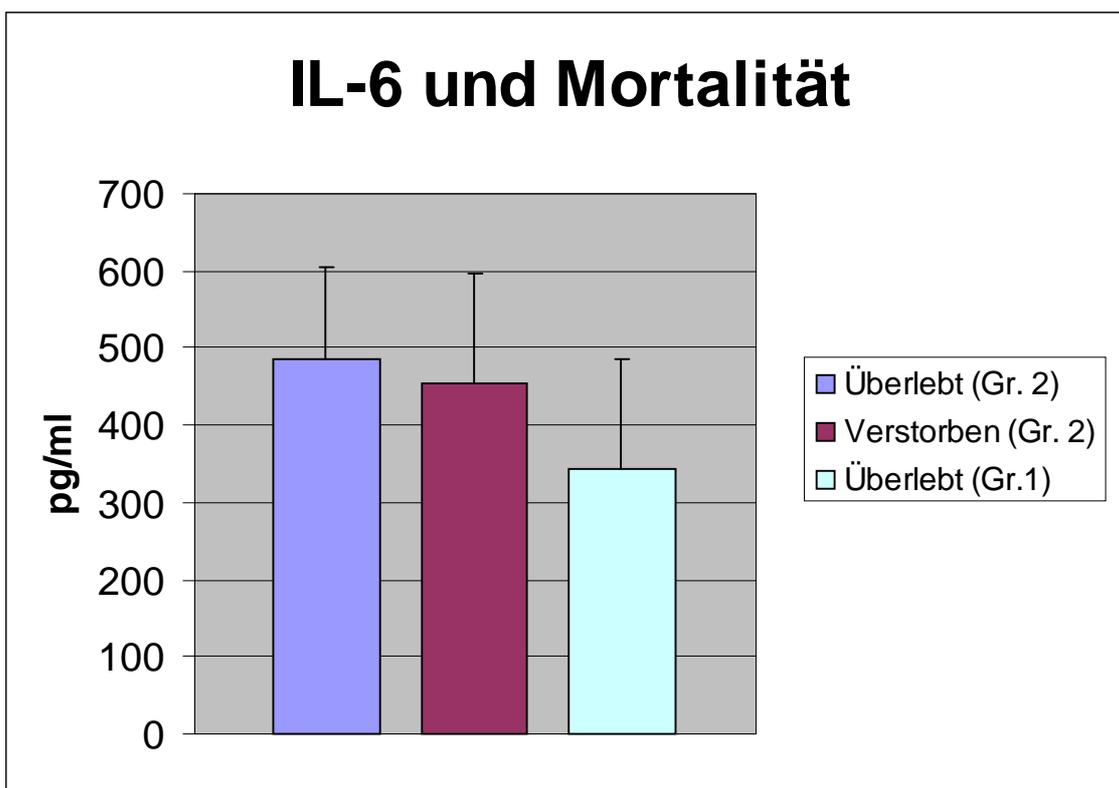


Abbildung 3.15 Die Interleukin 6 Konzentration im Verhältnis zur Mortalität zum Messzeitpunkt 3

Die größten IL-6 Konzentrationen fanden sich im Mittel bei den Überlebenden aus Gruppe 2 (486,75 +/- 116,42 pg/ml). Unter den im Nachhinein verstorbenen Patienten aus Gruppe 2 ließen sich, verglichen mit den erhaltenen Konzentrationen der Überlebenden aus Gruppe 2, leicht verminderte Werte (455,56 +/- 141,54 pg/ml) aufzeigen. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant.

Ein Vergleich der Mittelwerte der IL-6 Konzentrationen aller verstorbenen Patienten mit den Werten der Patienten aus Gruppe 1 (344,39 +/- 141,05 pg/ml), von denen alle den Eingriff überlebten, erbrachte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.09$).

3.13 Korrelationen

Um eventuell vorhandene Korrelationen zwischen den Konzentrationen der Zytokine und den verschiedenen perioperativen Zeitparametern (Operationsdauer, Ischämiedauer, EKZ-Dauer) aufzudecken, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Einbezogen wurden bei der Berechnung die zu den Messzeitpunkten 2, 3 und 4 ermittelten Zytokinwerte. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman.

Die nachfolgende Tabelle enthält alle signifikanten Korrelationen.

Tabelle 3.9 Korrelationen zwischen der Konzentration der Zytokine und verschiedenen perioperativen Zeitparametern

Zeitmaß	Zytokin	Messzeitpunkt	Korrelationskoeffizient*	Signifikanzniveau
OP-Dauer	IL-2	4	0,52	0.01
OP-Dauer	TGF- β	3	0,37	0.03
OP-Dauer	TGF- β	4	0,37	0.02
Ischämiedauer	TGF- β	3	0,43	< 0.01
Ischämiedauer	TGF- β	4	0,47	<0.01
EKZ-Dauer	IL-2	4	0,43	0.05
EKZ-Dauer	IL-8	3	0,34	0.04
EKZ-Dauer	TGF- β	3	0,34	0.04
EKZ-Dauer	TGF- β	4	0,38	0.02

*nach Spearman

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass nicht alle der untersuchten Zytokine mit den aufgeführten Zeitmaßen korrelieren. Lediglich der TGF- β zeigt jeweils zu den Messzeitpunkten 3 und 4 eine bestehende positive Korrelation. Bei IL-2 fand sich jeweils zum Messzeitpunkt 4 bei der OP-Dauer als auch bei der EKZ-Dauer eine signifikante positive Korrelation. IL-8 korrelierte lediglich signifikant mit der EKZ-Dauer. Hier stellte sich eine Korrelation zwischen der Dauer unter der extrakorporalen Zirkulation und dem Messzeitpunkt 3 dar. Alle weiteren Zytokine wiesen keine signifikanten Korrelationen zu den o.g. Zeitparametern auf.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Studienziel

Der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs geht mit der Gefahr des Auftretens von Organdysfunktionen einher.

In vorliegender Studie wurde das Ziel verfolgt, eine Verbindung zwischen Organdysfunktionen und dem Verhalten der Zytokine IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, TGF- β 1 sowie ICAM-1 in der perioperativen Behandlungsphase des Patienten aufzuzeigen.

Aufgrund der hohen Vulnerabilität der Lunge galt ein besonderes Interesse dem Auftreten einer pulmonalen Insuffizienz als einem Teilsymptom der sogenannten systemischen inflammatorischen Reaktion (SIRS = systemic inflammatory response syndrome) bzw. der Entwicklung eines häufig damit verbundenen Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) oder Multiorganversagens (MOV) im postoperativen Verlauf.

Die pulmonale Insuffizienz kann als Reaktion des Organs auf entzündliche Mechanismen und der damit verbundenen Freisetzung von Entzündungsmediatoren gesehen werden. Diese Mechanismen kommen z.B. im Rahmen von infektiösen Geschehnissen oder eben durch den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation vor [26].

Aus diesem Grund wurde einem Patientenkollektiv, welches einen komplikationslosen postoperativen Verlauf (Gruppe 1) aufwies, ein Vergleichskollektiv mit pulmonaler Insuffizienz (Gruppe 2) gegenüber gestellt.

4.1.2 Patientenkollektiv – Gruppeneinteilung

Die zunächst geplante Gruppeneinteilung durch folgende Parameter

- pulmonale Insuffizienz mindestens 24 Stunden nach der OP ($FiO_2 > 40\%$, keine Pneumonie) und/oder
- ein SIRS, charakterisiert durch $SVR < 800 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (ohne Vasodilantien wie z.B. Nipruss oder Enoximone)

erwies sich als nicht praktikabel.

Vor allem in Gruppe 2 wurde der SVR-Wert durch den Einsatz von Katecholaminen oder Vasodilantien stark beeinflusst. Aus diesem Grund ließ der gemessene SVR-Wert keine sinnvollen Rückschlüsse auf die Kreislaufregulation/-situation des Patienten zu.

Infolgedessen wurde anstelle des SVR-Wertes allein die pulmonale Dysfunktion des Patienten als Entscheidungskriterium für die Zuteilung zu der komplikationsbehafteten Gruppe 2 festgelegt.

Die pulmonale Dysfunktion wurde schon in vorherigen Studien [38,45,47,51] als Teilkriterium für den Eintritt eines postoperativen SIRS nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine definiert. So untersuchten Hensel et al. [38] das Auftreten eines SIRS bzw. einer pulmonalen Dysfunktion nach koronarchirurgischer Bypassoperation. In besagter Studie entwickelten 42% der Patienten ein SIRS nach den Kriterien der American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine. Bei knapp 53% ging das SIRS mit einer Lungendysfunktion einher. Pulmonale Dysfunktionen ohne SIRS traten nicht auf.

Somit wurde in vorliegender Studie festgelegt, dass derjenige Patient in Gruppe 2, also in die komplikationsbehaftete Gruppe, aufgenommen wird, welcher

1. eine postoperative inspiratorische Sauerstoffkonzentration FiO_2 von mindestens 40% benötigte, um eine ausreichende Oxygenierung sicherzustellen, und
2. länger als 24 Stunden intubationspflichtig und kontrolliert maschinell beatmet war.

Die Extubation wurde in Abhängigkeit von einer adäquaten Muskelspannung, einer angemessenen eigenständigen Atmung und bei guten arteriellen Blutgaswerten (O_2 -Partialdruck > 85 mmHg bei einem $FiO_2 < 40\%$) der Patienten vorgenommen.

4.1.3 Patientenkollektiv – Ausschlusskriterien

Um ein homogenes Patientenkollektiv zu erhalten, wurden vor Beginn der Studie Ausschlusskriterien festgelegt, um eine weitgehende Trennung zwischen den durch die Herz-Lungen-Maschine induzierten und anderweitig hervorgerufenen Reaktionen gewährleisten zu können. Unter die Ausschlusskriterien fielen prädisponierende Faktoren, welche das Auftreten einer septischen Komplikation fördern können. Als allgemein akzeptiert gelten die nachfolgend aufgeführten Grundleiden oder Krankheiten:

- Tumorleiden
- Diabetes mellitus
- Nierenerkrankungen
- Lebererkrankungen
- Hämoblastosen.

Bei diesen Faktoren kann es neben einer Erhöhung der allgemeinen Entzündungsparameter auch zu Reaktionen im Bereich der Zytokine kommen. Erwähnt sei als Beispiel der induzierende Einfluss von IL-6 auf die Akute-Phase-Reaktion. Bereits 1980 stellten Revel et al. [48] eine Veränderung der IL-6 Konzentration im Blut von Tumorpatienten fest. Man postulierte für IL-6 eine antitumoröse Eigenschaft durch Inhibition des metaplastischen Zellwachstums sowie der Umwandlung neoplastischer Zelllinien in phänotypische Zellpopulationen.

Zudem sezernieren maligne Glioma-Zellen u.a. TGF- β 1 und können die Zytokinsekretion durch aktivierte Lymphozyten hemmen bzw. unterbinden [25].

Adhäsionsmoleküle wie z.B. ICAM-1 werden u.a. von Non-Hodgkin-Lymphomen oder lymphoiden Leukämiezellen in Abhängigkeit von der Differenzierung exprimiert [98].

Auch bei den weiteren in dieser Studie untersuchten Interleukinen konnte durch malignes Wachstum (Tumoren/Neoplasien) ein Einfluss auf die Synthese oder die Freisetzung von z.B. IL-2, IL-8 oder IL-10 nachgewiesen werden. Weitere Details finden sich im Kapitel 4.3 beschrieben.

Auch unter medikamentöser Therapie können Immunreaktionen erheblich stimuliert bzw. inhibiert werden. So wird Glukokortikoiden ein erheblicher Einfluss auf die Produktion bzw. die Freisetzung von Zytokinen zugeschrieben. Beispielsweise lässt sich unter Kortikoideinfluss eine drastische Reduktion der Zytokine IL-2, IL-6, IL-8, GM-CSF oder ICAM-1 beobachten, während die Synthese des antiinflammatorisch wirkenden Zytokins IL-10 stimuliert wird.

Des Weiteren ist bekannt, dass Kortikoide die Aktivität des Komplementsystems reduzieren [27], welches für die unspezifische Abwehr von Mikroorganismen notwendig ist. Durch eine verminderte Aktivität dieses Systems besteht für den Organismus eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen. In diesem Fall kann es nur zu sehr eingeschränkten Aussagen über die Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation auf die Entstehung eines SIRS kommen.

Analog kann es unter Kortikoiden über eine Reduktion der Zytokinkonzentration zu einer Verminderung der ICAM-1-Expression kommen [97].

Eine Wertung von Ergebnissen, welche unter den obig genannten Bedingungen entstanden wären, hätten eine Aussage über das Verhalten der Zytokine zum pathophysiologischen Effekt der Herz-Lungen-Maschine nicht möglich gemacht und wurden deshalb als Ausschlusskriterien der Patienten für die Studie festgelegt.

4.1.4 Erfassung der Zytokine

Da im Vorhinein nicht bekannt war, bei welchem Patienten eine postoperative Komplikation eintreten würde, war geplant, bei jedem in die Studie aufgenommenen Patienten sechs Blutproben zu verschiedenen Messzeitpunkten zu entnehmen. Darin enthalten waren ein intraoperativer Messwert vor Beginn des kardiopulmonalen Bypasses und ein Messwert vier Stunden postoperativ. Dieses Vorgehen erwies sich im Verlauf der Studie als nicht praktikabel.

Nachdem nach 28 komplikationslosen Behandlungsverläufen noch kein Patient mit den festgelegten Komplikationen belastet war, wurde auf die intraoperative bzw. die vier Stunden postoperative Abnahme aufgrund von ethischen sowie finanziellen und logistischen Gründen verzichtet.

Demzufolge sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf einen Vergleich der postoperativen Werte (> 24 Stunden) beschränkt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) und Multiorganversagen (MOV)

Um inflammatorische Reaktionen bzw. ein sich entwickelndes Multiorganversagen in Verbindung mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bringen zu können, wird zunächst ein Überblick über diese beiden Problembereiche gegeben:

4.2.1.1 Sepsis und SIRS

Nach Schuster et al. [147] ist Sepsis die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Folge der Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung zellulärer Mediatoren auslösen.

Die vorangehende Definition beschreibt die Sepsis als Folge einer durch Mikroorganismen bedingten Infektion. Als Ausgangspunkt des septischen Prozesses existiert ein mikrobiell kontaminierter Infektionsherd bzw. eine Infektionsquelle („septischer Fokus“). Es ist jedoch bekannt, dass es auch ohne Vorhandensein von Bakterien bzw. bakteriellen Endotoxinen zur Auslösung eines der bakteriellen Sepsis ähnlichen Bildes kommen kann. Man spricht in solch einem Fall von einem „sepsisähnlichen Syndrom“ oder auch dem „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS).

Der Ablauf des „sepsisähnlichen Syndroms“ vollzieht sich nahezu analog zu dem Ablauf der „klassischen“ Sepsis. Dies liegt darin begründet, dass Mediatorbildung und -freisetzung in gleichartiger Weise ablaufen und als „gemeinsame Endstrecke“ das mediatorinduzierte Mono- und/oder Multiorganversagen haben können.

Als Auslöser des SIRS können nichtinfektiöse Faktoren wie Traumen, Entzündungen, Ischämien oder Intoxikationen dienen.

4.2.1.2 Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) und Multiorganversagen (MOV)

Allgemein versteht man unter einem Multiorganversagen die terminale Funktionseinschränkung von mindestens zwei vitalen Organsystemen, welche sich gleichzeitig oder in kurzer zeitlicher Abfolge entwickeln. In der Regel geht dem terminalen, manifesten Organversagen eine Phase der Organdysfunktion (ODS), im Falle einer insuffizienten Leistung mehrerer Organe ein Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS), voraus. Entsprechende Funktionsstörungen können somit hinweisend für das Auftreten bzw. die Progression eines septischen Geschehens sein. Den klinischen Endpunkt des septischen Prozesses stellt demnach das Multiorganversagen dar.

Die Mortalität unter dem MODS korreliert direkt mit dem Alter, der Anzahl der betroffenen Organe sowie der Persistenz der Organeinschränkung. Knaus et al. [2] zeigten in einer Arbeit auf, dass sich eine 30%-ige Erhöhung der Mortalität pro versagendem Organ bei betroffenen Patienten findet. Bei Mitbeteiligung des ZNS findet sich sogar ein Anstieg auf 40%. Ebenso wurde gezeigt, dass Patienten eine höhere Mortalität aufwiesen, wenn sie älter als 65 Jahre waren.

Bei einem MODS zählen zu den in erster Linie betroffenen Organsystemen:

- die Lunge (pulmonale Insuffizienz, ARDS)
- das kardiovaskuläre System (Insuffizienz bis Schock) sowie
- die Niere (Insuffizienz bis zum Versagen).

Zu erwähnen sind des Weiteren Dysfunktionen im Bereich der Leber, des Gerinnungssystems sowie Störungen und Funktionsausfälle des ZNS (Bewusstseinsverlust, Koma) und das metabolische Koma.

Die Induktion eines septischen Prozesses bzw. einer inflammatorischen Reaktion verläuft meist infolge eines Traumas, einer Ischämie oder eines Infektionsherdes (z.B. Abszess). Durch Schwachpunkte in der körpereigenen Abwehr kann es nun zu einer Invasion, beispielsweise von Bakterien, Pilzen oder Toxinen kommen, welche zu einer Stimulierung physiologischer Kaskaden wie des Komplementsystems, der Gerinnungs- und Fibrinolysekaskade oder des Kallikrein-Kinin-Systems führen. Zudem besteht die Möglichkeit der Aktivierung/Stimulierung spezifischer Zellsysteme wie Makrophagen, Monozyten, Granulozyten oder des Endothels. In der Folge kommt es zur Bildung, Aktivierung bzw. zur Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren wie Zytokinen oder Adhäsionsmolekülen. Ausgelöst durch diese Mechanismen kann es nun zu Schädigungen von Zellfunktionen kommen, welche sich z.B. in Form von Stoffwechselstörungen oder Schrankenstörungen manifestieren können. Schließlich kann es bei massiven Formen zu einer initialen Organinsuffizienz kommen, welche in einem terminalen Multiorganversagen enden kann.

Das nachfolgende Schema (Abbildung 4.1) stellt nochmals den gemeinsamen Weg der septischen Prozesse dar.

