

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Professor Dr. med. Hugo van Aken

Interleukin-6 (IL-6)- Plasmakonzentration und
systolische und diastolische linksventrikuläre Herzfunktion
nach aorto-koronar-venöser Bypassoperation (ACVB) unter Einsatz einer
Herz-Lungen-Maschine (HLM)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Kiffmeier, Sonja Eva
aus Münster
2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichtstatter: Univ.-Prof. Dr. med. E. Berendes
2. Berichtstatter: Univ.-Prof. Dr. med. M. Möllmann

Tag der mündlichen Prüfung: 05. Mai 2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hugo van Aken
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. E. Berendes
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. M. Möllmann

ZUSAMMENFASSUNG

INTERLEUKIN-6(IL-6)-PLASMAKONZENTRATION UND SYSTOLISCHE UND DIASTOLISCHE LINKSVENTRIKULÄRE HERZFUNKTION NACH AORTO-KORONAR-VENÖSER BYPASSOPERATION (ACVB) UNTER EINSATZ EINER HERZ-LUNGEN-MASCHINE (HLM)

Sonja Eva Kiffmeier

Es wurde untersucht, ob es eine Beziehung zwischen der Konzentration des proinflammatorischen Zytokins IL-6 und der diastolischen sowie der globalen und regionalen systolischen linksventrikulären Funktion gibt. Des Weiteren wurde geprüft, inwieweit eine schon präoperativ vorhandene linksventrikuläre Dysfunktion mit erhöhten IL-6-Konzentrationen einhergeht. Außerdem wurde untersucht, ob bei den postoperativ verstorbenen Patienten höhere Zytokinspiegel vorlagen als bei den Überlebenden.

In die Studie wurden 57 Patienten, die sich einer elektiven koronaren Bypassoperation unterzogen, eingeschlossen. Die Studienteilnehmer in Gruppe A (n=32) besaßen eine gute präoperative linksventrikuläre Funktion mit einer Ejektionsfraktion (EF) von >50%, die in Gruppe B (n=25) wiesen nur eine EF von < 50% auf. Zu festgelegten Messzeitpunkten wurden prae-, intra- und postoperativ Blutproben zur Bestimmung der IL-6-Spiegel entnommen. Zeitgleich erfolgte perioperativ die Messung und Berechnung der Herzfunktionsparameter mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE).

Es zeigte sich ein monophasischer Anstieg der Interleukin-6-Konzentration nach Durchführung der EKZ ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen A und B. Ebenso unterschieden sich die IL-6-Konzentrationen der verstorbenen und der überlebenden Patienten nicht signifikant. Zwischen der IL-6-Konzentration und dem postoperativen fractional shortening (FS) fand sich eine geringe Korrelation. Eine geringe negative Korrelation zeigte sich zwischen der IL-6-Konzentration und der postoperativen linksventrikulären Wandspannung. Möglicherweise hat IL-6 einen Effekt auf die Herzfunktion. Ob IL-6 Ursache, Folge oder nur Indikator von kardialen Pumpstörungen ist, wurde nicht hinreichend geklärt. Ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Interleukin-6-Konzentration und einer gesteigerten Mortalität konnte nicht nachgewiesen werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 05. Mai 2006

Für meine Eltern

1 EINLEITUNG **3**

1.1 Extrakorporale Zirkulation (EKZ)	3
1.1.1 Prinzip der EKZ	3
1.1.2 Herzlungenmaschine (HLM)	3
1.1.3 Pathophysiologie der EKZ	6
1.2 Systemische Inflammation nach EKZ	7
1.2.1 Rolle der Zytokine	10
1.3 Interleukin-6 (IL-6)	11
1.3.1 Historischer Rückblick	11
1.3.2 Funktionen des Interleukin-6	13
1.3.3 Extrakorporale Zirkulation und IL-6	15
1.3.4 IL-6 und Herzfunktion	15
1.4 Problemstellung und Zielsetzung	17

2 MATERIAL UND METHODEN **18**

2.1 Studienprotokoll	18
2.2 Studienablauf	19
2.2.1 Spezielle präoperative Vorbereitung	19
2.2.2 Prämedikation und Narkoseeinleitung	19
2.2.3 Anästhesie und Patienteninstrumentierung	19
2.2.4 Cardiopulmonaler Bypass (CPB)	20
2.2.5 Perioperative Intensivstation	22
2.3 Messzeitpunkte	22
2.4 Transösophageale Echokardiographie (TEE)	23
2.4.1 Durchführung	24
2.4.2 Parameter	25
2.4.2.1 Globale systolische linksventrikuläre Funktion	26
2.4.2.2 Regionale systolische linksventrikuläre Funktion	27
2.4.2.3 Diastolische linksventrikuläre Funktion	28
2.5 Laborparameter	30
2.5.1 IL-6	30
2.5.1.1 Asservierung der Proben	30
2.5.1.2 Bestimmungsmethode	30
2.5.1.3 Messung	30
2.5.1.4 Auswertung und Leistungsmerkmale der Bestimmungen	31
2.6 Statistik	32