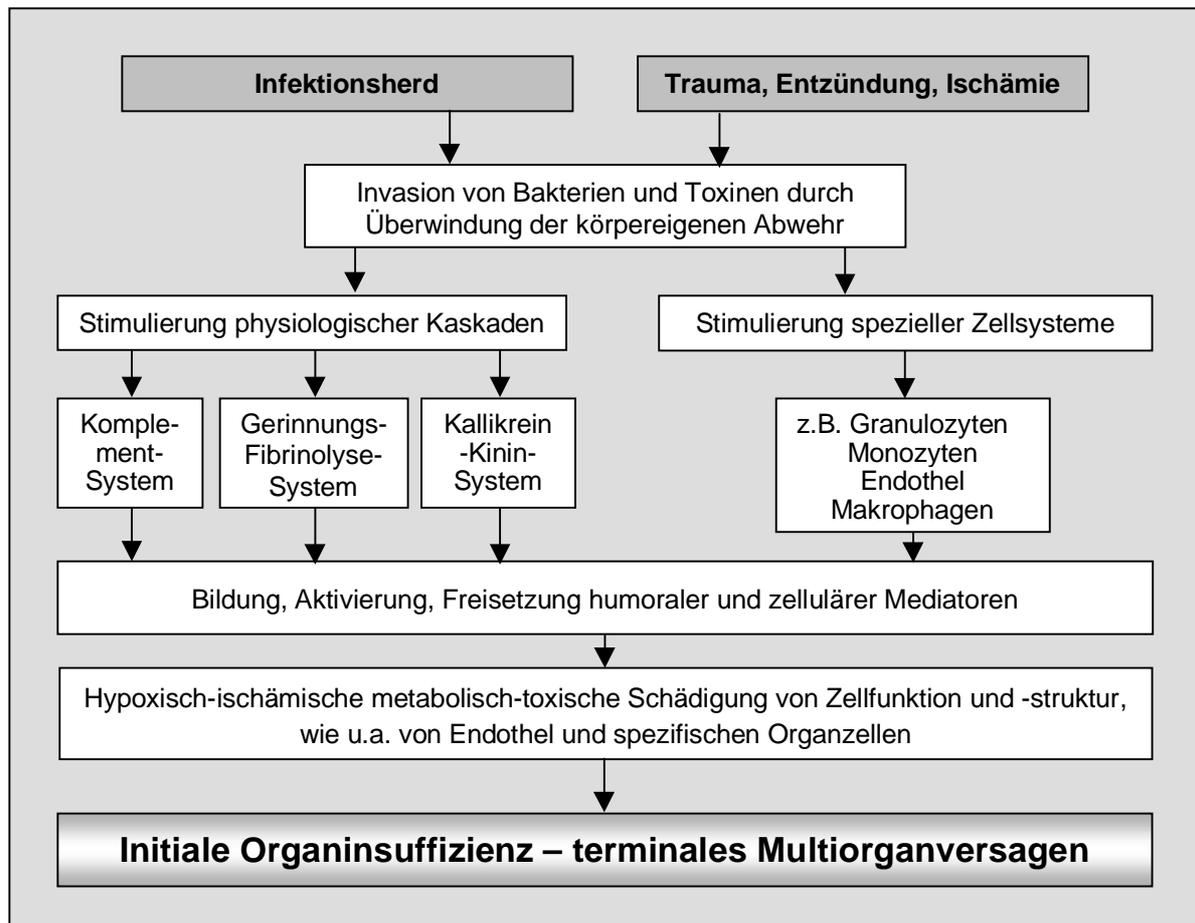


Abbildung 4.1 Der septische Prozess [in Anlehnung an: 155]

4.2.2 SIRS und Herz-Lungen-Maschine

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass Operationen mit kardiopulmonalem Bypass (Herz-Lungen-Maschine) mit einer systemischen inflammatorischen Reaktion assoziiert sein können. Diese Reaktion kann durch eine mehr oder weniger spezifische, meist überschießende physiologische Immunantwort des Organismus hervorgerufen werden [15,38,47]. Bei den meisten Patienten bleibt diese ausgelöste Reaktion ohne Folgen. Gelegentlich kann es jedoch zu überschießenden Reaktionen kommen, welche sich nach Kirklin et al. [47, zur Übersicht auch 59] als „postperfusion syndrome“ manifestieren können. Hierunter versteht man Komplikationen wie pulmonale Dysfunktionen, renale Dysfunktionen, erhöhte Blutungsneigung, erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, Ödeme, Leukozytose, Vasokonstriktion, Fieber und Hämolyse [47]. Die oben beschriebenen Symptome nach erfolgter extrakorporaler Zirkulation sind mit denen einer lokalen Reaktion bei einer Infektion vergleichbar [53]. Daraus folgernd bezeichneten Kirklin et al. und Westaby [54,55] dieses Phänomen, entstanden in Verbindung mit der Herz-Lungen-Maschine, fortan als „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS).

Auch im Rahmen der Kardiochirurgie hat der Terminus „systemic inflammatory response syndrome“ schon seit längerem Einzug gehalten [23,24,28,38,51,104,105].

Um ein „SIRS“ zu charakterisieren sind bestimmte Parameter notwendig. Nach einer bestehenden Klassifikation müssen sich mindestens zwei der folgenden Komplikationen manifestieren, damit von einem SIRS gesprochen werden kann [24,45]. Dazu zählen:

- Temperatur > 38° C
- Herzfrequenz > 90/Minute
- Atemfrequenz > 20/Minute

oder

- PaCO₂ < 32 mmHg
- Leukozytose > 12000/mm³

oder

- Leukopenie < 4000/mm³

oder

- Linksverschiebung im Blutbild mit > 10% unreifer neutrophiler Granulozyten.

Andere Publikationen bedienen sich einer weitergefassten Definition. So verwandten beispielsweise Cremer et al. [23] eine Klassifikation, nach der sich ein SIRS bei Patienten entwickelte, welche in der postoperativen Phase lediglich einen erhöhten Cardiac Index und einen reduzierten SVR (< 800 dyn*s*cm⁻⁵) aufwiesen und zudem noch unter dem Einfluss eines α -Konstriktors standen, um einen adäquaten Perfusionsdruck zu gewährleisten. Cremer et al. [23] stellten bei 10% ihrer Patienten ein aufgetretenes SIRS in der postoperativen Phase fest.

Sehr kritisch werden die obigen Kriterien für das Eintreten eines SIRS in einer Arbeit von Taylor [24] betrachtet. So geht dieser davon aus, dass ein SIRS praktisch bei jedem Patienten auftritt, der sich einer Operation am offenen Herzen unterzieht. So reichen zumeist erhöhte Entzündungszeichen zur Diagnosestellung „SIRS“ aus. Zu beachten sei jedoch, dass sich die Ausprägung des Syndroms in verschiedenen Schweregraden manifestieren könne.

Eine weitere, sehr detaillierte Klassifikation stellten Ziegler et al. [147] vor. Demnach muss ein dringender Verdacht auf eine gramnegative Infektion *und*

- Fieber *oder* Hypothermie (> 38,3° C *oder* < 35,6° C) *sowie*
- Tachykardie (> 90/min) *oder* Tachypnoe (>20/min) *oder* kontrollierte maschinelle Beatmung *und*
- Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck < 90 mmHg *oder* anhaltender Blutdruckabfall über mindestens 40 mmHg)

eintreten, um die Kriterien des „Sepsissyndroms“ zu erfüllen.

Für den Fall, dass eine bakterielle Infektion als Auslöser der klinischen Symptome nicht in Frage komme, sind nach Ziegler *mindestens zwei* der nachfolgenden sechs

Kriterien bezüglich einer systemischen Toxinwirkung oder einer peripheren Hypoperfusion zur Diagnosestellung „Sepsissyndrom“ notwendig:

- metabolische Azidose (pH 7,3 bzw. der BE > -5 mmol/l *oder* eine Hyperlaktatämie)
- arterielle Hypoxämie (Sauerstoffpartialdruck < 75 mmHg) *oder* der Quotient $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$
- akutes Nierenversagen (Diurese < 0,5 ml/kgKG/h)
- Thrombozytopenie (< 100000/mm³ *oder* Verminderung der Thrombozyten unter die Hälfte des Ausgangswertes) *oder* verlängerte Thromboplastinzeit (TPT/„Quickzeit“) *oder* prolongierte partielle Thromboplastinzeit (PTT)
- plötzlicher Verlust der Bewusstseinsfähigkeit
- erhöhter Herzindex (Cardiac Index > 4 l/m²) plus einem verminderten peripheren Gefäßwiderstand (SVR < 800 dyn*s*cm⁻⁵).

Weiterhin fraglich bleibt jedoch die Wertigkeit solcher Klassifikationen, da sie keine direkten Beziehungen zur Entwicklung von postoperativen Organdysfunktionen aufzeigen.

Die Ausprägung eines SIRS kann stark variieren. So treten bei Patienten, welche die oben genannten Kriterien erfüllen, schwere Komplikationen wie ein Multiorganversagen (MODS), bestehend z.B. aus Koagulopathie, Hypotension, Diatheseblutungen, Schock, myokardialer Insuffizienz, Niereninsuffizienz und/oder einem ARDS (adult respiratory distress syndrome) [28,47,49,50,51,52,105] relativ selten auf. So fanden sich innerhalb der vorliegenden Studie 6 Patienten mit letalen postoperativen Komplikationen. Die Todesursache war in allen Fällen eine schwere kardiopulmonale Insuffizienz, welche in allen 6 Fällen mit einem akuten Nierenversagen einherging. Die anderen 6 Patienten der komplikationsbehafteten Gruppe wiesen zwar einen wesentlich schlechteren klinischen Verlauf als die Patienten in der komplikationslosen Gruppe auf, jedoch erlitten diese Patienten keine letalen Komplikationen.

Zu beachten ist, dass gerade in der postoperativen Phase Alterationen der Vitalzeichen zu beobachten sind. Diese Veränderungen dürfen nicht mit dem Eintreten eines inflammatorischen Syndroms verwechselt werden. Einsetzende Tachykardie in der postoperativen Phase kann beispielsweise als physiologische Reaktion auf Schmerzen infolge nachlassender Analgesie zu bewerten sein. Ebenso wirken sich Veränderungen der Inotropie, des Pre- oder Afterloads oder der Übergang in den Wachzustand auf die Herzfrequenz aus. Vorübergehende Tachypnoe kann durch iatrogene Intervention, wie z.B. Absaugen von Bronchialsekret oder durch Medikamente, beeinflusst sein [38].

Aus der obig aufgezeigten Problematik wird deutlich, wie kritisch man bei der klinischen Beurteilung eines Patienten vorgehen muss, um nicht fälschlicherweise eine systemische inflammatorische Reaktion zu diagnostizieren.

4.2.2.1 Entstehung des SIRS unter der Herz-Lungen-Maschine

Operationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine müssen als schwerwiegender Eingriff in die menschliche Physiologie angesehen werden. Während des kardiopulmonalen Bypasses findet ständig ein Kontakt des Blutes mit den artifiziellen Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine statt. Dazu zählen z.B. die mit Glas, Kunststoff oder Metall beschichteten Schlauchsysteme, Filter und in besonderem Maße die Oxygenatoreinheit [47].

Blut ist eine komplexe Flüssigkeit, bestehend aus korpuskulären und ungeformten Elementen. Zu den korpuskulären Bestandteilen werden Erythrozyten, Leukozyten und die Thrombozyten, zu den ungeformten v.a. die Plasmaproteine gezählt.

Durch den Kontakt der korpuskulären Bestandteile zu den künstlichen Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine und den dadurch, v.a. im Bereich der Rollerpumpen oder am Ende der aortalen Kanüle, entstehenden Turbulenzen und Scherkräften, resultiert eine strukturelle Veränderung (z.B. Hämolyse) und damit verbunden funktionelle Einschränkungen der Blutkomponenten [12,47,56].

4.2.2.2 Inflammatorische Kaskaden in Verbindung mit der extrakorporalen Zirkulation

Neben den schon erwähnten direkten (mechanischen), schädigenden Einflüssen auf das Blut, führt die Exposition des Blutes gegenüber den unphysiologischen, nicht endothelialisierten Oberflächen letztendlich zu einer Aktivierung von Plasmamediatoren und damit meist zu einer kaskadenförmig verlaufenden humoralen Reaktion [59]. Diese Mediatoren liegen z.T. als inaktive Vorstufen im Blut bzw. im entzündlichen Exsudat vor. Die von ihnen ausgelösten Reaktionen vollziehen sich im Blutplasma sowie am Ort des inflammatorischen Geschehens selbst. Zu den wichtigsten, z.T. interagierenden Systemen, zählt man das Gerinnungssystem mitsamt der Fibrinolyse, das Komplementsystem als auch das Kallikrein-Kinin-System. Als „Hauptstimulator“ kann in allen Fällen Faktor XIIa (Hageman) dienen.

Das nachfolgende Schaubild gibt einen formalen Überblick der Systeme:

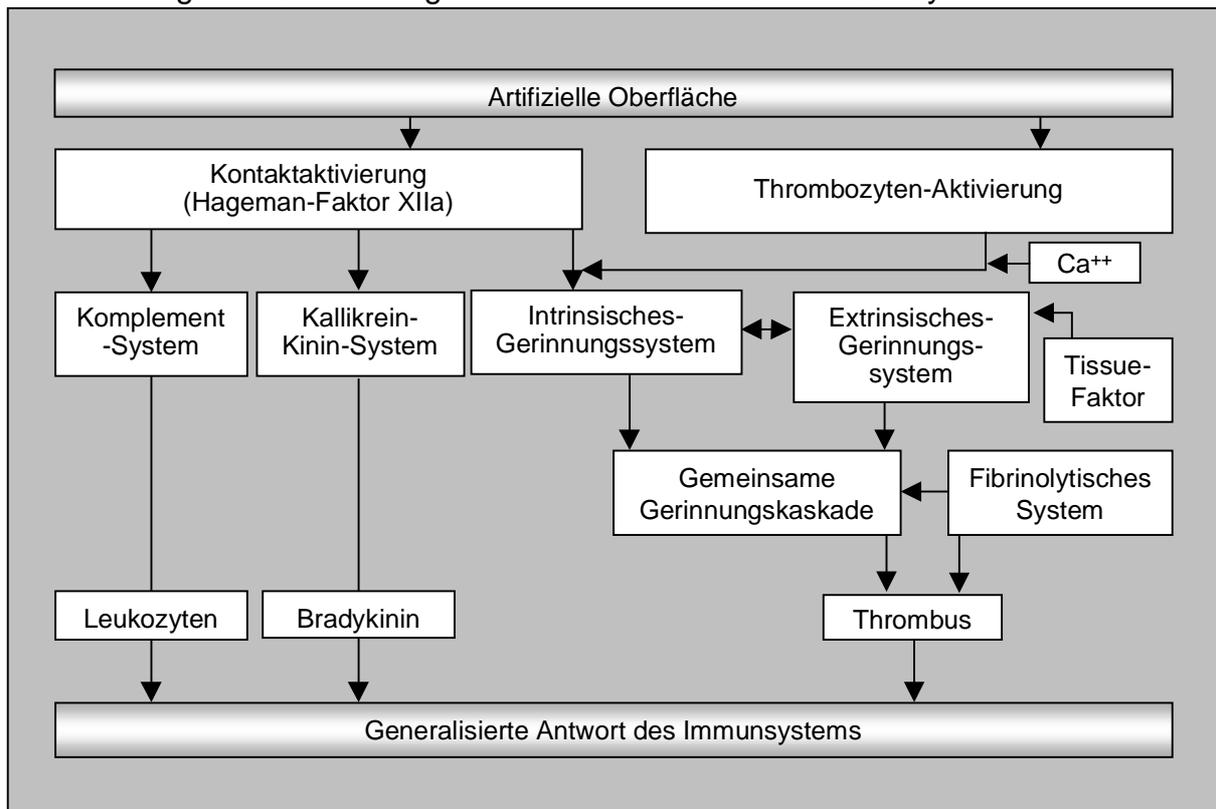


Abbildung 4.2 Induzierung inflammatorischer Kaskaden [in Anlehnung an: 156]

Neben der Einleitung der Gerinnungskaskade, dem Einsetzen der Fibrinolyse und des Kallikrein-Kinin-Systems kann es konsekutiv zu einer Stimulierung des Komplementsystems kommen.

4.2.2.3 Einfluss des Komplementsystems

Während und infolge des extrakorporalen Bypasses finden sich erhöhte Spiegel der Faktoren C3a, C5a sowie des terminalen Endkomplexes des Systems C5b-C9 [29].

Zu den Aktivatoren des Komplementsystems, v.a. des alternativen Weges, zählen Komponenten wie Bakterien, Viren, virus-infizierte Zellen, Tumorzellen, Parasiten und außerdem die artifiziellen Oberflächen während der extrakorporalen Zirkulation [60, zur Übersicht auch 61,129].

Einen weiteren Einfluss auf die Aktivierung nehmen die Faktoren Plasmin [130] und Kallikrein [131] aus dem sogenannten Plasmakontaktsystem ein [62].

Eine Aktivierung des klassischen Komplementweges im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation wurde von mehreren Arbeitsgruppen infolge des zur Heparinantagonisierung gegebenen Protamins festgestellt [11,12,59,61,62].

Beiden Komplementwegen sind u.a. die Faktoren C3a und C5a gemeinsam, welche auch als Anaphylatoxine bezeichnet werden. Nach Aktivierung von Faktor C3 münden der klassische und der alternative Weg in einer gemeinsamen Endstrecke. In Tabelle 4.1 [vgl. 59] ist eine kurze Zusammenfassung der wesentlichen physiologischen Effekte von C3a und C5a aufgeführt.

Tabelle 4.1 Physiologische Effekte von C3a und C5a

Wirkung von C3a und C5a auf:	Induzierte Folgereaktionen
Glatte Muskulatur	Bronchokonstriktion und pulmonale Vasokonstriktion
Mastzellen	Histaminfreisetzung
Endothel	Erhöhte Permeabilität, verstärkte Adhäsion von Leukozyten, Freisetzung von Arachidonsäurederivaten
Thrombozyten	Aggregation, Freisetzung von Serotonin, Synthese von Arachidonsäuremetaboliten
Leukozyten	Verstärkte Adhäsion, Aggregation und Freisetzung von lysozymalen Enzymen und freien Radikalen

Der möglicherweise negativste Effekt der Aktivierung des Komplementsystems liegt in seiner Auswirkung auf die polymorphkernigen Granulozyten (PMN) [13]. Durch die Freisetzung von Superoxyden und lysozymalen Enzymen (Elastasen, Kollagenasen) aus den PMN kommt es zu einer direkten endothelialen Schädigung, zu einer Erhöhung der kapillären Permeabilität und konsekutiv zu einer Extravasation von Flüssigkeit [47]. Insbesondere im pulmonalen Gefäßbett besteht eine erhöhte Akkumulationsneigung von aktivierten Leukozyten, wodurch es über die o.g. Pathomechanismen zu einer respiratorischen Insuffizienz kommen kann [13].

Die besondere Disposition der Lunge für polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMN) wurde durch Messung der Leukozytenkonzentration im rechten und im linken Vorhof vor und nach der extrakorporalen Zirkulation festgestellt. Zu den im weiteren betroffenen Organen zählen die Leber, das Gehirn und das Pankreas [13,59,63].

Besonders der zu den neutralen Proteasen zählenden Elastase dürfte eine große Rolle bei den erwähnten Reaktionen zugeschrieben werden. Sie ist in der Lage, Fibrin, Knorpel, Basalmembranen sowie elastische Fasern proteolytisch aufzulösen. Zudem kann es über die Elastase zu einer unspezifischen Aktivierung des Komplementsystems und der Gerinnungskaskade kommen [14,64]. Jedoch ist zu beachten, dass die alleinige Erhöhung eines Faktors, wie z.B. der Elastase, meist nicht als alleinige Ursache dieser Störungen aufzufassen ist. So konnten Hensel et al. [38] keinen signifikanten Unterschied der Elastase-Konzentration zwischen Patienten mit einem komplikationslosen postoperativen Verlauf und Patienten, die ein SIRS in Verbindung mit einer akuten Lungendysfunktion entwickelten, nachweisen.

4.2.2.4 Zytokine

Im Jahre 1972 fanden E. Wecker und A. Schimpl eine Substanz, welche in der Lage war, das Wachstum von B-Lymphozyten zu stimulieren. Bei diesem Stoff handelte es sich um ein lösliches Produkt, welches aus einem Überstand von T-Lymphozyten gewonnen wurde. Diese Substanz wurde durch ihre Eigenschaft als „T-cell replacing factor“ bezeichnet. Später wurde diese Substanz als das Zytokin Interleukin-5 (IL-5)

identifiziert. Mittlerweile ist eine große Menge von diesen löslichen Faktoren bekannt, welche unter dem Begriff „Zytokine“ zusammengefasst werden.

Zytokine sind lösliche Peptide und Proteine, die als chemische Mediatoren bereits in kleinsten Konzentrationen (nano- bis picomolar) biologisch wirksam werden. Sie dienen der intra- und extrazellulären Signalübertragung bzw. der Aktivierung einer Reihe unterschiedlicher Zellen und Zelltypen, wie z.B. Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen oder Fibroblasten [8,9].

Eine Untergruppe der Zytokine bilden die sogenannten Interleukine. Hierbei handelt es sich um eine Sammelbezeichnung für strukturell und funktionell unterschiedliche Proteine oder Peptide, welche von den verschiedensten Zelltypen, wie z.B. Leukozytenpopulationen oder Endothelzellen, sezerniert werden. Sie dienen u.a. der Zellaktivierung, der Zelldifferenzierung, der Zellproliferation sowie der Interaktion zwischen den Leukozyten. Dementsprechend sind in Abhängigkeit des produzierenden Zelltyps weitere Bezeichnungen geläufig. So werden die von Lymphozyten produzierten bzw. sezernierten Zytokine als „Lymphokine“, die von Monozyten freigesetzten Faktoren als „Monokine“ bezeichnet. Weitere Faktoren, welche sich nicht in die obig genannte Nomenklatur eingliedern lassen, sind Interferone (IFN), koloniestimulierende Wachstumsfaktoren wie z.B. GM-CSF sowie die durch ihre chemotaktischen Effekte benannten Chemokine.