3 ERGEBNISSE **33**

3.1 Deskriptive Statistik	33
3.1.1 Patientenbezogene Daten	33
3.1.2 Interleukin-6	35
3.1.2.1 Vergleich der Häufigkeitswerte	35
3.1.2.2 Zeitverläufe	42
3.1.3 Linksventrikuläre Funktion	45
3.1.3.1 Globale systolische linksventrikuläre Funktion	45
3.1.3.2 Regionale systolische linksventrikuläre Funktion	49
3.1.3.3 Diastolische linksventrikuläre Funktion	54
3.2 Analytische Statistik	59
3.2.1 Patientenbezogene Daten	59
3.2.2 Interleukin-6	59
3.2.3 Linksventrikuläre Funktion	59
3.2.4 Korrelation von IL-6 und linksventrikulärer Funktion	60

4 DISKUSSION **62**

4.1 IL-6-Konzentration bei Einsatz der EKZ	62
4.2 Präoperative Herzfunktion und IL-6-Konzentration	64
4.3 Auswirkungen von IL-6 auf die Mortalität	65
4.4 IL-6 und linksventrikuläre Funktion	66
4.5 Ausblick auf mögliche Therapien	69

5 LITERATURVERZEICHNIS **73**

6 ANHANG **I**

6.1 Tabellen	I
6.2 Studienprotokoll	V
6.3 Lebenslauf	XII
6.4 Danksagung	XIII

1 Einleitung

1.1 Extrakorporale Zirkulation (EKZ)

1.1.1 Prinzip der EKZ

In der modernen Kardiochirurgie werden eine Vielzahl von Eingriffen am nicht schlagenden Herzen durchgeführt. Dazu muss das Herz wie auch die Lunge aus dem normalen Kreislauf ausgeschaltet und stillgelegt werden. 1953 wurde dazu in den USA erstmals eine Herz-Lungen-Maschine eingesetzt. Im Laufe der vergangenen Jahrzehnte wurde diese Technik zum Routineverfahren weiter entwickelt und hat sich in allen deutschen herzchirurgischen Abteilungen und Kliniken etabliert [105].

Die Maschine übernimmt während verschiedener Eingriffe am stillgelegten Herzen die kardiale Pumpfunktion und die pulmonale Gasaustauschfunktion [60, 66]. Diesen Vorgang, bei dem die Herz- und Lungenfunktion von einem externen System außerhalb des Körpers ausgeführt wird, nennt man extrakorporale Zirkulation (EKZ) oder kardiopulmonaler Bypass (CPB). Die extrakorporale Zirkulation wird bei Eingriffen wie dem aortokoronaren Venenbypass, dem Herzklappenersatz oder der Korrektur angeborener Herzfehler angewendet [66]. Außerhalb der Herz-Thorax-Chirurgie kommt dieses Verfahren z.B. bei der Lebertransplantation zum Einsatz.

1.1.2 Herzlungenmaschine (HLM)

Über den rechten Vorhof werden zwei Kanülen in die Venae cavae superior et inferior eingeführt [60, 105, 66]. Über diese gelangt das gesamte zentrale Venenblut in die Herz-Lungen-Maschine. Nach Passage der HLM wird das Blut über eine in der Aorta oder in der Arteria femoralis liegende Kanüle in den arteriellen Kreislauf des Patienten zurückgepumpt.

Eine Herz-Lungen-Maschine besteht aus verschiedenen Komponenten, die für deren Funktion wichtig sind:

- ein Reservoir
- ein Oxygenator
- ein Wärmeaustauscher
- verschiedene Filter
- mehrere Pumpen [60, 105]