Die Expression der meisten Zytokine gilt als strikt reguliert. D.h., dass die Synthese in der Regel als Reaktion auf ein spezifisches Signal hin induziert wird. Einige dieser Botenstoffe werden jedoch auch in seltenen Fällen konstitutiv produziert und sezerniert. Beeinflussend wirken physiologische Aspekte, wie der zirkadiane Rhythmus oder das Lebensalter sowie pathophysiologische Mechanismen wie Infektionen, Neoplasien oder chirurgische Interventionen [9,14,40].

Zytokine besitzen keine enzymatische Aktivität, sondern ähneln vielmehr Polypeptid-Hormonen. Zytokine können ihre Aktivität autokrin, d.h. auf die sezernierende Zelle zurück, oder parakrin auf die Zellen in der Umgebung übertragen, oder sie können eine hormonähnliche, endokrine Funktion ausüben und somit systemischen Einfluss nehmen [14]. Zudem besitzen Zytokine ein pleiotropes Wirkungsspektrum. Das bedeutet, dass sie nach Bindung an membrangebundene Rezeptorstrukturen verschiedenartige Wirkungen in der Zielzelle hervorrufen können, die je nach Zelltyp sowie in Abhängigkeit von der Konzentration qualitativ und quantitativ variieren können. Zusätzlich können gleichartige Funktionen einer Zielzelle von verschiedenen Zytokinen ausgelöst bzw. gesteuert werden. Dieses Phänomen wird durch den Terminus Redundanz charakterisiert. Die Interaktion von Zytokin und Zielzelle wird in der Regel über einen spezifischen Membranrezeptorkomplex vermittelt. Zum Teil binden unterschiedliche Zytokine an ein und denselben Rezeptor. Die ausgelöste Wirkung ist zum einen von der Affinität und zum anderen von der Konzentration des entsprechenden Zytokins bzw. der jeweiligen Rezeptordichte auf den Zielzellen abhängig.

Nach Baenkler [144] lassen sich Zytokine in drei Funktionsbereiche untergliedern:

1. So gibt es die Zytokine der natürlichen Immunabwehr und von Entzündungsreaktionen. Neben den in dieser Studie untersuchten Zytokinen IL-6 und IL-8 werden TNF- α , IL-1 und Interferon- α und - β genannt.
2. Zytokine, welche immunregulatorisch wirken und in erster Linie das Wachstum und die Differenzierung von Lymphozyten kontrollieren sowie die Immunantwort des Organismus steuern.
Aus dieser Gruppe wurden in der vorliegenden Studie der transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), IL-2 sowie IL-10 bestimmt. Außerdem werden IL-4, IL-5, IL-12, IL-15 und Interferon- γ zu dieser Gruppe hinzugezählt.
3. Von den das hämatopoetische System beeinflussenden Zytokinen wurde in dieser Studie der Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierende Faktor (GM-CSF) bestimmt. Weiterhin werden IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, SCF (Stem cell factor), G-CSF und M-CSF dieser Gruppe zugeordnet.

Eine weitere Gruppe der in dieser Studie untersuchten Substanzen stellen die zur Immunglobulinsuperfamilie gehörenden interzellulären Adhäsionsmoleküle (ICAM) dar. Bei diesen Molekülen handelt es sich strukturell um Glykoproteine. Anzutreffen sind sie vornehmlich an der Oberfläche der Zellmembran von Endothelzellen und Leukozyten und spielen hier eine wesentliche Rolle bei der Migration von Leukozyten aus dem Blut in das geschädigte oder inflammatorisch veränderte Gewebe [14].

4.3 Diskussion der Zytokine

4.3.1 Zytokine und Herz-Lungen-Maschine

Seit längerer Zeit ist bekannt, dass kardiochirurgische Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zu einer Veränderung verschiedener pro- und antiinflammatorischer Faktoren und Substanzen im Patientenplasma führen können.

Im Folgenden soll vor allem auf die Induzierung der proinflammatorischen Zytokine IL-2, IL-6, IL-8, GM-CSF und ICAM-1 eingegangen werden. Zunächst werden theoretische Grundlagen der untersuchten Zytokine dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie den Ergebnissen anderer Untersuchungen gegenübergestellt.

4.3.1.1 Interleukin 2

In der Literatur werden mehrere Bezeichnungen für IL-2 verwendet. Dazu zählen unter anderem EDF – eosinophil differentiation factor, KHF – killer cell helper factor oder LMF – lymphocyte mitogenic factor. Gebräuchlich ist auch die Bezeichnung T-cell growth factor.

IL-2 ist ein aus 133 Aminosäuren bestehendes, gering basisches, glykosyliertes Polypeptid mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 15420 Dalton, ohne eine bisher bekannte weitere Sequenzverwandtschaft zu anderen Faktoren. IL-2 enthält eine einzige Disulfid-Brücke zwischen den Cystein-Resten 58 und 105, deren Zerstörung zu einem Verlust der biologischen Aktivität des Zytokins führt [14]. IL-2 stimuliert die Proliferation aller Subpopulationen von T-Zellen und kann antigenunabhängig den Zellzyklus von T-Lymphozyten stimulieren.

Unter physiologischen Bedingungen findet sich IL-2 vornehmlich in aktivierten T-Helfer-Zellen ($CD4^+$) und kann durch diese sezerniert werden. Eine Aktivierung kann durch verschiedenartige Mechanismen, wie z.B. über Mitogene, Antigene oder direkten Zellkontakt erfolgen.

IL-2 wird jedoch auch im Rahmen von zahlreichen Neoplasien sezerniert (so z.B. bei der HTLV-1⁺ induzierten T-Zell-Neoplasie). Weitere zur Sekretion befähigte Zellen sind EBV-transformierte B-Zellen, Leukämiezellen, LAK-Zellen sowie die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen).

Unter Kortikoidtherapie, wie z.B. mit Dexamethason oder unter Immunsuppressiva wie z.B. Ciclosporin A oder Tacrolimus, findet sich eine verminderte Expression von IL-2 [39,41].

Die Wirkung von IL-2 wird über einen membrangebundenen Rezeptor gesteuert. Die jeweiligen Zellen, v.a. $CD8^+$ Zellen sowie in geringerem Ausmaß B-Zellen und ruhende mononukleäre Leukozyten, exprimieren den in drei verschiedenen Konfigurationen vorkommenden Rezeptor nach einer spezifischen Aktivierung [9]. Diese Aktivierung der $CD8^+$ Zellen erfolgt in erster Linie nach Erkennung eines MHC-Klasse 1 assoziierten Antigens. Gleichzeitig wird die Expression des Rezeptors durch Ausschüttung von IL-5 oder IL-6 moduliert, sodass nun eine Reaktion auf das von den T-Helfer-Zellen gebildete IL-2 möglich ist. Die T_H -Zellen werden wiederum durch Interaktion mit einer Antigen-präsentierenden Zelle zur Sekretion von IL-2 angeleitet.

In seiner Wirksamkeit versteht sich IL-2 vor allem als ein essentieller Wachstumsfaktor für alle T-Zell-Subpopulationen, welcher die klonale Expansion der aktivierten T-Zellen gewährleistet. Des Weiteren werden aktivierte B-Zellen zur Proliferation ange-regt. IL-2 ist dabei jedoch nicht als alleiniger Faktor ausreichend [9,14,65].

Diskussion der Untersuchungsergebnisse zu Interleukin 2

Bei IL-2 zeigte sich in dieser Studie sowohl in der komplikationslosen Gruppe (Gruppe 1) als auch in der komplikationsbehafteten Gruppe (Gruppe 2) keine signifikante Veränderung der Werte über den Beobachtungszeitraum hinweg. Die IL-2-

Konzentrationen von Gruppe 1 und Gruppe 2 zeigten in der vorliegenden Studie zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede, sodass sich keine Rückschlüsse auf die postoperativen Komplikationen in Gruppe 2 und den IL-2 Konzentrationen ziehen ließen.

Ähnliche IL-2 Verläufe wurden bereits in verschiedenen Studien beschrieben und diskutiert. So stellten z.B. Saatvedt et al. [145] ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der IL-2 Konzentration in der perioperativen Phase fest. Allerdings wurden in jener Studie nur Kinder untersucht, die sich einer elektiven kardiochirurgischen Operation zur Korrektur angeborener Herzfehler (ASD, VSD, Fallot'sche Tetralogie, AS) unterzogen.

Deng et al. [8] untersuchten die Plasmakonzentrationen verschiedener Zytokine, u.a. auch von IL-2, bei 15 Patienten im perioperativen Verlauf nach koronarer Bypassoperation. Unter der extrakorporalen Zirkulation konnten sie kein IL-2 im arteriellen Blut der Patienten nachweisen. 30 Minuten nach Beendigung der EKZ fand sich ein massiver Anstieg von IL-2, welcher sich jedoch 24 Stunden nach erfolgter EKZ nahezu halbierte.

Steinberg et al. [11] konnten in der perioperativen Phase ein (allerdings nicht-signifikantes) Ansteigen der IL-2 Spiegel ermitteln.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, wo sich ab dem Zeitpunkt der Narkose (Messzeitpunkt 1) fallende Werte von IL-2 zeigten, stellten Deng et al. und Steinberg et al. nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine bzw. bereits unter der EKZ, erhöhte IL-2-Konzentrationen fest. In der frühen postoperativen Phase (3 bzw. 4 Stunden postoperativ) wurde in beiden Studien ein tendenzieller Abfall der Werte aufgezeigt.

Ein direkter Vergleich der Daten mit denen der vorliegenden Studie ist schwierig, da sich die Messzeitpunkte nicht ausreichend deckten. Zudem liegen die ermittelten IL-2-Werte (vor allem ab Messzeitpunkt 3) relativ nah an der Nachweisgrenze, sodass eine direkte aussagekräftige Interpretation schwierig ist. Zudem machten Deng et al. und Steinberg et al. keinen Unterschied zwischen komplikationslosen und komplikationsbehafteten postoperativen Verläufen.

Markewitz et al. [31] untersuchten das Verhalten von IL-2 in der postoperativen Phase nach kardiochirurgischer Intervention. Ihr Augenmerk galt der Restauration der zellvermittelten Immunität über eine immunmodulatorische Stimulation der Patienten zum einen mit dem Cyclooxygenasehemmer Indomethazin (Hemmung von Prostaglandin E₂) und zum anderen aus einer Kombination von Indomethazin mit dem T-Lymphozyten Aktivator Thymopentin (synthetisches Thymushormon). Dazu verglichen sie die Werte von IL-2 mit denen einer Kontrollgruppe, welche unter konventioneller Behandlung stand. Lediglich bei den Patienten, die unter Einfluss von Thymopentin und Indomethazin standen, fanden sich IL-2 Werte, die sich im Rahmen des präoperativen Ausgangswertes bewegten. Dies kann daran liegen, dass die zur IL-2 Sekretion fähigen T-Lymphozyten (CD4), welche nach extrakorporaler Zirkulation in verminderter Anzahl vorliegen [32], eine schnellere Regeneration erfuhren.

Zudem konnte durch Thymopentin die Aktivität vorhandener T-Zellen gesteigert werden [31], was sich in einer erhöhten Konzentration von IL-2 äußern könnte. In der Kontrollgruppe wie auch in der Indomethazin-Gruppe wurden, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, abfallende IL-2 Konzentrationen in der postoperativen Phase gemessen. Allerdings besteht auch hier das Problem, dass die Werte nicht direkt vergleichbar sind. Aufgrund des in dieser Studie verwandten Test-Kits konnten nur Bestimmungen der Konzentrationen in U/ml (Units) durchgeführt werden. Der Großteil anderer Studien bedient sich der Einheit pg/ml. Aus diesem Grund ist es nur möglich, vergleichende Aussagen über die Verlaufstendenzen der jeweiligen Werte zu machen.

4.3.1.2 Interleukin 6

IL-6 ist ein aus 184 Aminosäuren bestehendes Protein mit einem Molekulargewicht von 26 kDa. Die verschiedenen existierenden Synonyme, wie BCSF – B-cell stimulatory factor, CDF – cytolytic differentiation factor for T lymphocytes, BSF-2 – B-cell stimulation factor-2 oder HSF – hepatocyte stimulatory factor, charakterisieren und beschreiben einzelne Funktionen und deuten auf die vielfältigen Wirkungen dieses Proteins hin. Zur Vereinheitlichung der Nomenklatur schlugen Yasukawa et al. [67] und Poupart et al. [66] 1987 die Bezeichnung IL-6 vor.

IL-6 wird von einer Vielzahl von Zellen synthetisiert. Dazu zählen u.a. T- und B-Zellen, Monozyten, Fibroblasten, Keratinozyten, Endothelzellen, Astrozyten und verschiedene Tumor-Zellen wie beispielsweise Plasmazytomzellen, Myelomzellen, Zervix- und Blasenkarzinomzellen, Glioblastomzellen sowie Myxomzellen des Herzens [9,14,30,68].

Während ein hemmender Effekt von IL-6 auf das Wachstum einiger Tumorzellarten besteht, gibt es eine stimulierende Wirkung auf das Wachstum und die Differenzierung verschiedener Zelltypen wie z.B. Plasmazytomzellen, Myelomzellen, T-Zellen, Keratinozyten oder renalen Mesangiumzellen [116,117].

Bedeutende physiologische Effekte zeigt IL-6 im Bereich des Immunsystems, der Hämatopoese sowie bei der Entstehung von inflammatorischen Reaktionen. IL-6 wandelt B-Zellen in antikörperproduzierende Zellen um und ist an der Stimulation, am Wachstum und der Differenzierung der T-Zellen beteiligt. So beeinflusst es die antigenspezifische Immunantwort. Die infolge eines inflammatorischen Prozesses oder einer Läsion auftretende Akute-Phase-Reaktion des Organismus wird zu einem großen Anteil von IL-6 eingeleitet [14,74,116]. In Zusammenarbeit mit IL-1 und TNF (tumor necrosis factor) kann es die Synthese der in den Hepatozyten erzeugten Akute-Phase-Proteine initiieren.

IL-6 interagiert, wie auch IL-1, mit dem neuroendokrinen System durch eine Induzierung der ACTH-Produktion. Die auf diesen Stimulus hin von der Nebennierenrinde erzeugten Kortikoide wirken wiederum hemmend auf die IL-6-Produktion und bewirken eine Verringerung der Plasmakonzentration dieses Zytokins [27,92,142]. Des

Weiteren übt IL-6 einen aktivierenden Effekt auf das Knochenmark aus und führt so zu einer Stimulation der Hämatopoese und der Megakaryopoese [14].

Während gesunde Patienten meist einen unter der Nachweisgrenze liegenden IL-6 Spiegel aufweisen, findet man hohe Konzentrationen unter massiven inflammatorischen Situationen wie z.B. SIRS, Sepsis oder dem ARDS [113,120,141]. Da, wie bereits erwähnt, IL-6 als ein Induktor der Akute-Phase-Reaktion verstanden wird, können erhöhte Spiegel erste Hinweise auf eine beginnende inflammatorische Reaktion geben [116]. In seinen Wirkungen hat IL-6 demnach v.a. entzündungsfördernde (proinflammatorische) Eigenschaften.

Diskussion der Untersuchungsergebnisse zu Interleukin 6

In der vorliegenden Studie lag der IL-6 Wert zu Beginn der Operation bei Werten um 3,8 pg/ml. Bereits vier Stunden postoperativ kam es zu einem massiven Anstieg der Werte (von 3,8 auf 330 pg/ml). Seine höchste Konzentration erreichte IL-6 am 1. postoperativen Tag mit einem Wert von 469,74 +/- 125,32 pg/ml in Gruppe 2 und unterschied sich damit signifikant zu Gruppe 1 ($p < 0,05$), welche einen Mittelwert von 344,36 +/- 141,05 pg/ml aufwies.

In der komplikationsbehafteten Gruppe 2 ist zu jedem vergleichbaren Messzeitpunkt eine höhere Konzentration des Zytokins festzustellen. Die signifikant höheren IL-6-Werte in Gruppe 2 deuten auf eine offensichtliche verstärkte inflammatorische Reaktion, bedingt durch die Folgen der vorangegangenen Operation, bei diesen Patienten hin.

Vergleicht man die in dieser Studie ermittelten Werte mit denen anderer Studien [38,145], so sind grundsätzlich ähnliche Verläufe zu beobachten. Häufig wurden jedoch unterschiedlich hohe Konzentrationen ermittelt. Ursächlich hierfür könnten sowohl verschiedene Test-Kits, als auch modifizierte Labormethoden gewesen sein.

Je höher die IL-6-Konzentration, desto größer ist die Gefahr, unter septischen Konditionen zu versterben [28]. Mit der vorliegenden Studie lässt sich dieses von Casey [28] beschriebene Ergebnis nur teilweise bestätigen. Betrachtet man in diesem Punkt die Messwerte aus der komplikationsbehafteten Gruppe 2 zum Messzeitpunkt 3, so lagen die IL-6-Werte bei den Patienten höher, die nicht verstarben. Vergleicht man jedoch die IL-6 Werte aller nicht-verstorbenen Patienten aus Gruppe 1 und Gruppe 2, so deuteten erhöhte IL-6 Spiegel tatsächlich auf eine erhöhte Mortalität hin (vgl. Abbildung 3.15). Im Hinblick auf eine bereits eingetretene SIRS-Symptomatik lassen jedoch die IL-6-Werte keine Prognose auf einen evtl. letalen Verlauf des Patienten zu.

Cremer et al. [23] untersuchten das Verhalten verschiedener Zytokine, u.a. auch von IL-6 in der perioperativen Phase. Hierbei ging es, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, um die Frage, ob es nach extrakorporaler Zirkulation zu einer SIRS-Symptomatik mit Erhöhung der Zytokine kommt. Ein SIRS wurde in besagter Studie dadurch charakterisiert, dass die Patienten aufgrund hämodynamischer Daten (u.a.

SVR $< 800 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) katecholaminpflichtig (α -Konstriktor) waren. Im Unterschied zur vorliegenden Studie untersuchten Cremer et al. [23] den IL-6-Spiegel direkt nach Abschluss der extrakorporalen Zirkulation. In der SIRS-Gruppe wurden zu diesem Zeitpunkt Maximalwerte gemessen, welche sich bereits 3 Stunden postoperativ halbierten. Hohe Standardabweichungen (6812 ± 9292 oder $3474 \pm 5594 \text{ pg/ml}$) erschweren jedoch die Bewertung dieser Ergebnisse. Schon 27 Stunden nach erfolgter extrakorporaler Zirkulation finden sich bei Cremer et al. praktisch keine Differenzen mehr zwischen der SIRS- und der Non-SIRS-Gruppe (171 ± 88 zu $169 \pm 95 \text{ pg/ml}$).

Mit den Daten der vorliegenden Studie konnte kein direkter Vergleich der Werte erstellt werden, da die frühen postoperativen Daten aus Gruppe 2 nicht vorlagen. Jedoch konnte ein Abfall der IL-6-Werte ab dem 3. Messzeitpunkt aufgezeigt werden (entspricht in etwa dem 19-Stunden-Wert von Cremer et al. [23]). Vergleichbare Konzentrationsverläufe bestehen jedoch für die Kontrollgruppen, wobei die in der vorliegenden Studie ermittelten Werte für die komplikationslose Gruppe im gesamten Verlauf höher waren.

Die höchsten Konzentrationen von IL-6 stellten Cremer et al. direkt mit Abschluss der extrakorporalen Zirkulation bzw. in der frühen postoperativen Phase fest. Dieser Anstieg wurde in Verbindung zu einer hämodynamischen Instabilität gestellt. Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich mit denen Cremers in Einklang bringen. So zeigte sich 4 Stunden postoperativ aus hämodynamischer Sicht ein signifikanter Abfall der SVR-Werte, wie auch ein signifikanter Anstieg des Cardiac Index in beiden Gruppen, was auf Anzeichen einer hyperdynamen (schockhinweisenden) Kreislaufumstellung schließen lässt.

Nach Schuster et al. [147] stellt die hyperdynamie Kreislaufumstellung bereits einen Faktor dar, welcher auf ein initiales septisches Geschehen hindeuten kann. Somit kann das intensive hämodynamische Monitoring bereits wertvolle Hinweise auf eine mögliche Komplikation liefern. Die hyperdynamie Kreislaufumstellung ist durch eine Herabsetzung des peripheren Widerstands als Hauptcharakteristikum der Sepsis im Bereich der Makrozirkulation zu deuten. Kompensatorisch können Herzfrequenz und Herzzeitvolumen bzw. der Herzindex steigen.

Es muss jedoch beachtet werden, dass in der SIRS-Gruppe (Gruppe 2) bereits acht Patienten frühzeitig unter Katecholamineinfluss bzw. hochgradiger Volumenssubstitution standen und somit die ermittelten Werte für den SVR, als auch für den Cardiac Index, kritisch zu beurteilen sind.

Hensel et al. [38], welche ebenfalls ein unter Mithilfe der Herz-Lungen-Maschine operiertes Kollektiv untersuchten, konnten im Gegensatz zur vorliegenden Studie keine signifikanten hämodynamischen Veränderungen in der frühen postoperativen Phase feststellen.

Wie schon erwähnt, war ein SVR $< 800 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ bei Cremer et al. [23] ein Aufnahmekriterium für die SIRS-Gruppe. Dadurch bedingt konnten sie auch signifikante Unterschiede der SVR-Werte zwischen den Gruppen darstellen.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten SVR-Werte unterschieden sich zu keinem Messzeitpunkt zwischen den Gruppen signifikant voneinander. Allerdings wurde ein starker signifikanter Abfall des peripheren Widerstandes über den Zeitraum der Operation hinweg sowohl in der vorliegenden, als auch in der Studie von Cremer et al. [23] festgestellt.

Verschiedene Studien beschreiben eine positive Korrelation von IL-6 mit der Zeitdauer der extrakorporalen Zirkulation [42,145]. In vorliegender Studie konnte, bezogen auf die ermittelten Werte aus den beiden Gruppen, zu keinem Messzeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen den berücksichtigten Zeitwerten, wie EKZ-Dauer, Ischämiedauer oder OP-Zeit, und der Höhe des IL-6-Spiegels ermittelt werden. Jedoch unterschieden sich die Gruppen signifikant bezüglich EKZ- und OP-Dauer (vgl. Tabelle 3.7). Daraus kann geschlossen werden, dass eine Verlängerung der EKZ-Dauer mit einer erhöhten IL-6 Freisetzung einhergeht.

4.3.1.3 Interleukin 8

IL-8, u.a. auch unter dem Synonym NAP-1 (neutrophil-activating peptid-1) bekannt, ist ein aus 72 Aminosäuren bestehendes, nicht glykosyliertes Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 8 kDa.

Dieses proinflammatorische Zytokin wird von unterschiedlichen Zellen wie z.B. Monozyten, neutrophilen Granulozyten, Endothelzellen, aktivierten Fibroblasten, Hepatozyten, Melanozyten, Chondrozyten sowie einigen Tumorzelllinien synthetisiert [9,14,34,44,69,70]. Als Stimulator zu seiner Synthese dienen z.B. IL-1 oder der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), als Inhibitoren fungieren u.a. Glukokortikoide oder TGF- β [9,92,114,115,142]. Durch seine spezifischen, chemotaktischen und aktivierenden Eigenschaften auf neutrophile Granulozyten wird IL-8 auch in die Gruppe der „Chemokine“ eingeordnet [69]. Im Unterschied zu anderen bekannten Zytokinen ist IL-8 in der Lage, spezifisch neutrophile Granulozyten zu aktivieren. Nach der Aktivierung kommt es dann in den neutrophilen Granulozyten zu einem intrazellulären Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration, was nachfolgend zu einer Degranulierung und damit auch zu einer Freisetzung von Enzymen (u.a. Elastase, Myeloperoxidase, Kathepsin, Lipasen) führen kann [9,14].

Auch kann IL-8 in Verbindung mit IL-3 als Kostimulator zu einer Aktivierung basophiler Granulozyten führen, worüber es zur Sezernierung von Leukotrienen und Histamin kommen kann [9,107]. IL-8 wird eine wichtige Rolle im Recruitment der neutrophilen Granulozyten während des ARDS zugeschrieben [113]. Takahashi et al. [125] und Hechtman et al. [124] untersuchten die Wirkung von IL-8 auf Endothelzellen. Sie fanden eine deutlich herabgesetzte Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen unter Einwirkung von IL-8. Ebenso fand sich eine verminderte transendotheliale Migration von Neutrophilen unter IL-8-Einfluss. Zudem werden diesem Interleukin die Angiogenese fördernde Eigenschaften zugeordnet. Zu Interleukin-4 besteht ein antagonistischer Effekt [14].

Erhöhte IL-8-Spiegel werden bei eingetretener Sepsis oder inflammatorischen Prozessen in erhöhten Konzentrationen gefunden. Yamada et al. [73] beschreiben eine Korrelation zwischen der Höhe der IL-8-Konzentration und dem Schweregrad einer eingetretenen Sepsis bzw. der Mortalität.

Diskussion der Untersuchungsergebnisse zu Interleukin 8

Den höchsten in der vorliegenden Studie ermittelten Wert erreichte IL-8 am 1. postoperativen Tag in der komplikationsbehafteten Gruppe 2 (41,89 +/- 58,45 pg/ml). Die IL-8-Werte unterscheiden sich im Vergleich zur komplikationslosen Gruppe (Gruppe 1 = 3,22 +/- 2,62 pg/ml) hochsignifikant. Entsprechend kann man IL-8 ein hohes Potential in Bezug auf die Entstehung der eingetretenen Komplikationen in Gruppe 2 zuschreiben. Allerdings finden sich nur früh postoperativ hohe Werte. Im anschließenden Zeitraum (bereits zu Messzeitpunkt 4) findet ein starker Abfall der Werte statt (Abbildung 3). Jedoch wurden im kompletten Verlauf der Studie erhöhte Messwerte für IL-8 in Gruppe 2 ermittelt, sodass diesem Interleukin eine mitbestimmende Rolle

als proinflammatorischem Zytokin nach einer Operation unter EKZ-Bedingungen zu- geschrieben werden kann.

Cremer et al. [23] erhielten etwas andere Verläufe von IL-8. Während bei Cremer et al. der maximale IL-8-Anstieg direkt nach Beendigung des extrakorporalen Bypasses zu messen war, fand sich in der vorliegenden Studie die höchste Konzentration ca. 24 Stunden nach erfolgter EKZ. Zu bedenken ist jedoch, dass es eventuell keine Messung während des größten IL-8-Peaks in dieser Studie gab, da nur Werte ab dem 1. postoperativen Tag für Gruppe 2 vorlagen.

Auswirkungen von IL-8 auf das kardiovaskuläre System nach erfolgter EKZ sind bereits in verschiedenen Studien beschrieben worden. So wurde von Nathan et al. [148] festgestellt, dass das Eintreten bzw. der Schweregrad kardiovaskulärer Dysfunktionen statistisch signifikant mit höheren IL-8-Spiegeln korreliert. In Bezug auf die humoralen Systeme scheint IL-8 keinen großen Einfluss zu nehmen. Die Höhe der IL-8-Konzentration scheint nicht in Verbindung mit evtl. eingetretenen Gerinnungsstörungen zu stehen. Weiterhin konnten weder signifikante Korrelationen der Thrombozytenzahl noch der Leukozytenzahl von Nathan et al. mit der IL-8-Konzentration aufgezeigt werden.

Betrachtet man die Leukozytenzahl im Vergleich zu den IL-8-Konzentrationen in der vorliegenden Studie (Abbildung 3.3 und 3.12), so fällt ebenfalls ein scheinbar unabhängiger Verlauf der beiden Kurven auf. Hiernach ließen sich die von Nathan et al. ermittelten Resultate, dass die eingetretene Leukozytose weitgehend unabhängig von IL-8 war, stützen.

4.3.1.4 ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1

Das zur Immunglobulin-Superfamilie gehörende ICAM-1 wird von verschiedenen Zellarten, wie z.B. Gefäßmuskelzellen, Endothelzellen oder bestimmten Tumorzellen (Fibrosarkom-, Chondrosarkom- oder Adenokarzinomzellen) exprimiert [14,97, 98,132].

Man findet ICAM-1 in verschiedenen Formen im menschlichen Organismus. Zum einen als ein auf der Zelloberfläche lokalisiertes, 95 kDa schweres Glykoprotein, zum anderen in gelöster Form als sogenanntes sICAM-1 (soluble ICAM-1) im Plasma. Die Regulation und die genaue Bedeutung von sICAM im Plasma sind bisher noch nicht völlig geklärt. Man findet jedoch erhöhte Spiegel von sICAM-1 bei verschiedenen pathologischen Zuständen, wie z.B. bei der Restenosierung von Koronar-Gefäßen nach erfolgter Ballondilatation aufgrund eines Myokardinfarktes, Hypertriglyceridämie oder wie in dieser Studie nach dem Auftreten von SIRS bzw. der pulmonalen Dysfunktionen [93,94].

ICAM-1 kann einerseits durch verschiedene Zytokine, wie IL-1, IL-6, TNF- α oder IFN- γ induziert werden, aber auch konstitutiv von verschiedenen Zellpopulationen, z.B. den Endothelzellen der Lunge, synthetisiert werden [96,99]. Nach Untersuchungen von Geissler et al. [99] ist ICAM-1 des Weiteren in der Lage, die Synthese von IL-1,

TNF- α oder IFN- γ zu inhibieren. Wie die proinflammatorischen Zytokine IL-2, IL-6, IL-8 sowie GM-CSF wird auch ICAM-1 durch Glukokortikoide inhibiert.

ICAM-1 ist an der Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen beteiligt. Zusätzlich kommt dem Molekül eine wichtige Rolle in der Migration von aktivierten Leukozyten durch das Endothel hin zum Ort des inflammatorischen Geschehens zu [35,118]. Ebenso ist es in der Lage, Zell-zu-Zell Verbindungen herzustellen, welche in immunologischen Prozessen involviert sind.

Damit ICAM-1 seine biologische Funktion entfalten kann, ist die Interaktion mit spezifischen Liganden notwendig. Zu diesen Liganden zählen z.B. LFA-1 (leukocyte function-associated antigen CD 11a) und Mac-1 (membran attack complex - CD 11b) auf Leukozyten, lösliches Fibrinogen, Rhinoviren oder mit Plasmodium falciparum infizierte Erythrozyten [14,94,95,100]. ICAM-1 spielt eine Rolle bei inflammatorischen Prozessen und in T-Zell vermittelten Abwehrfunktionen [95]. Siu et al. [123] zeigten auf, dass durch die Transfizierung von ICAM-1 cDNA in mit MHC-Klasse II besetzten Fibroblasten eine verstärkte antigenspezifische T-Zell-Antwort hervorgerufen werden kann, wenn diese Fibroblasten als antigen-präsentierende Zellen fungieren. Kamijikoku et al. [94] untersuchten die Relation von im Plasma gelöstem ICAM-1 zur Anzahl geschädigter Koronararterien. Sie fanden jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der ICAM-1 Konzentration und dem Ausmaß der Gefäßerkrankung.

Daraus folgernd ist die Ausprägung der Gefäßerkrankung bei den in vorliegender Studie untersuchten Patienten nicht ausschlaggebend für die Konzentration von ICAM-1 im postoperativen Verlauf. Vielmehr sind die erhaltenen Messwerte der unterschiedlich langen Dauer unter der extrakorporalen Zirkulation zuzuschreiben.

Diskussion der Untersuchungsergebnisse zu ICAM-1

Wie aus Abbildung 3.6 (vgl. 3.4.6) ersichtlich, findet sich in Gruppe 1 keine wesentliche Konzentrationsänderung der ICAM-1 Werte über den Beobachtungszeitraum.

Betrachtet man die Werte aus Gruppe 2 mit eingetretenen Komplikationen, so fällt auf, dass es ab Messzeitpunkt 3 zu einer stetigen Zunahme der Konzentration über den Messzeitraum kommt. Zu beachten ist v.a. der signifikante Unterschied der Messwerte zwischen den Gruppen.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich bereits mit der Expremierung von ICAM-1 nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine beschäftigt [103,149]. Diese Studien beschreiben einen Abfall der ICAM-1 Konzentration über den Zeitraum der EKZ im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. Als möglicher Grund wird hier der Verdünnungseffekt, z.B. durch die Priming-Lösung der Herz-Lungen-Maschine, als auch der sog. „bypass circuit uptake“ [103] benannt. In der postoperativen Phase fanden sich, im Vergleich mit dem präoperativen Ausgangswert, leicht erhöhte Konzentrationen von ICAM-1 in beiden o.g. Untersuchungen wieder. Kalawski et al. [110] stellten signifikant erhöhte Werte von ICAM-1 im Koronarsinus 30 Minuten nach Beginn der Reperfusionphase fest. Als ursächlicher Faktor für die erhöhten Messwerte

wurde die endotheliale Aktivierung als direkte Folge der Herz-Lungen-Maschine vermutet.

Cremer et al. [23] untersuchten ebenfalls den Verlauf von ICAM-1 in Bezug auf eine „SIRS-Gruppe“. Es fielen, wie in vorliegender Studie auch, erhöhte Werte bei denjenigen Patienten auf, welche Komplikationen im Sinne eines SIRS zeigten [23]. Diese erhöhten Werte von ICAM-1 wurden mit einer Aktivierung des Endothels infolge der Operation am offenen Herzen in Verbindung gebracht. Boldt et al. [111] untersuchten die Expression von ICAM-1 in drei verschiedenen Patientengruppen. Überprüft wurden Patienten, die sich

- a) einer Herzoperation einhergehend mit Anwendung der Herz-Lungen-Maschine,
- b) einer großen abdominal-chirurgischen Operation (Whipple-Operation) oder
- c) einer elektiven Pneumektomie infolge eines Bronchialkarzinoms

unterzogen haben. Es fanden sich signifikant erhöhte Werte für ICAM-1 in der Gruppe der herzchirurgischen Patienten während der postoperativen Behandlungsphase. In den beiden anderen Gruppen waren die Werte, verglichen mit dem präoperativen Ausgangswert, nahezu unverändert. Die erhöhten Werte bei den Herzpatienten deuten auf eine verstärkte Endothelaktivierung bzw. Endotheldysfunktion hin. Die Aktivierung inflammatorischer Kaskaden, der Einfluss der EKZ sowie Mikrozirkulationsstörungen sind nach Boldt et al. [111] für die unterschiedlich hohe Freisetzung von ICAM-1 in den Gruppen verantwortlich.

Die über Adhäsionsmoleküle vermittelte Adhäsion und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten am Endothel stellt eine herausragende Rolle bei der Induzierung inflammatorischer Reaktionen durch den kardiopulmonalen Bypass dar. Durch die zytotoxischen Effekte der neutrophilen Granulozyten kommt es zur Schädigung der betroffenen Gewebe, die z.B. durch ein „capillary leakage syndrome“ oder durch pulmonale Störungen klinisch manifest werden können [112].

Die in vorliegender Studie ermittelten signifikant erhöhten Messwerte für ICAM-1 in Gruppe 2 können als Resultat der verlängerten EKZ-Dauer in dieser Gruppe aufgefasst werden. Zugleich kann man die erhöhten Werte der Adhäsionsmoleküle in Gruppe 2 als einen Auslösemechanismus für die aufgetretenen Komplikationen, wie z.B. der pulmonalen Insuffizienz, diskutieren.

Die höheren Werte für ICAM-1 in Gruppe 2 lassen sich in Einklang mit den in diesem Kollektiv aufgetretenen pulmonalen Dysfunktionen bringen. Als ursächlich für die Entstehung dieser Funktionsstörungen ließen sich erhöhte Populationen aktivierter Leukozyten in der Lunge anführen [13,47], deren Adhäsion an den Endothelien durch ICAM-1 induziert ist. Durch die Möglichkeit von kleineren Embolien mit nachfolgendem Verschluss der kleineren Blutgefäße oder der Freisetzung bronchokonstriktorischer Substanzen aus den Leukozyten, besteht die Möglichkeit einer Ventilations-Perfusions-Störung, welche ursächlich für den höheren postoperativen O₂-Bedarf der komplikationsbehafteten Gruppe 2 (vgl. Abbildung 3.10) verantwortlich sein dürfte.

4.3.1.5 GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor

GM-CSF ist ein aus 127 Aminosäuren bestehendes, pleiotropes Zytokin mit u.a. der Eigenschaft, eine Stimulation der Proliferation, Reifung und Funktion auf Zellen des hämatopoetischen Systems auszuüben. Als gängige Synonyme werden u.a. verwandt: NIF-T (neutrophil inhibity factor), HCGF (haematopoetic cell growth factor) oder Eo-CSF (eosinophil colony-stimulating factor).

GM-CSF wird in erster Linie von Makrophagen und T-Zellen als immunologische Antwort auf Mitogene und Antigene gebildet. Weitere zur Produktion fähige Zelllinien sind B-Zellen, Mastzellen, Endothelzellen sowie Fibroblasten. GM-CSF ist ein Protein mit mehreren Glycosylierungsstellen. Die biologische Aktivität steigt in Abhängigkeit der besetzten Stellen an. Die Effekte von GM-CSF werden durch Interaktion mit einem auf der Zelloberfläche lokalisiertem Rezeptorkomplex der Zielzelle vermittelt [9,91].

Neben dem schon oben erwähnten Einfluss auf das hämatopoetische System werden GM-CSF folgende weitere Eigenschaften zugeschrieben. So wurde GM-CSF ursprünglich dadurch charakterisiert, dass er das Wachstum und die Reifung von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie von Makrophagen/Monozyten induziert. Zudem besteht eine chemotaktische Wirkung auf neutrophile Granulozyten, welche jedoch in Abhängigkeit der Konzentration von GM-CSF zu- bzw. abnimmt. So fördern geringe Konzentrationen die Motilität, wohingegen hohe Konzentrationen die Chemotaxis hemmen [9,108]. Des Weiteren verstärkt GM-CSF die phagozytische Aktivität, den oxidativen Metabolismus und damit die mikrobizide Aktivität von Makrophagen und Neutrophilen. GM-CSF ist in der Lage, die Überlebensdauer von Zellen (v.a. von Neutrophilen und Eosinophilen) zu verlängern und die Fähigkeiten von eosinophilen- und neutrophilen Granulozyten dahingehend zu verstärken, dass sie auf entsprechende sekundäre Stimuli (wie z.B. IL-10) mit einer erhöhten Produktion von Superoxiden reagieren. Zudem kann es zu einer verstärkten Freisetzung von Arachidonsäurederivaten, wie z.B. den Leukotrienen, kommen [9,90,91, 108,119]. Ebenso besteht ein verstärkender Effekt auf die antikörperabhängige zytotoxische Aktivität von Makrophagen/Monozyten und Granulozyten [91,108]. Daneben wurde eine verstärkte Histaminausschüttung durch basophile Granulozyten nach Interaktion mit GM-CSF beobachtet [86]. GM-CSF wird eine induzierende Wirkung auf die Migration und Proliferation von Endothelzellen sowie ein stimulierender Effekt auf die Reparatur mechanisch verletzter Zellschichten zugeschrieben [87,88,89]. Unter Glukokortikoiden, wie z.B. Dexamethason, findet sich eine verminderte Ausbildung von GM-CSF [92].

Diskussion der Untersuchungsergebnisse zu GM-CSF

In vorliegender Studie fiel zum 3. Messzeitpunkt ein massiver Anstieg der GM-CSF-Konzentration in der komplikationsbehafteten Gruppe 2 auf. Erhöhte Werte waren bis zum letzten Messzeitpunkt zu beobachten, während in der komplikationslosen Gruppe 1 eine relativ hohe Kontinuität der Werte in Höhe des präoperativen Ausgangswertes festzustellen war.