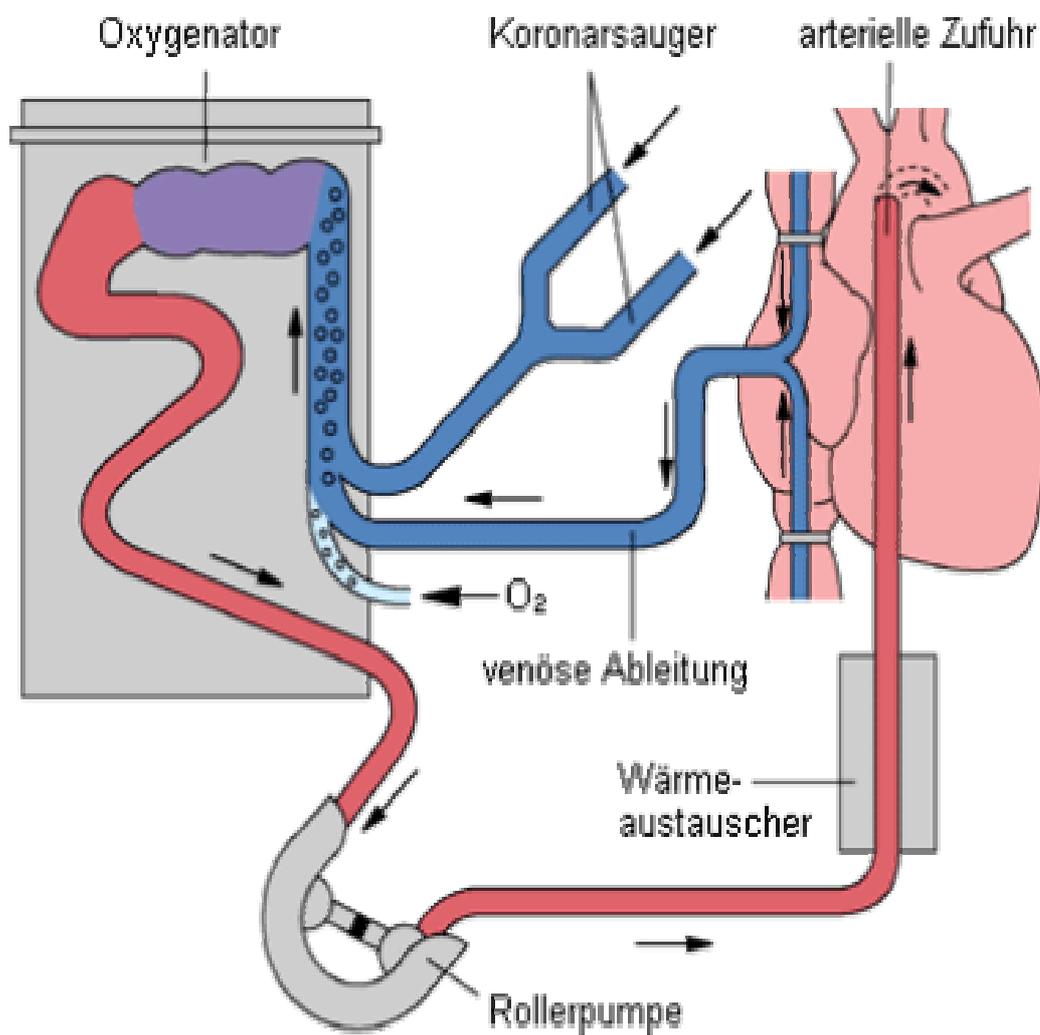


Abbildung 1-1: Herz-Lungen-Maschine: Schema der extrakorporalen Zirkulation [96]

Das venöse Blut gelangt zunächst passiv in ein **Reservoir** und von dort in den Oxygenator [66]. Durch den **Oxygenator** wird das Blut von Kohlendioxid befreit und mit Sauerstoff angereichert [60, 105, 66]. Somit dient der Oxygenator grundlegend als Ersatz der Gasaustauschfunktion der Lunge.

Man kennt verschiedene Arten von Oxygenatoren:

- den Membran-Oxygenator
- den Bubble-Oxygenator
- den Scheiben-Oxygenator [66]

Beim Membran-Oxygenator sind Blut und Gas durch eine semipermeable Membran getrennt, es besteht kein direkter Kontakt zwischen Blut- und Gasphase [60, 66]. Im Gegensatz dazu steht das Blut beim Bubble-Oxygenator im direkten Kontakt mit dem Gas. Der Sauerstoff wird in das Blut eingeblasen. Die entstehenden Gasbläschen bieten eine relativ große Kontaktfläche für den Gasübertritt in das Blut [66, 60]. Beim sogenannten Scheiben-Oxygenator besteht ebenso ein direkter Kontakt zwischen Blut- und Gasphase. Da hierbei der Blutstrom zu einem schmalen Film ausgestrichen wird, entsteht eine große Austauschfläche für das vorbeiströmende Gas [66]. Die Scheiben-Oxygenatoren werden heute kaum noch verwendet. Heutzutage hat sich der Einsatz von Membran-Oxygenatoren durchgesetzt. In neueren Modellen, sogenannten hollow-fiber-Oxygenatoren, liegt die semipermeable Membran nicht mehr als Platte, sondern in Kapillarform vor [60].

Der normale Sauerstoffverbrauch des Menschen liegt bei 250-300 ml/min. Da die Oxygenierungskapazität der meisten Oxygenatoren unter diesem Wert liegt, kann es bei Normothermie des Organismus zu einer Sauerstoffunterversorgung der Gewebe kommen. Um dies zu verhindern werden die meisten Eingriffe mit extrakorporaler Zirkulation in milder Hypothermie durchgeführt. Auf diese Weise wird der Sauerstoffbedarf des Organismus gesenkt. Die Abkühlung erreicht man durch **Wärmeaustauscher**, die in das System der Herz-Lungen-Maschine zwischengeschaltet sind [66, 60]. Ebenso verhindern diese Wärmeaustauscher aber auch den unkontrollierten Abfall der Körpertemperatur auf nicht tolerierbare Werte [66].