Die hohe Konzentration von GM-CSF legt die Vermutung nahe, dass in Gruppe 2 eine verstärkte Auseinandersetzung des Organismus mit den Komponenten der Herz-Lungen-Maschine stattgefunden hat. Eine mögliche Ursache ließe sich wiederum in der sich zwischen den beiden Gruppen signifikant differierenden EKZ-Dauer (vgl. Tabelle 3.7) finden.

Wie oben schon erwähnt, dient GM-CSF als stimulierender Faktor einer z.B. durch mechanische Einflüsse des extrakorporalen Systems bedingten Gewebsschädigung notwendig gewordenen Reparatur von Zellschichten oder Gefäßen. Unter diesen Gesichtspunkten ist neben der verlängerten EKZ-Dauer die um durchschnittlich 91,29 Minuten verlängerte Operationszeit in Gruppe 2 auffallend. Hier ließe sich anführen, dass infolge der verlängerten Operationszeit und der längeren Dauer unter EKZ-Bedingungen auch eine vermehrte endotheliale Schädigung, z.B. ICAM-1 induziert, erfolgte. Diese ließe sich als ein ursächlicher Faktor der erhöhten GM-CSF-Werte darstellen. Da in Bezug auf den Verlauf des GM-CSF unter der EKZ keine vergleichbaren Studien publiziert wurden, können keine Analogien zu anderen Untersuchungen gezogen werden.

Neben seinen Einflüssen auf das hämatopoetische System oder die Induzierung verschiedener Zytokine, wird GM-CSF ein protektiver Aspekt für den Organismus zugeschrieben. Dieser Effekt bezieht sich auf den Einfluss des GM-CSF auf verschiedene Leukozytenpopulationen. Den Einfluss von GM-CSF auf die Lebensdauer neutrophiler Granulozyten untersuchten Fanning et al. [119]. Sie stellten GM-CSF als einen signifikanten Inhibitor der Apoptose neutrophiler Granulozyten dar. Erhöhte GM-CSF-Spiegel fielen, wie in der vorliegenden Studie, bei Patienten auf, welche eine SIRS-Symptomatik zeigten. Der protektive Einfluss dieses Faktors wird dadurch deutlich, dass er die durch Apoptose bedingte Freisetzung verschiedener pathogener Substanzen, wie z.B. reaktive Sauerstoffverbindungen, aus den Granulozyten vermindern kann [119]. Fanning et al. fielen weiterhin auf, dass in vitro eine Verabreichung des antiinflammatorischen Zytokins Interleukin-10 einen synergistischen bzw. verstärkenden Einfluss auf GM-CSF nehmen kann. Die Apoptose kann unter Einwirkung von IL-10 und GM-CSF noch weiter verzögert werden. Der positive Effekt einer verzögerten Apoptose dürfte v.a. bei Betrachtung der Lunge ersichtlich werden. Wie vorhergehend erwähnt, kann es über die vermehrte Akkumulation von Leukozyten in den pulmonalen Gefäßen, im Falle eines apoptotischen Prozesses, zu einer Freisetzung von Superoxyden und lysozymalen Enzymen kommen, welche zu schweren endothelialen Schädigungen führen können [13,37,47].

In der vorliegenden Studie konnte neben dem GM-CSF-Anstieg in der SIRS-Gruppe auch ein Konzentrationsanstieg von IL-10 in der postoperativen Phase beobachtet werden, sodass die Möglichkeit synergistischer Effekte auch in vivo gegeben wäre.

Da sich jedoch der Gegenstand dieser Studie nicht auf einen direkten Zusammenhang von diesen beiden Zytokinen richtete bzw. die direkten Auswirkungen auf die Leukozyten nicht untersucht wurden, lassen sich hier aus den vorliegenden Ergebnissen keine weiteren Schlüsse ziehen.

Nachdem das bisherige Augenmerk vor allem den proinflammatorischen Zytokinen galt, so soll nun vornehmlich auf die „antiinflammatorischen“ Zytokine Interleukin 10 (IL-10) und auf die aktive Form des transforming growth factor der Isoform $\beta 1$ eingegangen werden.

4.3.1.6 Interleukin 10

Das menschliche IL-10 ist ein 19 kDa schweres Lymphokin mit einer Länge von 190 Aminosäuren mit regulierenden Eigenschaften auf die Funktion lymphoider und myeloider Zellen. Es wird vornehmlich von T_H2 -Zellen, Makrophagen und B-Lymphozyten gebildet und sezerniert [9,77].

Vor der Bezeichnung IL-10 wurde das Zytokin über seine Eigenschaft als CSIF - cytokine synthesis inhibitory factor - beschrieben. Man fand einen inhibitorischen Effekt dieses Faktors auf die Synthese bzw. Sekretion von Zytokinen (so z.B. Interferon- γ) durch T_H1 -Zellen (T-Zellreihe), welche durch die Präsenz von antigenpräsentierenden Zellen oder durch das Enterotoxin von Staphylokokken Gruppe B (Superantigen) stimuliert wurden [76]. Zudem besteht ein suppressiver Effekt auf die Zellfunktion von Makrophagen. Dies zeigt sich insbesondere in einer verminderten Zytotoxizität sowie in einer geringeren Zytokinsekretion, vor allem von IL-1, IL6, IL-8, IL-12, TNF- α und TNF- β durch die beeinflussten Makrophagen [14]. Daraus folgt, dass dieses Zytokin zu einem potenten Suppressor der Effektorfunktion von T-Zellen, Makrophagen und NK-Zellen wird [75]. So findet sich unter Einfluss von IL-10 eine verminderte Sekretion von IFN- γ durch Antigen stimulierte NK-Zellen (natural killer cells) [126,127]. IL-10 werden stimulierende Eigenschaften auf die Proliferation von Mastzellen zugeschrieben. Allerdings zeigt IL-10 als alleiniger Faktor nur sehr eingeschränkte Effekte. In Verbindung mit verschiedenen Kofaktoren wie IL-4 und IL-3 kann IL-10 jedoch zu einem potenten Wachstums-Promotor werden [9,78,79].

Eine weitere Funktion kommt dem Zytokin in Bezug auf das Wachstum bzw. die Differenzierung von B-Zellen in Plasmazellen zu, wo es eine starke Immunglobulin-Synthese induzieren kann [9,71,72].

Die Höhe der Konzentration von IL-10 korreliert nach Friedman et al. [120] und van Dissel et al. [122] direkt mit der Schwere einer inflammatorischen Reaktion sowie mit der Entwicklung eines Multiorganversagens infolge eines septischen Schocks. Erhöhte IL-10 Spiegel werden zudem bei Tumorkrankheiten wie dem Non-Hodgkin-Lymphom oder dem multiplen Myelom und bei der Malaria gefunden [72,121]. Glukokortikoide können die Synthese des antiinflammatorischen IL-10 induzieren

[42,150]. Tabardel et al. [150] gehen so weit, dass sie der durch die Kortikosteroide bedingten Freisetzung von IL-10 eine sehr wichtige Rolle an den antiinflammatorischen Effekten der Steroide zuschreiben.

Diskussion der Untersuchungsergebnisse zu Interleukin 10

In der vorliegenden Studie fiel ein deutlicher Anstieg der IL-10 Konzentration zum ersten postoperativen Messzeitpunkt in der komplikationslosen Gruppe 1 auf. Aus unter 4.1.4 erwähnten Gründen lagen keine Vergleichswerte von Gruppe 2 für die ersten beiden Messzeitpunkte vor. Auffallend war jedoch der diskrete Anstieg von IL-10 in der komplikationsbehafteten Gruppe (Gruppe 2) ab Messzeitpunkt 3 im Vergleich zu den ermittelten Werten aus Gruppe 1, deren Plasmakonzentrationen ungefähr auf Höhe der präoperativen Ausgangswerte tendierten. Die Messwerte für IL-10 zeigten sich in Gruppe 2 signifikant erhöht.

Ähnliche Verläufe wurden von Sablotzki et al. [151] beschrieben, welche ein im postoperativen Verlauf komplikationsloses Kollektiv untersuchten. Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurde verstärkt der Konzentrationsverlauf von IL-10 unter den direkten Auswirkungen der EKZ untersucht, indem allein Daten zu drei verschiedenen Messzeitpunkten unter der EKZ gesammelt wurden. Bis 20 Minuten nach eingeleitetem kardiopulmonalem Bypass konnten sie keine Veränderung der IL-10 Spiegel im Vergleich zum Ausgangswert ermitteln. Ein massiver, signifikanter Anstieg der Werte wurde gegen Ende der EKZ bzw. eine noch deutlichere Zunahme nach Beendigung der Operation ermittelt. Der 6 Stunden postoperativ ermittelte Wert (entspricht ungefähr dem in dieser Studie beschriebenen 2. Messzeitpunkt) fiel durch einen rapiden Abfall der Werte auf (von 306 ± 180 pg/ml auf $19,8 \pm 9,8$ pg/ml). Dieser Abfall wurde in der vorliegenden Studie erst später, zum 3. Messzeitpunkt hin, registriert.

Folgernd aus den obig beschriebenen Ergebnissen kann man annehmen, dass in der vorliegenden Studie die maximale Konzentration von IL-10 aufgrund zu geringer Messzeitpunktdichte nicht ermittelt wurde. Jedoch stimmen sowohl der 6 Stunden postoperativ ermittelte Wert aus obiger Studie als auch der 4 Stunden postoperativ erhaltene Wert aus der vorliegenden Studie aus Sicht der Konzentrationen soweit überein, dass von ähnlichen Verläufen unter der Operation gesprochen werden kann. Auch im weiteren postoperativen Verlauf (bis 48 Stunden postoperativ) unterschieden sich die von Sablotzki et al. [151] ermittelten Werte nahezu nicht von den in der vorliegenden Studie gemessenen Werten aus der komplikationslosen Gruppe 1.

Sablotzki et al. folgerten, dass die IL-10-Produktion in direkter Assoziation zur Herz-Lungen-Maschine stehe, da gerade im Moment der EKZ ein hoher IL-10 Anstieg gefunden wurde, welcher nach Beendigung wieder eine abfallende Tendenz zeigte. Die statistische Analyse mittels einer Korrelation, ob die Höhe der Messwerte in einem Zusammenhang mit der Dauer der EKZ stünde, erbrachte jedoch keine signifikanten Ergebnisse. In der vorliegenden Studie ließ sich ebenfalls keine bedeutsame Korrelation zwischen EKZ-Dauer, Ischämiedauer oder OP-Dauer und der Konzentration von

IL-10 finden. Bei den jedoch hier vorhandenen signifikanten Unterschieden bezüglich der Dauer der EKZ (vgl. Tabelle 3.7) zwischen den Gruppen, lässt sich die Herz-Lungen-Maschine durchaus als Ursache für die erhöhten IL-10-Spiegel in der komplikationsbehafteten Gruppe benennen.

Eine weitere Arbeitsgruppe um Wan et al. [42] befasste sich u.a. mit der Korrelation zwischen der EKZ-Länge und dem IL-10 Spiegel. So konnte jene Arbeitsgruppe eine Korrelation zwischen der Dauer der extrakorporalen Zirkulation und der Höhe der IL-10 Werte bei den Patienten feststellen. Als Messzeitpunkt wurde ein Zeitraum um 90 Minuten nach erfolgter Wiedereröffnung der Aorta beschrieben. Wan et al. bezeichnen die Leber als eine der Hauptquellen für IL-10 während der Zeit unter der Herz-Lungen-Maschine. Es ist anzumerken, dass in den beiden obig erwähnten Studien von Wan et al. und Sablotzki et al. [42,151] nur Patienten mit einem späteren komplikationslosen Verlauf untersucht wurden. Folglich kann aus diesen Studien kein kausaler Zusammenhang zwischen erhöhten IL-10-Werten und dem vermehrten Auftreten von Komplikationen geschlossen werden.

Kato et al. [152] untersuchten die IL-10-Produktion während und nach eines abdominal-chirurgischen Eingriffes. Sie stellten fest, dass eine positive Korrelation zwischen dem intraoperativen Blutverlust und der Höhe der IL-10-Konzentration bestand. Diese Daten lassen sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie in Verbindung bringen. Man kann davon ausgehen, dass es unter der extrakorporalen Zirkulation verstärkt zu hohen Blutverlusten (z.B. durch die Absaugung oder die Destruktion von Blutbestandteilen) kommt. Die signifikant erhöhten Messwerte aus der komplikationsbehafteten Gruppe ließen somit auf eine verstärkte Traumatisierung der Patienten schließen. Kato et al. schrieben IL-10 einen modulatorischen Einfluss auf inflammatorische Prozesse in der postoperativen Phase zu.

Beim Vergleich der IL-10-Werte zwischen den beiden Gruppen konnten im postoperativen Verlauf erhöhte Konzentrationen des Zytokins in Gruppe 2 festgestellt werden. Hier ist nun zu beachten, dass es über den antiinflammatorischen Effekt von IL-10 zu einer stark abgeschwächten Immunantwort kommen kann. Dadurch bedingt kann solch ein Zustand zu einer erhöhten Anfälligkeit des Organismus gegenüber exogenen Noxen führen [122]. Somit ist z.B. die Gefahr refraktärer Infektionen deutlich erhöht. Zusätzlich kann es durch den immunsupprimierten Zustand eher zu progressiven, z.T. irreversiblen Organdysfunktionen kommen [120]. In Bezug auf die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie ließe sich folglich ableiten, dass erhöhte IL-10-Konzentrationen einen schlechteren postoperativen Verlauf bedingen. Dies ließe sich mit den erhöhten Werten aus der komplikationsbehafteten Gruppe vereinbaren.

4.3.1.7 TGF- β 1: Transforming growth factor- β 1

Verwandte Synonyme für TGF- β sind u.a. DIF (differentiation-inhibiting factor), EIF (Epstein-Barr virus inducing factor), BCIF-B (bovine collagen-inducing factor B) oder epithelial cell growth inhibiting factor.

Der wie IL-10 zu den inhibitorischen Zytokinen zählende TGF- β ist ein in fünf Isoformen vorkommendes Protein. Als beste Isolierungsquelle von TGF werden in der Literatur v.a. die Thrombozyten genannt. Die in vorliegender Studie untersuchte TGF-Isoform β 1 besteht aus 390 Aminosäuren und resultiert aus der Abspaltung eines TGF-Vorläuferproteins. Man findet diese Isoform vor allem in Makrophagen, Endothelzellen sowie in Lymphozyten.

TGF- β kann einen Einfluss auf Sekretion bzw. Freisetzung von Zytokinen nehmen. So untersuchten Zissel et al. [101] die Freisetzung verschiedener proinflammatorischer Zytokine durch Alveolarmakrophagen nach deren Stimulation mit TGF- β . Es stellte sich heraus, dass im Gegensatz zu Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α), die Freisetzung von IL-6 aus den Makrophagen allein durch TGF- β nicht unterbunden werden kann. In seiner Funktion wird TGF- β ein mitverantwortlicher Anteil unter anderem an der Regulierung der Zellproliferation (in der Regel als Suppressor) vorwiegend von endothelialen Zellen, Fibroblasten, neuronalen Zellen, lymphoiden Zellen sowie weiteren hämatopoetischen Zellen zugeschrieben. Zudem nimmt er regulierenden Einfluss auf die Ausbildung der extrazellulären Matrix (Kollagene, Proteoglykane, Thrombospondin, Osteonectin, Osteopontin) sowie auf die Zellmigration und deren Differenzierung [9,82,83,85]. Durch eine Hemmung der Zytotoxizität von Makrophagen und durch eine Stimulierung von Fibroblasten, wird TGF- β eine große Bedeutung bei der Beschleunigung von Wundheilungsprozessen zugeschrieben [9,80,134].

Die Wirkung von TGF- β ist konzentrationsabhängig. Wissenschaftlich unterlegt wurde dies u.a. durch eine Untersuchung von Battegay et al. [133]. Dort wurden die Auswirkungen von TGF- β in Bezug zum platelet-derived growth factor (PDGF) untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass niedrige Konzentrationen von TGF- β die Synthese von PDGF induzieren und dadurch in autokriner Weise zur Proliferation der von PDGF beeinflussten Zellen beitragen. Hohe Konzentrationen von TGF hingegen führten über eine Verminderung der Rezeptorzahl für PDGF bei gleichzeitig erhöhten PDGF-Konzentrationen zu einer reduzierten Proliferation der betroffenen Zellen.

TGF- β existiert in einer latenten, bzw. inaktiven, und einer aktivierten Form. Die biologisch aktive Form von TGF- β 1 ist ein 25 kDa schweres und 112 Aminosäuren langes, durch eine Disulfidbrücke verbundenes, nicht-glykosiliertes Homodimer [9]. Sezerniert wird in der Regel die inaktive Form. Unter der inaktiven/latenten Form versteht man einen Komplex aus „reifem“ TGF, welcher nicht-kovalent mit dem aminoterminalen Ende seines Pro-Peptids sowie mit einem spezifischen TGF- β bindenden Protein (LTBP – latent TGF binding protein) assoziiert ist [9]. Der Teil des Pro-Peptids wird auch als TGF-LAP – TGF latency associated peptide bezeichnet [9,84].

Um in die aktive Form überführt zu werden, d.h. um biologische Aktivität zu erlangen, muss der „reife“ TGF von dem „latentem“ Komplex abgespalten werden. Dieser Prozess wird als TGF- β -Aktivierung oder TGF- β -Formation bezeichnet [81] und stellt gleichzeitig eine Schlüsselfunktion in der Kontrolle der TGF- β Wirkung dar [84]. Der eigentliche Aktivierungsmechanismus ist noch weitgehend ungeklärt. Als Aktivatoren werden Plasmin oder Thrombospondin diskutiert [83].

Im Rahmen dieser Studie wurde die Aufmerksamkeit ausschließlich auf die aktivierte Form gerichtet.

Sasaki et al. [25] stellten eine Sekretion der aktiven und der latenten Form von TGF- β 1 durch Glioblastome und anaplastische Astrozytome fest. Weiterhin wird beschrieben, dass TGF die Migration und das Wachstum von Endothelzellen in vitro hemmt, wogegen in vivo eine Induzierung der Angiogenese beschrieben wird [83].

Diskussion der Untersuchungsergebnisse von TGF- β 1

Besonders deutlich fiel in der vorliegenden Studie die Differenz der Messwerte 24 Stunden postoperativ zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 auf (3330,86 +/-2509,92 vs. 6097,67 +/- 3403,94 pg/ml). Die Konzentrationen in der komplikationslosen Gruppe 1 zeigten direkt postoperativ eine Verringerung um etwa 1100 pg/ml. Bis zum 2. postoperativen Tag blieben die Werte vermindert. Ab dem 3. postoperativen Tag kam es schließlich zu einem Anstieg der TGF- β 1-Konzentration in Höhe der Ausgangswerte. Bei Gruppe 2 hingegen war ein tendenzieller Abfall der Werte zu beobachten. Dazu ist anzumerken, dass dieser Abfall von signifikant erhöhten Ausgangswerten aus erfolgte. 96 Stunden postoperativ ließen sich für beide Gruppen annähernd gleiche Messwerte ermitteln. Daraus ließe sich folgern, dass es unter der Operation in der komplikationsbehafteten Gruppe einen starken Sekretionsstimulus gegeben haben muss. In Anbetracht der in Gruppe 2 signifikant verlängerten EKZ-Dauer ist die Herz-Lungen-Maschine eine dafür verantwortliche Ursache.

Es gilt als bekannt, dass TGF- β neben seinem supprimierenden Einfluss auf das lymphoide System auch die Makrophagenfunktion negativ beeinflusst. Vor allem auf potente, modulierende Reize wie z.B. Sepsis oder Trauma – auch die Operation am offenen Herzen –, kann es für den Patienten zu negativen Effekten mit einer eventuellen Verschlimmerung des Krankheitsbildes kommen, da nun gegen vorhandene pathogene Faktoren nur mit einer eingeschränkten Immunantwort reagiert werden kann.

Betrachtet man die im Vergleich zur Gruppe 1 erhöhten TGF- β Werte in der komplikationsbehafteten Gruppe, so lässt sich folgern, dass TGF- β in dieser Studie einen mitbestimmenden Effekt für die Auslösung des Sepsissyndroms bzw. der pulmonalen Dysfunktion hatte. Anhand der im Verlauf dieser Studie ermittelten Daten lässt sich als ursächlicher Faktor für die signifikant erhöhten Werte in der komplikationsbehafteten Gruppe wiederum die Herz-Lungen-Maschine benennen. Wie oben bereits erwähnt, war die Zeitdauer unter der extrakorporalen Zirkulation eindeutig verlängert. Daraus ableitend kann von einer verstärkten Traumatisierung (Endothelschädigung, Destruktion von Blutbestandteilen) dieser Patienten ausgegangen werden. Durch seinen positiven Einfluss auf Wundheilungsprozesse kann man annehmen, dass es durch dieses verstärkte Trauma reaktiv zu einer vermehrten Sezernierung von TGF- β kam.

Lefer et al. [102] schreiben dem TGF- β einen kardioprotektiven Effekt zu. Dieser soll darin bestehen, dass der aktivierte TGF die Adhäsion von zirkulierenden Neutrophili-

len an durch ischämische Irritationen geschädigtem Endothel unterbinden kann. Diese Irritationen treten z.B. bei einer Minderversorgung des Myokards während des operativen Eingriffs auf. In Verbindung zur vorliegenden Arbeit kann man schließen, dass die ischämischen Gegebenheiten in Gruppe 2 ausgeprägter waren als in Gruppe 1. Zudem war die Leukozytenzahl in der komplikationsbehafteten Gruppe signifikant erhöht. Als Folge dessen könnte es in Gruppe 2 zu einer vermehrten Freisetzung von TGF- β und darauf hin zu den bereits obig erwähnten TGF-vermittelten Effekten gekommen sein.

4.3.2 Veränderung der Zytokinspiegel durch Operation oder Herz-Lungen-Maschine?

Um der immer wieder auftauchenden Frage nachzugehen, ob die Zytokinveränderungen auf das operative Trauma oder auf die EKZ zurückzuführen sind, wurden in dieser Studie bewusst nur Patienten untersucht, welche unter identischen Bedingungen operiert wurden. Aus der signifikanten Differenz bezüglich der EKZ-Dauer zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 ergibt sich, dass die beobachteten Veränderungen der Zytokine in erster Linie auf den Einfluss der Herz-Lungen-Maschine und nicht auf das eigentliche Operationstrauma zurückzuführen sind.

Nachfolgend sollen einige Studienergebnisse zu dieser Problematik dargestellt werden.

Dass die extrakorporale Zirkulation hohen Einfluss auf den Zytokinspiegel, wie auch auf die Komplementaktivierung hat, konnte von Moat et al. [34] in vitro dargestellt werden. In einem simulierten extrakorporalen Kreislauf wurde menschliches Blut von gesunden Probanden u.a. im Hinblick auf Konzentrationsveränderungen von IL-8 untersucht. Diese Werte wurden den Blutproben einer Kontrollgruppe gegenübergestellt. Diese identisch behandelten Kontrollproben wurden in ein geschlossenes Schlauchsystem überführt, welches dem des simulierten Kreislaufes entsprach. Nicht vorhanden waren in diesem statischen System der Oxygenator und der Pumpmechanismus. Während sich diesem Kontrollsystem nahezu keine Veränderungen der Messwerte ergaben, stellte man in den Proben aus dem zirkulierenden Kreislauf ab einer Bypassdauer von etwa 60 Minuten einen Anstieg von IL-8 fest. 120 Minuten nach Initiierung unterschied sich die IL-8 Konzentration signifikant von den Kontrollproben. Zu bemerken ist, dass in diesem Fall keine Endothelzellen als sekretorische IL-8 Zellen in Frage kommen. Vielmehr muss es zu einer Ausschüttung durch zirkulierende Zellen (z.B. Neutrophile) gekommen sein.

Verglichen mit den in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnissen für IL-8 fällt in Gruppe 1 ein früh postoperativer IL-8-Anstieg auf (von 0,82 +/- 1,34 pg/ml auf 6,8 +/- 4,42 pg/ml). Diese immerhin mehr als das 8-fache betragende Konzentrationszunahme lässt auf eine Initiierung von IL-8 während der Operation rückschließen. Noch gravierender fallen die IL-8-Werte aus Gruppe 2 am ersten postoperativem Tag auf, die um das 13-fache höher waren als in der komplikationslosen Gruppe 1. Bedingt durch die längeren Zeiten unter Einfluss der extrakorporalen Zirkulation in der kom-

plikationsbehafteten Gruppe lässt sich die Herz-Lungen-Maschine als mitverantwortlicher Faktor benennen. Nicht beantwortet wird an dieser Stelle die Frage, durch welchen genauen Mechanismus der Anstieg der Werte herbeigeführt wurde. Der Abfall der Werte in Gruppe 1 ab Messzeitpunkt 3 entspricht dem besseren klinischen Verlauf der Patienten. Der auch in Gruppe 2 einsetzende massive Abfall der Werte zwischen Messzeitpunkt 3 und 4 kann auf eine übermäßig hohe IL-8 Sekretion unter der Operation, mit dem Bestreben des Organismus wieder auf Normalwerte zu kommen, zurückgeführt werden. Die hohen Werte von IL-8 in Gruppe 2 passen gut zu den aufgetretenen pulmonalen Dysfunktionen in dieser Gruppe. Bedingt durch den chemotaktischen Charakter dieses Interleukins auf Neutrophile kann es zu einer Konzentrationsvermehrung der Leukozyten in der Lunge, und in Folge dessen zu einer Schädigung des Lungengewebes kommen [47]. Die beobachteten pulmonalen Dysfunktionen im Sinne von Gasaustauschstörungen in Gruppe 2 ließen sich demnach durch eine verstärkte Freisetzung von Arachidonsäuremetaboliten, wie beispielsweise Leukotrienen oder Thromboxan A₂, aus den neutrophilen Granulozyten erklären [14].

In der frühen Phase des akuten Lungenversagens kann es neben broncho- und vasokonstriktischen Effekten über eine direkte Schädigung des Endothels mit Auflösung bzw. der Auflockerung von Tight junctions zu einem kapillären Leck (capillary leakage syndrome) kommen. Somit besteht die Möglichkeit einer interstitiellen, später auch alveolären Ödembildung. Diese Ödeme werden als „low pressure edema“ oder auch nicht-kardiogenes Lungenödem bezeichnet. Bedingt durch diese Vorgänge besteht die Gefahr einer Surfactantfunktionsstörung, wodurch es zu einer Herabsetzung der alveolären Stabilität kommt und somit eine Tendenz zum Alveolarkollaps besteht. Da in der Regel die Kapillarperfusion der kollabierten Alveolen erhalten bleibt, kann es nun zu einer vermehrten Beimischung venösen Blutes kommen (intrapulmonaler Shunt). Aufgrund der fehlenden alveolären Belüftung kann es zu keiner suffizienten Oxygenierung des Blutes kommen, sodass es nach einer Vermischung mit regulär oxygeniertem Blut zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung kommt. In Abhängigkeit von der Größe des Shuntvolumens kann sich eine ausgeprägte systemische arterielle Hypoxie entwickeln [26].

Durch die broncho- und vasokonstriktischen Effekte besteht eine Beeinträchtigung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses und somit ein höherer Sauerstoffbedarf zur ausreichenden Versorgung der peripheren Gewebe.

In einer weiteren Studie, die sich mit der Fragestellung befasste, ob die postoperative Zytokinausschüttung durch das Gewebstrauma oder durch die EKZ bedingt ist, untersuchten Fransen et al. [43] zwei Kollektive, welche sich einer koronaren Bypassoperation unterzogen. Ein Kollektiv wurde mit, das andere ohne Herz-Lungen-Maschine operiert. Es stellte sich heraus, dass in der HLM-Gruppe direkt nach Abgang von der Maschine sowie 4 Stunden postoperativ signifikant höhere IL-6-Werte vorhanden waren als in der Gruppe, welche ohne EKZ operiert wurde. Hier erfolgte ein deutlicher, jedoch verzögerter Anstieg der Werte erst 18 Stunden postoperativ. Zu beachten ist hierbei, dass sich das Alter der Patienten, welche ohne Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, signifikant von der anderen Gruppe

unterschied (65 +/- 4 Jahre mit HLM zu 51 +/- 4 Jahre ohne HLM). Ebenso wurden nur Patienten ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert, welche unter einer Ein-Gefäßerkrankung litten, während in der HLM-Gruppe auch Mehr-Gefäßerkrankungen beschrieben waren. Folglich ist, auch bedingt durch die erweiterte bzw. ausgeprägtere Form der chirurgischen Intervention, ein direkter Vergleich zwischen den beiden Gruppen nur mit Einschränkungen möglich.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Zytokinausschüttung (IL-6, IL-10, IL-1, TNF- α sowie sIL-2R) und dem Alter der Patienten, die sich einer Bypassoperation unterzogen, wurde von Roth-Isigkeit et al. [109] untersucht. Sie stellten keine signifikanten Differenzen in der perioperativen Freisetzung von den untersuchten Interleukinen fest, sodass das Alter als bestimmender Faktor der Zytokinfreisetzung keine Rolle spielen dürfte.

In der vorliegenden Studie wurde die Korrelation zwischen verschiedenen Operationszeitparametern (OP-Dauer, Ischämiedauer, EKZ-Dauer) und den ausgewählten Zytokinen (vgl. 2.7.1) untersucht. Vor allem TGF- β zeichnete sich durch bestehende Wechselbeziehungen zu allen Zeitparametern aus (vgl. Tabelle 3.9). Daraus lässt sich folgern, dass TGF- β mit der Länge der verschiedenen Zeitparameter in direkter Verbindung steht. Da jedoch die Höhe der Konzentration auch mit der Operationsdauer korrelierte, kann die Frage, ob nun das Operationstrauma oder gerade die Herz-Lungen-Maschine als der hauptverantwortliche Faktor zu werten ist, nicht sicher beantwortet werden. Beide Faktoren sollten stets zusammen betrachtet werden.

Ähnlich sieht es bei den ermittelten Werten für IL-2 aus. Signifikante Korrelationen bestehen zur OP-Dauer und der EKZ-Dauer. Anders waren die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für IL-8. Hier bestand nur eine Korrelation mit der Dauer der EKZ. Folglich kann in diesem Fall der Herz-Lungen-Maschine der entscheidende Faktor für die Konzentrationszunahme dieses Zytokins zugeschrieben werden.

Diskutiert wird auch das Herz als Quelle von Zytokinen [42,146]. Ein möglicher Zusammenhang kann zwischen der ischämischen Schädigung des Myokards und den beobachteten Veränderungen der Zytokinspiegel bestehen. In der vorliegenden Studie unterschieden sich die beiden Gruppen jedoch weder in der Ischämiedauer (vgl. Tab. 3.7) noch in dem Ausmaß der Koronaren Herzkrankheit (vgl. Tab. 3.3), sodass die, mit Ausnahme von IL-2, signifikant erhöhten Werte der untersuchten Zytokine in der komplikationsbehafteten Gruppe nicht auf ischämische Schäden zurückzuführen sind.

4.3.3 Verhalten von Leukozyten, Körpertemperatur und CRP in den Gruppen

Die festgestellten Veränderungen der Leukozytenzahl und des C-reaktiven Proteins (vgl. Abbildung 3.12 und 3.13) in beiden Gruppen, deuten bereits intraoperativ auf eine Aktivierung des Immunsystems hin. So ließe sich die erhöhte Auseinandersetzung des Organismus auf das Gewebstrauma einerseits durch den operativen Eingriff an sich, andererseits durch die EKZ oder vielmehr durch ein Zusammenwirken beider Faktoren erklären. Dapper [22] stellte unter EKZ Bedingungen neben einem deutlichen Anstieg der Leukozytenkonzentration auch einen Anstieg der Elastase-

konzentration fest. Dieses wertete er als Zeichen der Aktivierung und der Schädigung neutrophiler Granulozyten. Dapper konnte diesen Effekt ebenfalls nicht alleinig den Bedingungen unter der extrakorporalen Zirkulation zuschreiben.

Der nachfolgend weitere postoperative Anstieg der Leukozyten in der komplikationsbehafteten Gruppe steht im Einklang mit der eingetretenen SIRS-Symptomatik. Zu den hohen Leukozytenwerten passen auch die hohen Konzentrationen von IL-8 und ICAM-1, welche unter anderem für die Aktivierung, die Chemotaxis sowie für die Migration von Leukozyten verantwortlich sind.

Neben den erhöhten Leukozytenzahlen fällt auch die erhöhte Körpertemperatur in der komplikationsbehafteten Gruppe, verglichen mit der komplikationslosen Gruppe ab dem 1. postoperativem Tag auf (vgl. Abbildung 3.11). Diese höheren Temperaturwerte können als eine Folge der über IL-6 induzierten Akute-Phase-Reaktion gewertet werden. Durch die u.a. über IL-2 vermittelte Freisetzung von Interleukin 1 (IL-1) kommt es zu einer Sollwertverstellung im Hypothalamus [14]. Jedoch stehen die erhaltenen Werte von IL-2 nicht ganz im Einklang zum Verlauf der Temperaturwerte in der komplikationsbehafteten Gruppe. War ab Messzeitpunkt 3 ein Abfall der IL-2 Werte festzustellen, so stiegen in der gleichen Zeit die Temperaturmittelwerte an. Allerdings entsprachen die signifikant erhöhten Leukozytenwerte in Gruppe 2 den erhöhten Temperaturwerten. Dieses entspricht der Vorstellung, dass durch die Sezernierung von verschiedenen Mediatoren aus den aktivierten Leukozyten, wie z.B. Prostaglandin E₂, eine fiebererzeugende Reaktion hervorgerufen werden kann.

In der Pathogenese des Fiebers gibt es eine Vielzahl weiterer Faktoren, wie z.B. die zu den exogenen Pyrogenen zählenden Lipopolysaccharide aus Bakterienzellwänden, Interferone oder Tumornekrosefaktoren, die einen starken Einfluss auf die Körpertemperatur nehmen und somit nicht außer Acht gelassen werden dürfen.

4.4 Schlussfolgerung

Die z.T. massive Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine IL-2, IL-6, IL-8, GM-CSF und ICAM-1 in Gruppe 2 spiegelt die hohe Komplikationsrate in dieser Patientengruppe wieder. Bei Betrachtung der Mortalität fällt auf, dass in der komplikationsbehafteten Gruppe 50% der untersuchten Patienten verstorben sind. Gerade durch diese hohe Mortalität werden die signifikant erhöhten Messwerte (mit Ausnahme von IL-2, wo der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant war) in der komplikationsbehafteten Gruppe augenscheinlich und machen die Relevanz dieser Zytokine/Adhäsionsmoleküle im Rahmen einer Operation unter zu Hilfenahme der extrakorporalen Zirkulation deutlich. Auch die Werte der antiinflammatorischen Zytokine IL-10 und TGF- β , die sich vor allem dadurch auszeichnen, dass sie die Aktivität vieler anderer Interleukine negativ beeinflussen können, zeigten in Gruppe 2 signifikant erhöhte Werte. Hier wird das komplexe Zusammenspiel zwischen den verschiedenen Zytokinen deutlich. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen den Schluss zu, die extrakorporale Zirkulation als einen Hauptverursacher der entstandenen Komplikationen zu benennen. Warum gerade bei manchen Patienten eine erhöhte Anfälligkeit bzw. eine verstärkte Komplikationsbereitschaft besteht, bedarf noch der Klärung. Möglich wäre ein schon vor der Operation aktiviertes Immunsystem, welches durch den nachfolgenden großen Eingriff außer Kontrolle gerät und sich nur schwer durch die vorhandenen körpereigenen Systeme beeinflussen lässt. Hier ließe sich eventuell ein Ansatzpunkt für therapeutische Maßnahmen finden. Beispielsweise könnten spezifische Antikörper an Interleukinrezeptoren entsprechende Bindungsstellen besetzen und dadurch die Aktivierung des jeweiligen Interleukins verringern [140,153,154]. Folglich ließe sich eine verminderte Wirkung des entsprechenden Zytokins erreichen. Entgleiste oder überschießend reagierende körpereigene Mediatoren- bzw. Kaskadensysteme könnten blockiert werden. Weitere Studien auf diesem Gebiet sind nötig, um wirksame Therapiekonzepte zu entwickeln. Weiterhin sollte man bemüht sein, die Dauer unter der extrakorporalen Zirkulation kurz zu halten bzw., wenn es die Situation zulässt, auf die Anwendung der Herz-Lungen-Maschine zu verzichten, wie es bereits bei der minimalinvasiven Koronarchirurgie am schlagenden Herzen vollzogen wird.

Ein tieferes Verständnis des Verhaltens und der Rolle von Adhäsionsmolekülen und Zytokinen während des kardiopulmonalen Bypasses könnte eine effektive Intervention im Falle eines inflammatorischen Prozesses ermöglichen und so zu einer Suppression der sich daraus schließenden schädlichen Effekte führen.

5 Zusammenfassung

Die Anwendung der extrakorporalen Zirkulation geht mit der Gefahr des Auftretens von schweren postoperativen Komplikationen einher. Diese können sich z.B. im Rahmen eines sogenannten SIRS – **S**ystemic **I**nflammatory **R**esponse **S**yndrome – manifestieren und zu schweren Organdysfunktionen bis hin zum Multiorganversagen führen.

Das Blut zirkuliert in der Herz-Lungen-Maschine nicht durch endothelialisierte Gefäße, sondern durch Schlauchsysteme und Behältnisse mit unphysiologischen Oberflächen, wie Silikon, Glas, Kunststoff oder Metall. Der hohe Fluss, die massiven Scherkräfte, hohe Aufprallenergien und begleitende Fremdkörperreaktionen gegen die unphysiologischen Oberflächen haben einen negativen Einfluss auf die Eigenschaften des Blutes und seiner Bestandteile. Als Folge der extrakorporalen Zirkulation kommt es zur Aktivierung des Immunsystems und zur Synthese und Freisetzung verschiedener, u.a. der in dieser Studie untersuchten Zytokine bzw. Leukozytenadhäsionsmoleküle (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 sowie GM-CSF, TGF- β 1 und ICAM-1).

In der vorliegenden Studie wurde das Verhalten der Zytokine und Leukozytenadhäsionsmoleküle in der perioperativen Phase untersucht. Das Ausmaß ihrer Konzentrationsveränderungen ist mitentscheidend für das Auftreten von postoperativen Komplikationen. Eine Vielzahl von Studien dokumentieren eine Reduktion der Immunantwort als Folge der extrakorporalen Zirkulation. Besonders den Zytokinen und den Leukozytenadhäsionsmolekülen wird eine tragende Rolle für die Auslösung dieser pathophysiologischen Vorgänge zugeschrieben. Vor allem die Lunge stellt im Zusammenhang mit Operationen unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine ein hoch vulnerables Organ dar. Somit ergab sich die Fragestellung, ob die untersuchten Zytokine als verantwortliche Faktoren für die aufgetretene pulmonale Insuffizienz in der komplikationsbehafteten Gruppe zu bewerten sind.

In dieser Untersuchung wurde eine Auswahl dieser pro- und antiinflammatorischen Botenstoffe untersucht. Die Ermittlung der Zytokine und Leukozytenadhäsionsmoleküle erfolgte aus präoperativ (vor in Betriebnahme der Herz-Lungen-Maschine) und postoperativ (4 Stunden nach Beendigung der Herz-Lungen-Maschine sowie den darauffolgenden vier postoperativen Tagen) gesammelten Blutproben der operierten Patienten. Die quantitative Messung der Konzentrationen erfolgte mittels ELISA-Tests.

Es wurden zwei Patientenkollektive, die sich einer elektiven koronarchirurgischen Bypassoperation unterzogen, untersucht. Es wurden diejenigen Patienten zu einer Gruppe zusammengefasst, welche die Operation ohne manifeste Komplikationen überstanden (komplikationslose Gruppe). In die zweite Gruppe wurden die Patienten aufgenommen, welche in der postoperativen Phase eine pulmonale Dysfunktion im Rahmen eines SIRS entwickelten (komplikationsbehaftete Gruppe).