Die zwischengeschalteten **Filter** der Herz-Lungen-Maschine sind erforderlich, um Partikel wie Erythrozytenfragmente, Thrombozytenaggregate oder Leukozyten zurückzuhalten. Zudem wird das Einströmen von Fett-, Luft- oder Stoffpartikeln in den Körperkreislauf verhindert [66, 60].

Das aus dem venösen Zufluss passiv eingeströmte Blut muss nach der HLM-Passage aktiv in den Patientenkreislauf zurückgepumpt werden. Dazu stehen verschiedene Arten von **Pumpen** zur Verfügung [60]. Die zur Zeit am häufigsten eingesetzte ist die Roller-Pumpe, die zu einem kontinuierlichen, nichtpulsatilen Blutfluss führt [66].

Zusätzlich werden Pumpen mit Sogfunktion benutzt. Dazu gehört der sogenannte „Vent“, eine Pumpe zum Absaugen des Blutes aus dem Ventrikel, und der Kardiotomiesauger, eine Pumpe zum Absaugen von Blut aus dem Operationsfeld [66].

1.1.3 Pathophysiologie der EKZ

Die Durchführung der extrakorporalen Zirkulation führt im menschlichen Organismus zu einer ganzen Reihe von vorübergehenden Struktur- und Funktionsschäden. Den vielfältigen Kompensationsmechanismen des menschlichen Körpers bewirken, dass diese bei den meisten Patienten klinisch gar nicht manifest werden.

Es wird allerdings angenommen, dass verschiedene Individuen aufgrund ihres Allgemeinzustandes und der Schwere ihrer Erkrankung eine unterschiedliche „Vulnerabilität“ gegenüber den schädigenden Auswirkungen der EKZ besitzen. So kommt es im Rahmen der Pathomechanismen zu mehr oder weniger stark ausgeprägten Organdysfunktionen [125]. Man vermutet, dass diese Organschädigungen für die heute noch verbliebene Letalität und Morbidität nach herzchirurgischen Eingriffen verantwortlich zu machen sind.

Die Pathophysiologie der EKZ erklärt sich wie folgt:

Die korpuskulären Blutbestandteile sind beim Durchfließen der Herz-Lungen-Maschine im besonderen Maße physikalischen Druck- und Scherkräften ausgesetzt. Dieser Umstand kann zur Schädigung bis zur Zerstörung von Erythrozyten und Thrombozyten führen [15].

Durch Zusatz von z.B. Primerlösung zu dem Perfusat kommt es zu einer relativen Verminderung der Thrombozyten-, Erythrozyten- und Leukozytenzahl [15].

Beim Fluss durch die Schläuche und Systeme der Herz-Lungen-Maschine kommt das Patientenblut mit unphysiologischen Fremdoberflächen in Kontakt. Folge ist eine systemische Abwehrreaktion wie sie auch beim Einbringen von Fremdkörpern in den humanen Organismus abläuft [15]. Das führt neben dem Operationstrauma als solches zu einer Aktivierung der klassischen Kaskadensysteme wie das Kallikrein-Kinin-System, das Komplementsystem oder das Gerinnungs- und Fibrinolyse-System [15].

1.2 Systemische Inflammation nach EKZ

In Deutschland werden derzeit rund 65.000 Eingriffe mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Die Letalität liegt dabei ungefähr bei 3% [91]. Grund für die Sterblichkeit ist u.a. eine durch die extrakorporale Zirkulation hervorgerufene systemische Inflammation und deren Folgen.

Wie viele andere diagnostische und therapeutische unphysiologische Eingriffe führt auch die EKZ zu einer unerwünschten systemischen Entzündungsreaktion [120, 91, 7, 98, 86, 1, 121]. In der Literatur ist diese systemische Inflammation nach extrakorporaler Zirkulation auch als „Postperfusionssyndrom“ bekannt [125, 78, 7].