Insgesamt wurden 40 Patienten in diese Untersuchung aufgenommen. Da im Vorhinein nicht bekannt war, bei welchem Patienten eine postoperative Komplikation eintreten würde, war geplant, bei jedem in die Studie aufgenommenen Patienten

auch präoperative bzw. intraoperative Blutproben zu entnehmen. Dieses Vorgehen erwies sich im Verlauf der Studie als nicht praktikabel.

Nachdem nach 28 komplikationslosen Behandlungsverläufen noch kein Patient mit den festgelegten Komplikationen belastet war, wurde auf die intraoperative bzw. die vier Stunden postoperative Abnahme aufgrund von ethischen sowie finanziellen und logistischen Gründen verzichtet. Demzufolge sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf einen Vergleich der postoperativen Werte (> 24 Stunden) beschränkt. Es fanden sich im Ganzen 12 Fälle mit eingetretenen Komplikationen unter dem Bild einer manifesten Organdysfunktion. Aus dieser Gruppe verstarben als Folge des Eingriffes 6 Patienten (50%) unter dem klinischen Bild eines Multiorganversagens.

Beim Vergleich der beiden Gruppen fielen in der komplikationsbehafteten Gruppe, mit Ausnahme von IL-2, signifikant höhere Konzentrationsspiegel der untersuchten Zytokine bzw. Leukozytenadhäsionsmoleküle auf. Bei den proinflammatorischen Zytokinen (IL-2, IL-6, IL-8, GM-CSF sowie ICAM-1) zeigte sich bei IL-6 ein besonders starker Anstieg der Messwerte zwischen den prä- und postoperativen Entnahmezeitpunkten (von 3,86 +/- 4,72 auf 330,19 +/- 171,65 pg/ml) sowie signifikant erhöhte Werte in der komplikationsbehafteten Gruppe. Besonders deutliche Unterschiede fanden sich auch bei dem Vergleich der IL-8-Werte zwischen den beiden Gruppen. War in der komplikationslosen Gruppe ein Höchstwert von 6,8 +/- 4,42 pg/ml festzustellen, so überstiegen die Werte aus der komplikationsbehafteten Gruppe diesen um bis zu mehr als das 6-fache (41,89 +/- 58,45 pg/ml). Besonders deutlich waren auch die Differenzen des Interzellulären Adhäsionsmoleküls 1 (ICAM-1). Während die Werte für ICAM-1 in der komplikationslosen Gruppe über den Beobachtungszeitraum durch eine abfallende Tendenz auffielen (von 145,98 +/- 73,40 ng/ml auf 81,15 +/- 114,82 ng/ml), so stiegen die Messwerte in der komplikationsbehafteten Gruppe von 311,77 +/- 72,24 ng/ml am 1. postoperativen Tag bis auf 435,01 +/- 130,02 ng/ml am 4. postoperativen Tag deutlich an. Ebenso war der Konzentrationsverlauf des Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierenden Faktors (GM-CSF) dadurch gekennzeichnet, dass seine Konzentration in der komplikationslosen Gruppe stetig abfiel (von 0,54 +/- 0,73 pg/ml präoperativ auf messtechnisch nicht nachweisbare Werte am 4. postoperativen Tag). In der komplikationsbehafteten Gruppe hingegen war ein stetiger Anstieg der Messwerte zu verzeichnen. Die Konzentration von GM-CSF verdoppelte sich von 0,97 +/- 1,19 am 1. postoperativen Tag auf 2,03 +/- 1,08 pg/ml am 4. postoperativem Tag. Auch bei den durch ihren antiinflammatorischen Charakter gekennzeichneten Zytokinen IL-10 und TGF- β 1 konnten signifikant erhöhte Werte in der komplikationsbehafteten Gruppe festgestellt werden. So fand sich am 1. postoperativem Tag beispielsweise eine IL-10-Konzentration von 1,83 +/- 2,24 pg/ml in der komplikationslosen Gruppe zu 4,57 +/- 5,77 pg/ml in der komplikationsbehafteten Gruppe.

Die z.T. massive Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine IL-2, IL-6, IL-8, GM-CSF und ICAM-1 in der komplikationsbehafteten Gruppe scheint die Basis für die hohe Komplikationsrate in dieser Patientengruppe zu sein. In diesem Kollektiv betrug die Mortalitätsrate 50 %. Gerade durch diese hohe Mortalität werden die signifikant

erhöhten Messwerte (mit Ausnahme von IL-2, bei dem der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant war) in der komplikationsbehafteten Gruppe hervorgehoben und machen die Relevanz dieser Zytokine bzw. Adhäsionsmoleküle im Rahmen von Operationen unter Zuhilfenahme der extrakorporalen Zirkulation deutlich. Auch die Werte der antiinflammatorischen Zytokine IL-10 und TGF- β 1, die sich vor allem dadurch auszeichnen, dass sie die Aktivität bzw. die Expression vieler anderer Interleukine negativ beeinflussen können, waren in der komplikationsbehafteten Gruppe signifikant erhöht. Hier zeigt sich das komplexe Zusammenspiel zwischen den verschiedenen Zytokinen. In Verbindung mit den erhaltenen Ergebnissen ist es möglich, die untersuchten Zytokine bzw. deren Konzentration durchaus als verantwortliche Größen für die Auslösung einer manifesten pulmonalen Insuffizienz im Rahmen einer systemischen inflammatorischen Reaktion zu bezeichnen.

Bedingt durch den signifikant längeren Zeitraum unter Einfluss der Herz-Lungen-Maschine (141,58 +/- 48,46 Minuten versus 105,71 +/- 21,04 Minuten) für die Patienten aus der komplikationsbehafteten Gruppe, lassen die Ergebnisse der vorliegenden Studie den Schluss zu, die extrakorporale Zirkulation als einen, wenn nicht **den** Hauptverursacher der entstandenen Komplikationen zu benennen.

Ein tieferes Verständnis des Verhaltens und der Rolle von Adhäsionsmolekülen und Zytokinen im Rahmen des kardiopulmonalen Bypasses könnte eine effektive Intervention im Falle eines inflammatorischen Prozesses zulassen. Dies kann ein Ausgangspunkt für neue therapeutische Ansätze sein, um die schädlichen Einflüsse dieser zellulären Botenstoffe zu supprimieren und dadurch eine Abnahme der inflammatorischen Reaktion zu erreichen. Neben einem eventuellen Einsatz der Hämofiltration wäre beispielsweise die Erforschung und Erprobung von Antikörpern gegen Zytokinrezeptoren von Nutzen, um dadurch bedingt eine Reduktion der Zytokinwirkung bzw. -freisetzung zu erreichen.

6 Literaturverzeichnis

1. LeGallois JJC, Nancrede NC, Nancrede JC: Trans. experiments of the principle of Life. Philadelphia: M Thomas;1813.
2. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J: Prognosis in acute organ failure. *Ann Surg.* 1985;202:685-93.
3. Borowiec JW, Hagman L, Totterman TH, Pekna M, Venge P, Thelin S: Circulating cytokines and granulocyte-derived enzymes during complex heart surgery. A clinical study with special reference to heparin-coating of cardiopulmonary bypass circuits. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;29(4):167-74.
4. Finkel MS, Hoffman RA, Shen L, Oddis CV; Simmons RL; Hattler BG: Interleukin-6 (IL-6) as a mediator of stunned myocardium. *Am J Cardiol.* 1993 May 15;71(13):1231-2.
5. Edmunds LH Jr: Why cardiopulmonary bypass makes patients sick: strategies to control the blood-synthetic surface interface. *Adv Card Surg.* 1995;6:131-67.
6. Downing SW, Edmunds LH Jr: Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1992;54(6):1236-43.
7. Hattler BG, Zeevi A, Oddis C, Finkel M: Cytokine induction during cardiac surgery: analysis of TNF-alpha expression pre- and postcardiopulmonary bypass. *J Card Surg.* 1995 Jul;10(4 Suppl):418-22.
8. Deng MC, Wiedner M, Erren M, Mollhoff T, Assmann G, Scheld HH: Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG and relation to hemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1995, 9(1):22-9.
9. Ibelgaufts H: Lexikon Zytokine. Medikon Verlag 1992.
10. Lenfant C, Roth CA: Advances in cardiology and escalating costs to the patient: a view from the government. *Circulation.* 1985 Mar;71(3):424-8.
11. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM: Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993 Dec;106(6):1008-16.

12. Bufkin BL, Parker JG, Mora CT, Levy JH: The immunologic system: perturbations following cardiopulmonary bypass and the problem of infection in the cardiac surgery patient. *Cardio-Pulmonary-Bypass – Principles and techniques of extracorporeal circulation* 1995 Chapt. 8 p169-179.
13. Utley JR: Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Card Surg.* 1990 Sep;5(3):177-89.
14. Böcker W, Denk H, Heitz PhU (Hrsg.): *Pathologie.* 1. Auflage, Urban & Schwarzenberg; München; Wien; Baltimore; (1996):35-141.
15. Butler J, Rucker GM, Westaby S: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993 Feb;55(2):552-9.
16. Galletti PM, Mora CT: *Cardiopulmonary Bypass: The historical foundation, the future promise.* *Cardio-Pulmonary-Bypass – Principles and techniques of extracorporeal circulation* 1995 Chapt. 1 p3-18.
17. Nilsson L, Bagge L, Nystrom SO: Blood cell trauma and postoperative bleeding: comparison of bubble and membrane oxygenators and observations on coronary suction. *Scand J Thoracic Cardiovasc Surg.* 1990;24(1):65-69.
18. Boonstra PW, Vermeulen FE, Leusink JA, de Nooy EH, van Zalk A, Soons JB, Wildevuur CR: Hematological advantage of a membrane oxygenator over a bubble oxygenator in long perfusions. *Ann Thorac Surg.* 1986 Mar;41(3):297-300.
19. Volkmer I, Nienhaus KH, Meyer F, Wenzel E: Blood trauma during extracorporeal circulation: a comparison between two bubble and two membrane oxygenators in a standardized dog model. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1981 Oct;29(5):323-7.
20. Dancy CM, Townsend ER, Boylett A, Chan SL, Parker-Williams EJ, Parker DJ: Pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass: a comparison of bubble and membrane oxygenators. *Circulation.* 1981 Aug;64(2 Pt 2):II54-7.
21. Ashraf S, Butler J, Tian Y, Cowan D, Lintin S, Saunders NR, Wattersoon KG, Martin PG: Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. *Ann Thorac Surg.* 1998 Feb;65(2):480-4.

22. Dapper F: Einfluss von Perfusionsmodus, Oxygenatorsystem und Aprotinapplikation auf humorale, zelluläre und hämodynamische Reaktionen bei extrakorporaler Zirkulation. Medizinische Habilitationsschrift, Universität Gießen, 1992.
23. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG: Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996 Jun;61(6):1714-20.
24. Taylor KM: SIRS- The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996 Jun;61(6):1607-8.
25. Sasaki A, Naganuma H, Satoh E, Nagasaka M, Isoe S, Nakano S, Nukui H: Secretion of transforming growth factor-beta 1 and -beta 2 by malignant glioma cells. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1995 Jul;35(7):423-30.
26. Burchardi H, Sydow M: Die akute respiratorische Insuffizienz im Rahmen des multiplen Organdysfunktionssyndroms. In: Schuster HP, Werdan K: Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Springer-Verlag 3. Auflage 1999, 397-453.
27. Engelman RM, Rousou JA, Flack JE 3rd, Deaton DW, Kalfin R, Das DK: Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1995 Sep; 60(3): 801-4.
28. Casey LC: Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg.* 1993 Nov; 56(5 Suppl):S92-6.
29. Steinberg BM, Grossi EA, Schwartz DS, McLoughlin DE, Aguinaga M, Bizekis C, Greenwald J, Flisser A, Spencer FC, Galloway AC: Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1995 Sep;60(3):525-9.
30. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S: Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth.* 1993 Nov;40(11):1016-21.
31. Markewitz A, Faist E, Lang S, Endres S, Fuchs D, Reichart B: Successful restoration of cell-mediated immune response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993 Jan;105(1):15-24.

32. Tajima K, Yamamoto F, Kawazoe K, Nakatani I, Sakai H, Abe T, Kawashima Y: Cardiopulmonary bypass and cellular immunity: changes in lymphocyte subsets and natural killer cell activity. *Ann Thorac Surg.* 1993 Mar;55(3):625-30.
33. Markewitz A, Faist E, Lang S, Endres S, Hultner L, Reichart B: Regulation of acute phase response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation. *Ann Thorac Surg.* 1993 Feb;55(2):389-94.
34. Moat NE, Rebuck N, Shore DF, Evans TW, Finn AH: Humoral and cellular activation in a simulated extracorporeal circuit. *Ann Thorac Surg.* 1993 Dec; 56(6):1509-14.
35. Elliott MJ, Finn HR: Interaction between neutrophils and endothelium. *Ann Thorac Surg.* 1993 Dec;56(6):1503-8.
36. Millar AB, Armstrong L, van der Linden J, Moat N, Ekroth R, Westwick J, Scallan M, Lincoln C: Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993 Dec;56(6):1499-502.
37. Mihaljevic T, Tonz M, Pasic M, Engel M, von Segesser L, Turina M: Dynamik der Blutbildveränderungen bei Leukozytenfiltrationen während des kardiopulmonalen Bypasses. *Helv Chir Acta.* 1993 Dec;60(3):403-6.
38. Hensel M, Volk T, Docke W, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ: Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 1998 Jul;89(1):93-104.
39. Rostaing L, Puyoo O, Tkaczuk J, Peres C, Rouzaud A, Cisterne JM, de Preval C, Ohayon E, Durand D, Abbal M: Differences in Type 1 and Type 2 intracytoplasmic cytokines, detected by flow cytometry, according to immunosuppression (cyclosporine A vs. tacrolimus) in stable renal allograft recipients. *Clin Transplant.* 1999 Oct;13(5):400-9.
40. Zabel P, Linnemann K, Schlaak M: Zirkadiane Rhythmik von Zytokinen. *Immun Infekt.* 1993 Apr;21 Suppl 1:38-40.
41. Jiang H, Sakuma S, Fujii Y, Akiyama Y, Ogawa T, Tamura K, Kobayashi M, Fujitsu T: Tacrolimus versus cyclosporin A: a comparative study on rat renal allograft survival. *Transpl Int.* 1999;12(2):92-9.

42. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1997 Jan;63(1):269-76.
43. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W: Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest.* 1998 May;113(5):1290-5.
44. Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, Taniguchi K, Ichikawa H, Masai T, Shimazaki Y, Matsuda H: Normothermia has beneficial effects in cardiopulmonary bypass attenuating inflammatory reactions. *ASAIO J* 1995 Jul-Sep;41(3):M288-91.
45. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992 Jun;20(6):864-74.
46. Luckhardt P: Vergleich zweier Bubble- und Membran-Oxygenatoren bei Patienten mit einer aorto-koronar-venösen Bypassoperation unter besonderer Berücksichtigung der Elastasefreisetzung und des partiellen kardiopulmonalen Bypasses. Medizinische Dissertation, Universität Gießen; 1995 9-12.
47. Kirklin JK, George JF, Holman W: The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. In: Utley JR, Davis RF, Gravlee GP (Editor): *Cardiopulmonary Bypass – Principles and practice.* Williams & Wilkins; 1st Edition Jan 1993, 233-48.
48. Revel M, Zilberstein A, Chen L, Gothelf Y, Barash I, Novick D, Rubinstein M, Michalewicz R: Biological activities of recombinant human IFN-beta 2/IL-6 (E.Coli). *Ann N Y Acad Sci* 1989;557:144-55.
49. Endo S, Inada K, Sato N, Kawamura T: Cytokines in surgical stress: *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1996 Sep;97(9):708-15.
50. Headley AS, Tolley E, Meduri GU: Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest.* 1997 May;111(5):1306-21.
51. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995 Jan 11;273(2):117-23.

52. Hashimoto K, Miyamoto H, Suzuki K, Horikoshi S, Matsui M, Arai T, Kurosawa H: Evidence of organ damage after cardiopulmonary bypass. The role of elastase and vasoactive mediators. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Sep;104(3):666-73.
53. Westaby S: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *Thorax.* 1983 May;38(5):321-5.
54. Westaby S.: Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med.* 1987;13(2):89-95.
55. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983 Dec;86(6):845-57.
56. Kirklin JK: Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1991 Apr;51(4):529-31.
57. Gu YJ, van Oeveren W, Akkerman C, Boonstra PW, Huyzen RJ, Wildevuur CR: Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993 Apr;55(4):917-22.
58. Videm V, Svennevig JL, Fosse E, Semb G, Osterud A, Mollnes TE: Reduced complement activation with heparin-coated oxygenator and tubings in coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Apr;103(4):806-13.
59. Moat NE, Shore DF, Evans TW: Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1993;7(11):563-73.
60. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW: Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med.* 1981 Feb 26;304(9):497-503.
61. Knudsen F, Andersen LW: Immunological aspects of cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Anesth.* 1990 Apr;4(2):245-58.
62. Levy JH: Anaphylactic reactions in anesthesia and intensive care. 2nd ed. Boston: Butterworth Heinemann; 1992

63. Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, Orszulak TA, Homburger HA, Solis E, Kaye MP, Clancy MS, Kolff J, Deeb GM: Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986 Feb;91(2):252-8.
64. Riede UN, Schäfer HE, Wehner H.: *Allgemeine und spezielle Pathologie.* 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart;(1989).
65. BioSource Europa S.A.: Application and intended use of Medgenix IL-2 EASIA kit. Catalogue Number 40.124.00.
66. Poupart P, Vandenabeele P, Cayphas S, Van Snick J, Haegeman G, Kruys V, Fiers W, Content J: B cell growth modulating and differentiating activity of recombinant human 26-kd protein (BSF-2, HuIFN-beta 2, HPGF). *EMBO J.* 1987 May;6(5):1219-24.
67. Yasukawa K, Hirano T, Watanabe Y, Muratani K, Matsuda T, Nakai S, Kishimoto T: Structure and expression of human B cell stimulatory factor-2 (BSF-2/IL-6) gene. *EMBO J.* 1987 Oct;6(10):2939-45.
68. BioSource Europa S.A.: Application and intended use of Medgenix IL-6 EASIA kit. Catalogue Number 40.126.00.
69. BioSource Europa S.A.: Application and intended use of Medgenix IL-8 EASIA kit. Catalogue Number 40.130.00.
70. Hebert CA, Luscinskas FW, Kiely JM, Luis EA, Darbonne WC, Bennett GL, Liu CC, Obin MS, Gimbrone MA Jr, Baker JB: Endothelial and leukocyte forms of IL-8. Conversion by thrombin and interactions with neutrophils. *J Immunol.* 1990 Nov 1;145(9):3033-40.
71. Moore KW, O' Garra A, deWaal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR: Interleukin-10. *Annu Rev Immunol.* 1993;11:165-90.
72. BioSource Europa S.A.: Application and intended use of Medgenix IL-10 EASIA kit. Catalogue Number 40.132.00.
73. Yamada Y, Endo S, Inada K: Plasma cytokine levels in patients with severe burn injury -- with reference to the relationship between infection and prognosis. *Burns* 1996 Dec;22(8):587-93.
74. Heinrich PC, Horn F, Graeve L, Dittrich E, Kerr I, Muller-Newen G, Grotzinger J, Wollmer A: Interleukin-6 and related cytokines: effect on the acute phase reaction. *Z Ernährungswiss* 1998;37 Suppl 1:43-9.

75. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O' Garra A: IL10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 1991 Dec 1;147(11):3815-22.
76. Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, O' Garra A: IL10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol* 1991 May 15;146(10):3444-51.
77. Mosmann TR, Schumacher JH, Fiorentino DF, Leverah J, Moore KW, Bond MW: Isolation of monoclonal antibodies specific for IL-4, IL-5, IL-6, and a new Th2-specific cytokine (IL-10), cytokine synthesis inhibitory factor, by using a solid phase radioimmunoabsorbent assay. *J Immunol* 1990 Nov 1;145(9):2938-45.
78. Thompson-Snipes L, Dhar V, Bond MW, Mosmann TR, Moore KW, Rennick DM: Interleukin 10: a novel stimulatory factor for mast cells and their progenitors. *J Exp Med* 1991 Feb 1;173(2):507-10.
79. Rennick D, Hunte B, Dang W, Thompson-Snipes L, Hudak S: Interleukin-10 promotes the growth of megakaryocyte, mast cell, and multilineage colonies: analysis with committed progenitors and Thy1loSca1+stem cells. *Exp Hematol* 1994 Feb;22(2):136-41.
80. Xue Wang, Max Polo, Francis Ko, Martin C. Robson: Endogenous TGF-Beta1 Gene and Protein Changes During Human Partial Thickness Wound Healing. *Wounds* 10(3):76-82, 1998.
81. Gleizes PE, Munger JS, Nunes I, Harpel JG, Mazzieri R, Noguera I, Rifkin DB: TGF-beta latency: biological significance and mechanisms of activation. *Stem Cells*. 1997;15(3):190-7.
82. Nunes I, Munger J, Harpel JG, Nagano Y, Shapiro R, Gleizes PE, Rifkin DB: Structure and activation of the large latent transforming growth factor-beta complex. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996 Mar;20 Suppl 3:S4-8.
83. Miyazono K: Transforming growth factor-beta and its receptors. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 1996 Mar;107(3):133-40.
84. Chong H, Vodovotz Y, Cox GW, Barcellos-Hoff MH: Immunocytochemical localization of latent transforming growth factor-beta1 activation by stimulated macrophages. *J Cell Physiol* 1999 Mar;178(3):275-83.

85. Quantikine® Human TGF- β 1 Immunoassay: Catalog Number DB100. For the quantitative determination of activated human transforming growth factor beta 1 concentrations in cell culture supernate, serum, plasma. 1998.
86. Lopez AF, Eglinton JM, Lyons AB, Tapley PM, To LB, Park LS, Clark SC, Vadas MA: Human interleukin-3 inhibits the binding of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-5 to basophils and strongly enhances their functional activity. *J Cell Physiol.* 1990 Oct;145(1):69-77.
87. Bussolino F, Wang JM, Defilippi P, Turrini F, Sanavio F, Edgell CJ, Aglietta M, Arese P, Mantovani A: Granulocyte- and granulocyte-macrophage-colony stimulating factors induce human endothelial cells to migrate and proliferate. *Nature.* 1989 Feb 2;337(6206):471-3.
88. Bussolino F, Ziche M, Wang JM, Alessi D, Morbidelli L, Cremona O, Bosia A, Marchisio PC, Mantovani A: In vitro and in vivo activation of endothelial cells by colony-stimulating factors. *J Clin Invest.* 1991 Mar;87(3):986-95.
89. Sigounas G, Steiner M, Anagnostou A: Synergism of hemopoietic growth factors on endothelial cell proliferation. *Angiology.* 1997 Feb;48(2):141-7.
90. McDonald PP, Pouliot M, Borgeat P, McColl SR: Induction by chemokines of lipid mediator synthesis in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-treated human neutrophils. *J Immunol.* 1993 Dec 1;151(11):6399-409.
91. Quantikine® Human GM-CSF Immunoassay: Catalog Number DGM00. For the quantitative determination of human granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) concentrations in cell culture supernate, serum, plasma. 1998.
92. Tobler A, Meier R, Seitz M, Dewald B, Baggiolini M, Fey MF: Glucocorticoids downregulate gene expression of GM-CSF, NAP-1/IL-8, and IL-6, but not of M-CSF in human fibroblasts. *Blood.* 1992 Jan 1;79(1):45-51.
93. Abe Y, El-Masri B, Kimball KT, Pownall H, Reilly CF, Osmundsen K, Smith CW, Ballantyne CM: Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 May;18(5):723-31.
94. Kamijikkoku S, Murohara T, Tayama S, Matsuyama K, Honda T, Ando M, Hayasaki K: Acute myocardial infarction and increased soluble intercellular adhesion molecule-1: a marker of vascular inflammation and a risk of early restenosis? *Am Heart J.* 1998 Aug;136(2):231-6.

95. van de Stolpe A, van der Saag PT: Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med.* 1996 Jan;74(1):13-33.
96. Mickelson JK, Kukielka G, Bravenec JS, Mainolfi E, Rothlein R, Hawkins HK, Kelly JH, Smith CW: Differential expression and release of CD54 induced by cytokines. *Hepatology.* 1995 Sep;22(3):866-75.
97. Rothlein R, Czajkowski M, O' Neill MM, Marlin SD, Mainolfi E, Merluzzi VJ: Induction of intercellular adhesion molecule 1 on primary and continuous cell lines by pro-inflammatory cytokines. Regulation by pharmacologic agents and neutralizing antibodies. *J Immunol.* 1988 Sep 1;141(5):1665-9.
98. Horst E, Radaszkiewicz T, Hooftman-den Otter A, Pieters R, van Dongen JJ, Meijer CJ, Pals ST: Expression of the leucocyte integrin LFA-1 (CD11a/CD18) and its ligand ICAM-1 (CD54) in lymphoid malignancies is related to lineage derivation and stage of differentiation but not to tumor grade. *Leukemia.* 1991 Oct;5(10):848-53.
99. Geissler D, Gaggl S, Most J, Greil R, Herold M, Dietrich M: A monoclonal antibody directed against the human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) modulates the release of tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma and interleukin 1. *Eur J Immunol.* 1990 Dec;20(12):2591-6.
100. Anderson DC, Rothlein R, Marlin SD, Krater SS, Smith CW: Impaired transendothelial migration by neonatal neutrophils: abnormalities of Mac-1 (CD11b/CD18)-dependent adherence reactions. *Blood.* 1990 Dec 15;76(12):2613-21.
101. Zissel G, Schlaak J, Muller-Quernheim J: Regulation of cytokine release by alveolar macrophages treated with interleukin-4, interleukin-10, or transforming growth factor beta. *Eur Cytokine Netw.* 1996 Jan-Mar;7(1):59-66.
102. Lefer AM, Ma XL, Weyrich AS, Scalia R: Mechanism of the cardioprotective effect of transforming growth factor beta 1 in feline myocardial ischemia and reperfusion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Feb 1;90(3):1018-22.
103. Blume ED, Nelson DP, Gauvreau K, Walsh AZ, Plumb C, Neufeld EJ, Hickey PR, Mayer JE, Newburger JW: Soluble adhesion molecules in infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1997 Nov 4;96(9 Suppl):II-352-7.

104. Boeken U, Feindt P, Zimmermann N, Kalweit G, Petzold T, Gams E: Increased preoperative C-reactive protein (CRP)-values without signs of an infection and complicated course after cardiopulmonary bypass (CPB)-operations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998 May;13(5):541-5.
105. Khabar KS; elBarbary MA; Khouqeer F; Devol E; al-Gain S; al-Halees Z: Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997 Oct;85(1):97-103.
106. Böhle A: Herzchirurgie. In: Henne-Bruns D, Durig M, Kremer B: (Hrsg.): Chirurgie. 1 Auflage. Georg Thieme Verlag GmbH Stuttgart;(2001):947-1000.
107. Fureder W, Agis H, Semper H, Keil F, Maier U, Muller MR, Czerwenka K, Hofler H, Lechner K, Valent P: Differential response of human basophils and mast cells to recombinant chemokines. *Ann Hematol.* 1995 May;70(5):251-8.
108. Deresinski SC, Kemper CA: The Potential Role of GM-CSF and G-CSF in Infectious Diseases. *Infect Med.* 1998 15(12):856,858-860,863-870.
109. Roth-Isigkeit A, Schwarzenberger J, v Borstel T, Gehring H, Ocklitz E, Wagner K, Schmucker P, Seyfarth M: Perioperative cytokine release during coronary artery bypass grafting in patients of different ages. *Clin Exp Immunol.* 1998 Oct;114(1):26-32.
110. Kalawski R, Bugajski P, Smielecki J, Wysocki H, Olszewski R, More R, Sheridan DJ, Siminiak T: Soluble adhaesion molecules in reperfusion during coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998 Sep;14(3):290-5.
111. Boldt J, Kumle B, Papsdorf M, Hempelmann G: Are circulating adhesion molecules specifically changed in cardiac surgical patients? *Ann Thorac Surg.* 1998 Mar;65(3):608-14.
112. Le Deist F, Menasche P, Bel A, Lariviere J, Piwnica A, Bloch G: Patterns of changes in neutrophil adhesion molecules during normothermic cardiopulmonary bypass. A clinical study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10(4):279-83.
113. Headley AS, Tolley E, Meduri GU: Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest.* 1997 May;111(5):1306-21.

114. Mukaida N, Hishinuma A, Zachariae CO, Oppenheim JJ, Matsushima K: Regulation of human interleukin 8 gene expression and binding of several other members of the intercrine family to receptors for interleukin-8. *Adv Exp Med Biol.* 1991;305:31-8.
115. Mukaida N, Shiroo M, Matsushima K: Genomic structure of the human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor IL-8. *J Immunol.* 1989 Aug 15;143(4):1366-71.
116. Kishimoto T, Hibi M, Murakami M, Narazaki M, Saito M, Taga T: The molecular biology of interleukin 6 and its receptor. *Ciba Found Symp.* 1992;167:5-16; discussion 16-23.
117. Nishimoto N, Shima Y, Yoshizaki K, Kishimoto T: Myeloma biology and therapy. Present status and future developments. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997 Feb;11(1):159-72.
118. Smith CW, Marlin SD, Rothlein R, Toman C, Anderson DC: Cooperative interactions of LFA-1 and Mac-1 with intercellular adhesion molecule-1 in facilitating adherence and transendothelial migration of human neutrophils in vitro. *J Clin Invest.* 1989 Jun;83(6):2008-17.
119. Fanning NF, Kell MR, Shorten GD, Kirwan WO, Bouchier-Hayes D, Cotter TG, Redmond HP: Circulating granulocyte macrophage colony-stimulating factor in plasma of patients with the systemic inflammatory response syndrome delays neutrophil apoptosis through inhibition of spontaneous reactive oxygen species generation. *Shock.* 1999 Mar;11(3):167-74.
120. Friedman G, Jankowski S, Marchant A, Goldman M, Kahn RJ, Vincent JL: Blood interleukin 10 levels parallel the severity of septic shock. *J Crit Care.* 1997 Dec;12(4):183-7.
121. Winkler S, Willheim M, Baier K, Schmid D, Aichelburg A, Graninger W, Kremsner PG: Reciprocal regulation of Th1- and Th2-cytokine-producing T cells during clearance of parasitemia in *Plasmodium falciparum* malaria. *Infect Immun.* 1998 Dec;66(12):6040-4.
122. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frolich M: Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet.* 1998 Mar 28;351(9107):950-3.
123. Siu G, Hedrick SM, Brian AA: Isolation of the murine intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) gene. ICAM-1 enhances antigen-specific T cell activation. *J Immunol.* 1989 Dec 1;143(11):3813-20.

124. Hechtman DH, Cybulsky MI, Fuchs HJ, Baker JB, Gimbrone MA Jr: Intravascular IL-8. Inhibitor of polymorphonuclear leukocyte accumulation at sites of acute inflammation. *J Immunol.* 1991 Aug 1;147(3):883-92.
125. Takahashi M, Masuyama J, Ikeda U, Kitagawa S, Kasahara T, Saito M, Kano S, Shimada K: Effects of endogenous endothelial interleukin-8 on neutrophil migration across an endothelial monolayer. *Cardiovasc Res.* 1995 May;29(5):670-5.
126. Tripp CS, Wolf SF, Unanue ER: Interleukin 12 and tumor necrosis factor alpha are costimulators of interferon gamma production by natural killer cells in severe combined immunodeficiency mice with listeriosis, and interleukin 10 is a physiologic antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Apr 15;90(8):3725-9.
127. D' Andrea A, AsteAmezaga M, Valiante NM, Ma X, Kubin M, Trinchieri G: Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med* 1993 Sep 1;178(3):1041-8.
128. Osborn JJ, Cohn K, Hait M, Russi M, Salel A, Harkins G, Gerbode F: Hemolysis during perfusion. Sources and means of reduction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1962;43:459-64.
129. McPhaden AR, Whaley K: The complement system in sepsis and trauma. *Br Med Bull.* 1985 Jul;41(3):281-6.
130. Ward PA: A plasmin-split fragment of C' 3 as a new chemotactic factor. *J Exp Med.* 1967 Aug 1;126(2):189-206.
131. DiScipio RG: The activation of the alternative pathway C3 convertase by human plasma kallikrein. *Immunology.* 1982 Mar;45(3):587-95.
132. Szekanecz Z, Shah MR, Pearce WH, Koch AE: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and soluble ICAM-1 (sICAM-1) production by cytokine-activated human aortic endothelial cells: a possible role for ICAM-1 and sICAM-1 in atherosclerotic aortic aneurysms. *Clin Exp Immunol.* 1994 Nov;98(2):337-43.
133. Battegay EJ, Raines EW, Seifert RA, Bowen-Pope DF, Ross R: TGF-beta induces bimodal proliferation of connective tissue cells via complex control of an autocrine PDGF loop. *Cell.* 1990 Nov 2;63(3):515-24.

134. Lanning DA, Nwomeh BC, Montante SJ, Yager DR, Diegelmann RF, Haynes JH: TGF-beta1 alters the healing of cutaneous fetal excisional wounds. *J Pediatr Surg.* 1999 May;34(5):695-700.
135. Spitznagel JK, Shafer WM: Neutrophil killing of bacteria by oxygen-independent mechanisms: a historical summary. *Rev Infect Dis.* 1985 May-Jun;7(3):398-403.
136. Baggolini M, Bretz U, Gusus B: Biochemical characterization of azurophil and specific granules from human and rabbit polymorphonuclear leukocytes. *Schweiz Med Wochenschr.* 1974 Jan 26;104(4):129-32.
137. McLean J: The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol.* 1916;41:250-7.
138. Chargraff E, Olson KB: Studies on the chemistry of blood coagulation. VI. Studies on the action of heparin and other coagulant effect in vivo. *J Biol Chem.* 1937;122:153-167.
139. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF: Hypothermia: its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperature. *Ann Surg* 1950;132:849-866.
140. Furunaga A, Tsuboi H, Itoh H, Kawamura T, Minami Y, Gohra H, Katoh T, Fujimura Y, Esato K: Significance of systemic inflammatory response syndrome at cardiopulmonary bypass. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1996 Jun;44(6):790-4.
141. Ikeda U, Ohkawa F, Seino Y, Yamamoto K, Hidaka Y, Kasahara T, Kawai T, Shimada K: Serum interleukin 6 levels become elevated in acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 1992 Jun;24(6):579-84.
142. Kawamura T, Inada K, Okada H, Okada K, Wakusawa R: Methylprednisolone inhibits increase of Interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth.* 1995 May;42(5 Pt 1):399-403.
143. Kalter RD, Saul CM, Wetstein L, Soriano C, Reiss RF: Cardiopulmonary bypass. Associated hemostatic abnormalities. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979 Mar;77(3):427-35.
144. Baenkler HW: Medizinische Immunologie. I 5 Regulation der Immunantwort. Ecomed, Landsberg 1995.

145. Saatvedt K, Lindberg H, Geiran OR, Michelsen S, Aasen AO, Pedersen T, Mollnes TE: Complement activation and release of tumor necrosis factor alpha, interleukin-2, interleukin-6 and soluble tumor necrosis factor and interleukin-2 receptors during and after cardiopulmonary bypass in children. *Scan J Clin Lab Invest.* 1995 Feb;55(1):79-86.
146. Liebold A, Keyl C, Birnbaum DE: The heart produces but the lung consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Mar;15(3):340-5.
147. Schuster HP, Müller-Werdan U: Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In: Schuster HP, Werdan K: *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen und Abriß der Pathophysiologie als Grundlage der Therapie.* Springer-Verlag 3. Auflage 1999, 27-72.
148. Nathan N, Denizot Y, Cornu E, Jauberteau MO, Chauvreau C, Feiss P: Cytokine and lipid mediator blood concentrations after coronary artery surgery. *Anesth Analg.* 1997;85(6):1240-6.
149. Galea J, Rebuck N, Finn A, Manche A, Moat N: Expression of soluble endothelial adhesion molecules in clinical cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 1998 Sep;13(5):314-21.
150. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marecaux G, Shahla M, Barvais L, Leclerc JL, Vincent JL: Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery.* 1996 Jan;119(1):76-80.
151. Sablotzki A, Welters I, Lehmann N, Menges T, Gorlach G, Dehne M, Hempelmann G: Plasma levels of immunoinhibitory cytokines interleukin-10 and transforming growth factor-beta in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Apr;11(4):763-8.
152. Kato M, Honda I, Suzuki H, Murakami M, Matsukawa S, Hashimoto Y: Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery. *J Clin Anesth.* 1998 May;10(3):184-8.
153. Miller BE, Levy JH: The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothoracic Vasc Anesth.* 1997 May;11(3):355-66.
154. Hayashi Y, Sawa Y, Nishimura M, Tojo SJ, Ichikawa H, Satoh H, Yamaguchi T, Suhara H, Ohtake S, Matsuda H: P-selectin monoclonal antibody may attenuate the whole body inflammatory response induced by cardiopulmonary bypass. *ASAIO J.* 2000 May-Jun;46(3):334-7.

155. Schuster HP: Abriß der Pathophysiologie als Grundlage der Therapie. In: Schuster HP: Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Springer-Verlag 2. Auflage 1993, 19-34.
156. Medtronic® Perfusion Systems: Carmeda® BioActive Surface. Improving Extracorporeal Hemostasis Management. Online im Internet: http://www.medtronic.com/cardiac/perfusion/products/bs_carmeda.html [Stand 05.08.2001].

7 Addendum

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. G. Görlach, der mir das Thema für die Arbeit übertrug und der mir durch seine entgegenkommende Bereitschaft zur kritischen und offenen Diskussion wertvolle Anregungen und Ratschläge lieferte.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. F. W. Hehrlein sowie Herrn Prof. Dr. P. Vogt danke ich für die Möglichkeit der Promotion in der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank den Ärzten und dem Pflegepersonal der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie für die Unterstützung während der Studie und den Patienten für ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeitern der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin von Prof. Dr. G. Hempelmann. Insbesondere Frau Weber und ihren Kolleginnen, welche mir durch ihre fachkundige Unterstützung bei der Laborarbeit eine große Hilfe waren.

Ein großes Dankeschön geht an Herrn Dr. E. Lohmann, der mir bei der statistischen Auswertung mit wertvollen Hinweisen zur Seite stand.

Vor allem aber möchte ich all jenen danken, die mich mit Rat und Tat unterstützten und mir halfen, diese Arbeit zu vollenden. Besonders hervorheben möchte ich Frau Heike Ziemeck, welche mir eine große Hilfe bei der Erstellung und Gestaltung des Layouts dieser Arbeit war.

Jan Sroka*jan.sroka@web.de***Persönliche Daten**

Ehestand: ledig
 Nationalität: deutsch
 Geburtsdatum: 17.11.1973
 Geburtsort: Wattenscheid

Schulbildung / Wehrdienst

1980 – 1984

Grundschule Vorstadtstraße, Bochum-Wattenscheid

1984 – 1990

Pestalozzi-Realschule, Bochum-Wattenscheid

1990 – 1993

Märkisches Gymnasium, Bochum-Wattenscheid**Abschluss: Abitur**

10.1993 – 10.1994

Grundwehrdienst: Sanitätsstaffel des Marinefliegergeschwaders 5, Kiel, Ausbildung zum Sanitäter**Hochschulausbildung**

10.94 – 04.1995

1 Semester des Diplomstudienganges Maschinenbau
Ruhr-Universität Bochum

04.95 – 11.2001

Studium der Humanmedizin
Justus-Liebig-Universität Gießen

04.1997

Physikum

04.1998

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

09.2000

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10.2001

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

04.1999 – 07.1999

Erasmus Stipendium

Universidad de Extremadura (Badajoz), Spanien

Praktisches Jahr

10.2000 – 02.2001

Prof. Dr. K. Schwemmler, Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie, Universität Gießen**Prof. Dr. Dr. R. Schnettler, Klinik für Unfallchirurgie**,
Universität Gießen

02.2001 – 06.2001

Prof. Dr. P. Vogt, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie,
Universität Gießen

06.2001 – 10.2001

Prof. Dr. W. Seeger, Zentrum für Innere Medizin,
Universität Gießen

Gießen, den 26.10.2001