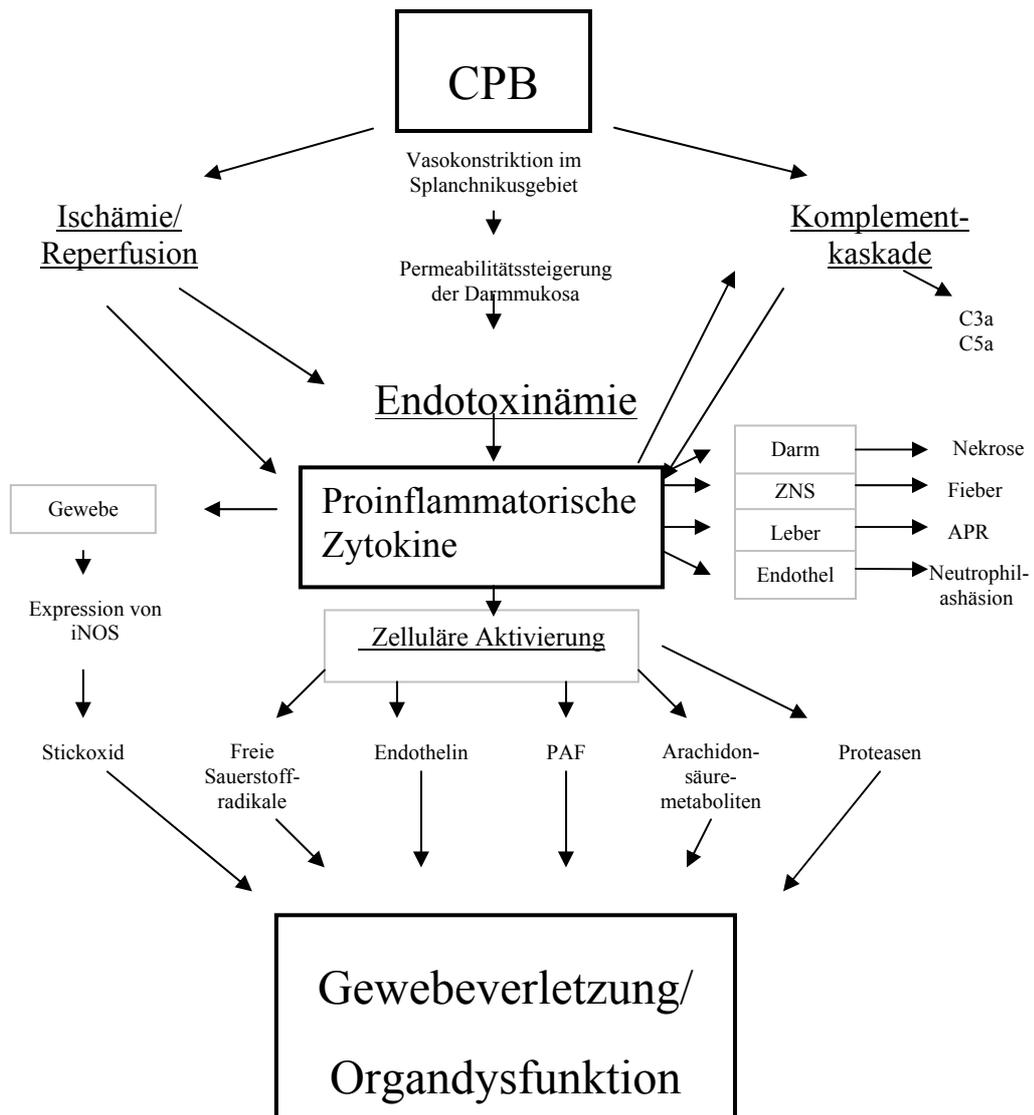


Abbildung 1-2: Systemisches Inflammationsreaktionssyndrom (SIRS) nach extrakorporaler Zirkulation (EKZ)

(CPB = Cardiopulmonaler Bypass; APR = Akute-Phase-Reaktion; iNOS = induzierbare Stickoxidsynthase; PAF = Plättchenaktivierender Faktor)

Es werden verschiedene Faktoren diskutiert, die diese Inflammation induzieren: Zum einen der Kontakt des Blutes mit unphysiologischen Oberflächen und abnormalen Druck- und Scherkräften während der Passage durch die Herz-Lungen-Maschine [98, 15], zum anderen das chirurgische Trauma als solches [15, 86], die Ischämie-Reperfusion der Organe [98, 86, 88, 45, 128, 25], Veränderungen der Körpertemperatur [88] sowie die Freisetzung von Endotoxin [98, 120, 15, 73, 86, 83, 85, 93, 10].

An der Inflammation sind sowohl zirkulierende als auch lokale humorale und zelluläre Komponenten beteiligt [76]. Die systemische Entzündungsreaktion besteht aus Komplementaktivierung, aus Leukozytenaktivierung mit Freisetzung von Adhäsionsmolekülen, Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen, Arachidonsäuremetaboliten, Plättchenaktivierungsfaktor, Stickoxid und Endothelinen, aus Aktivierung des Kallikrein-Kininogen-Systems und des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems und aus der Expression von Zytokinen [7, 120, 91, 88, 119, 41, 42, 76, 94, 57, 15, 22, 81].

Diese Kaskaden sind zusätzlich untereinander funktionell verknüpft [15, 33, 98].

Die Aktivierung von Thrombozyten führt zur Plättchenaggregation am Endothel sowie zur Freisetzung von Thromboxan und Serotonin. Die aktivierte Komplementkaskade führt zur Freisetzung der aktivierten Komplementfaktoren C3a und C5a, welche wiederum eine Granulozytenaktivierung hervorrufen. Die neutrophilen Granulozyten setzen das proteolytische Enzym Elastase frei, welches die Endothelzellen angreift. Außerdem kommt es durch die aktivierten Granulozyten zur Freisetzung von toxischen Sauerstoffprodukten und Arachidonsäuremetaboliten. Diese erhöhen die Gefäßpermeabilität und führen im Zusammenspiel mit den anderen Faktoren zur Zerstörung der Endothelbarriere [15, 107].

Diese komplexe Reaktion kann schließlich zu postoperativen Komplikationen führen [120, 91, 119, 93]. Klinisch manifest wird dies durch Leukozytose, erhöhte Kapillarpermeabilität, Ansammlung von interstitieller Flüssigkeit und Organdysfunktionen. Dies wird in der englischen Literatur auch als „postperfusion-syndrome“ oder „postpump-syndrome“ beschrieben [7, 125, 78].

In den letzten Jahren wurde deutlich, dass dabei auch das Herz nicht unwesentlich mitbetroffen ist [69].

1.2.1 Rolle der Zytokine

Zytokine spielen eine wichtige Rolle in dem komplexen Netzwerk der Inflammation. Sie werden u.a. aktiviert durch die Ischämie-Reperfusion, durch Komplementfaktoren und durch Endotoxin [120]. Zudem aktivieren sie sich auch gegenseitig.

Zytokine sind kleine, hormonähnliche Proteine oder Glykoproteine, die als humorale Mediatoren sowohl lokal als auch systemisch eine wichtige Rolle im Entzündungsgeschehen spielen. Sie werden von verschiedenen Zellen synthetisiert und freigesetzt. Auf diese Weise können sie zu entfernten Orten im Körper transportiert werden, wo sie in unterschiedliche Zellfunktionen eingreifen können [98, 8]. So sind sie am Zellwachstum und an Differenzierungsvorgängen beteiligt, helfen bei der Regeneration von Gewebe und modulieren die Immunantwort [76, 84]. Im Unterschied zu den Hormonen haben sie mannigfaltige biologische Wirkungen und werden vor allem als Antwort auf externe Stimuli freigesetzt [76]. Die Synthese basiert dabei auf der Neutranskription der entsprechenden mRNA [84]. Ihre Wirkung wird über den spezifischen Zytokinrezeptor auf der Oberfläche der Zielzellen vermittelt [84]. Zytokine entfalten ihre Wirkung bereits in pico- bis nanomolaren Konzentrationen [63].

Die meisten Zytokine wirken synergistisch oder antagonistisch mit bzw. zu anderen Zytokinen. So bilden sie ein komplexes, multifunktionales Netzwerk [67, 30, 127, 104]. Moderne chemische und molekularbiologische Methoden haben es möglich gemacht, Zytokine zu isolieren und ihre Funktion genau zu beschreiben. Dazu gehören die Interferone, Tumornekrosefaktoren, verschiedene Wachstumsfaktoren und Interleukine [76, 5, 67, 63,].

Obwohl schon viele Funktionen und Wirkungsweisen der Zytokine bekannt sind, ist ein großes Spektrum der Aufgaben noch nicht erforscht.

1.3 Interleukin-6 (IL-6)

1.3.1 Historischer Rückblick

Interleukine sind eine bestimmte Gruppe von Proteinen, die die Kommunikation zwischen verschiedenen Körperzellen steuern. Sie dienen als Regulatorproteine und kontrollieren die inflammatorische Reaktion des menschlichen Körpers [76, 67].

Der Name „Interleukin“ war anfangs gewählt worden, um Proteine zu beschreiben, die von Leukozyten produziert werden und das Wachstum und/oder die Differenzierung von lymphoiden oder myeloiden Zellen beeinflussen. Heute ist bekannt, dass Interleukine nicht nur ausschließlich von Leukozyten produziert werden und dass sie ihre Wirkungen auch auf andere Zellen entfalten. Der Begriff „Interleukin“ wurde trotzdem beibehalten [67].

In den Jahren 1986/87 entdeckten Forschungsgruppen, die sich mit vermeintlich unabhängigen Proteinen befassten, dass es sich dabei um ein und dasselbe Protein handelte. Dieses ist heute unter dem Namen „Interleukin-6“ bekannt. Bis dahin war über Interleukin-6 (kurz: IL-6) mit zehn verschiedenen Bezeichnungen berichtet worden. Die Bezeichnungen beschrieben alle ein bestimmtes Merkmal bzw. eine bestimmte Funktion dieses Proteins [109, 31, 67].

Tabelle 1-1: Namen, unter denen über Il-6 berichtet worden ist

Forscherguppe	Name
Weissenbach et al (1980)	Interferon- β 2 (IFN- β 2)
Content et al (1982)	26kDa-Protein
Ritchie et al (1983)	Hepatozytenstimulierender Faktor (HSF)
Hirano et al (1986)	B-cell stimulatory factor (BSF2)
Van Damme et al (1987)	Hybridoma/plasmocytoma growth Factor (HPGF)

Weissenbach et al [122] berichteten zum ersten Mal 1980 über das Klonen von IL-6. Ihre Absicht bestand darin, IFN- β -cDNA von menschlichen Fibroblasten zu klonen. Sie erhielten durch die neu isolierte cDNA ein antivirales Protein, das sie Interferon- β 2 (IFN- β 2) nannten.

Content et al [11] bemühten sich ebenfalls, IFN- β von Fibroblasten zu klonen. Doch das Protein, das sie fanden, besaß im Gegensatz zu dem von Weissenbach et al beschriebenen keine antivirale Aktivität und keine Beziehung zu IFN- β . Sie nannten dieses Protein zunächst 26-kDa-Protein.

1986 wurde berichtet, dass 26-kDa-Protein und IFN- β -2 identisch seien [37].

Hirano et al [43] berichteten über das Klonen eines menschlichen B-Zell-Differenzierungsfaktor (BCDF), genannt BSF2.

Billiau [6] bemerkte, dass die veröffentlichte BSF2-Sequenz identisch mit der berichteten Sequenz des IFN- β 2/26kDa-Proteins ist.

Des Weiteren wurde 1987 erforscht, dass ein Wachstumsfaktor, genannt hybridoma/plasmocytoma growth factor (HPGF) in seiner Sequenz identisch mit der Sequenz des IFN- β 2/26kDa-Proteins und des BSF2 ist [115].

Andere Untersuchungen zeigten, dass die Produktion von Akute-Phase-Proteinen (APP) in der Leber durch Zytokine induziert wird. Zu diesen Mediatoren gehören Interleukin-1 (IL-1), Tumornekrosefaktor (TNF) und ein Faktor, der eine besonders ausgeprägte Wirkung auf die APP-Synthese der Leber zeigt. Dieses Protein nannte man Hepatozyten-stimulierenden Faktor (HSF) [95].

Nachdem bewiesen wurde, dass rekombinantes humanes BSF2/IL-6 eine nahezu gleiche HSF-Wirkung zeigt wie das reine HSF-Protein, war offensichtlich, dass HSF und IL-6 identisch sind [67].

Obwohl Interleukin-6 sowohl von Leukozyten als auch von anderen Zellen produziert wird und auf verschiedene Zellen wirkt, genehmigte die New York Academy of Sciences und der National Foundation for Cancer Research 1988 den Namen „Interleukin-6“.

1.3.2 Funktionen des Interleukin-6

Wie auch die anderen Interleukine besitzt Interleukin-6 mannigfaltige biologische Funktionen im Rahmen der menschlichen Immunabwehr. Herausragend ist, dass die Synthese von IL-6 auf unterschiedliche Reize hin stimuliert wird, und dass IL-6 von vielen verschiedenen Zellarten produziert werden kann [126].

Die bedeutendsten Ursprungszellen sind Monozyten/Makrophagen [39, 67, 109, 84, 76], Fibroblasten [39, 67, 109, 84, 76] und Endothelzellen [39, 67, 109, 84, 76] sowie T-Zellen und B-Zellen [67, 109, 84].

Die Erkenntnis, dass IL-6 während Infektionen des ZNS in zerebrospinaler Flüssigkeit oder während Arthritis in Synovialflüssigkeit vorkommt, lässt vermuten, dass es auch von anderen Zellen wie z.B. Synovialzellen oder Zellen des Nervensystems synthetisiert werden kann [39].

Einige Studien berichteten, dass auch Keratinozyten, Epidermiszellen und einige Tumorzellen in der Lage sind, IL-6 zu produzieren [67, 59, 109, 76].

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass auch endokrine Zellen wie z.B. Endometriumzellen oder Zellen der vorderen Hypophyse IL-6 produzieren [67].

Die IL-6-Synthese untersteht unterschiedlichen positiven und negativen Regulationsmechanismen:

Monozyten/Makrophagen werden v.a. durch bakterielle Lipopolysaccharide zur IL-6-Synthese stimuliert [39, 67, 59, 109].

Fibroblasten und Endothelzellen werden von endogenem IL-1 und TNF-alpha stimuliert [39, 67, 109].

Ein Beispiel für einen negativen Regulationsmechanismus sind die Glukokortikoide, die die IL-6-Gen-Expression hemmen [59].

IL-6 übt viele biologische Funktionen auf das Immunsystem, die Akute-Phase-Reaktion, das Nervensystem und die Hämatopoese aus. Diese Wirkungen können in drei Kategorien eingeteilt werden:

- Induktion von Differenzierungsvorgängen und Genexpression
- Stimulation von Zellwachstum
- Hemmung von Zellwachstum

Die Signale werden über den IL-6-Rezeptor übertragen, der von verschiedenen Zellen exprimiert wird wie z.B. aktivierten B-Zellen, ruhenden T-Zellen, B-Lymphoblasten, Myelomzellen und Monozyten [59].

So induziert IL-6 die terminale Differenzierung von Antigen-tragenden B-Zellen in Antikörper-produzierende Zellen [59, 67, 39].

Es greift in die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen ein [59, 39, 67]. Außerdem ist IL-6 ein direkter Mediator in der Migration von T-Zellen. Dabei soll es die T-Zell-Migration aber nur induzieren, wenn extrazelluläre Matrix vorhanden ist [123].

IL-6 ist der bedeutendste Regulator der Akute-Phase-Reaktion (APR) in der menschlichen Leber. Im Gegensatz zu IL-1 und TNF- α stimuliert IL-6 die gesamte Bandbreite der Akute-Phase Proteine und übernimmt so eine Schlüsselrolle in der APR. So induziert es dosis- und zeitabhängig die Synthese von C-reaktivem Protein (CRP) und Serum-Amyloid A (SAA) [39, 84, 72, 14, 63, 30, 123].

In Versuchen mit Ratten wurde gezeigt, dass IL-6 die Produktion von weiteren Proteinen der APR wie z.B. β -Fibrinogen, Haptoglobin, α 2-Makroglobulin oder α 1-Antichymotrypsin stimuliert [39].

Es wird angenommen, dass IL-6 die Aktivierung von hämatopoetischen Stammzellen in der G0-Phase vornimmt [59, 39, 67].

IL-6 ist ein Hauptfaktor in der Regulation des Wachstums von B-Zell-Hybridomen und Plasmozytomen [67, 39]. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass es ein bedeutender autokriner oder parakriner Wachstumsfaktor für menschliche Myelomzellen ist [67, 39].

In den Zellen der Hypophyse ist IL-6 mitverantwortlich für die ACTH-Ausschüttung. Die dadurch erhöhten Glukokortikoidspiegel wiederum verringern die IL-6-Synthese der Monozyten [39].

Es ist anzunehmen, dass die Beziehung des IL-6 zum neuroendokrinen System die Akute-Phase-Reaktion (APR) und die Immunantwort positiv als auch negativ beeinflusst [59].

Die vielfältigen Funktionen von IL-6 führen in ihrem Zusammenspiel zu einer geordneten Reaktion des menschlichen Körpers auf Störungen. Gewebeverletzungen

oder Infektionen ziehen sofort einen massiven IL-6-Anstieg nach sich. Interleukin-6 wirkt somit als ein SOS-Signal des Körpers.

1.3.3 Extrakorporale Zirkulation und IL-6

Im Rahmen der systemischen Inflammation nach EKZ werden vermehrt Zytokine in die systemische Zirkulation freigesetzt, unter ihnen auch Interleukin-6 [18, 21, 97, 68, 121]. Es wurde gezeigt, dass der Produktionsort für diese Zytokine hierbei anscheinend u.a. das Myokard selbst ist [18, 54, 118, 111, 21, 103, 64]. Zahler et al [128] berichteten über eine koronarvenöse IL-6-Erhöhung bereits in der frühen Phase der Reperfusion. In In-Vitro-Studien wurde belegt, dass Myokardzellen auf einen hypoxischen Reiz hin IL-6 freisetzen [63].

Verschiedene Studien zeigten eine IL-6-Erhöhung in verschiedenen Phasen während und nach kardiopulmonalem Bypass [111, 103, 40, 74, 29, 19, 97, 3]. An der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster wurde herausgestellt, dass es im Rahmen einer koronaren Bypassoperation zu einer Erhöhung sowohl der arteriellen als auch der venösen IL-6-Spiegel nach Beendigung der EKZ kommt. Dabei erreichten die Werte ihr Maximum vier Stunden nach EKZ-Ende und begannen nach 24 Stunden langsam abzusinken [19].

In einer anderen Studiengruppe stiegen die IL-6-Level zwei Stunden nach Beginn der EKZ und erreichten ihr Maximum vier Stunden nach EKZ-Beginn. Anschließend sanken sie ab, waren aber auch nach 24 Stunden noch signifikant erhöht [29].

Sawa berichtete über eine signifikante IL-6-Erhöhung nach Reperfusion [111].

Des Weiteren besteht eine positive Korrelation zwischen den IL-6-Spiegeln und der Dauer der Aorten-Abklemmzeit [56].

1.3.4 IL-6 und Herzfunktion

In letzter Zeit hat sich vermehrt gezeigt, dass immunologische Mechanismen auch bei Krankheitsbildern, die mit einer gestörten Herzfunktion einhergehen, eine Rolle spielen. Insbesondere die proinflammatorischen Zytokine zeigen im Rahmen von Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Myokarditis, septische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, Herzinfarkt und Angina pectoris erhöhte Werte [92, 124, 18, 102,

113, 2]. Aber auch bei Operationen am Herzen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine steigen die Konzentrationen dieser Zytokine an [124, 3].

In neueren Studien konnte eine Beziehung zwischen den Zytokinwerten und der Pumpfunktion des Herzens gezeigt werden [18]. So besteht ein Zusammenhang zwischen einer Erhöhung proinflammatorischer Zytokine und einer reversiblen kardialen Minderfunktion, insbesondere in den oben genannten pathophysiologischen Situationen [18].

In diesem Zusammenhang zeigen sich auch Beziehungen zwischen Interleukin-6 und verschiedenen Erkrankungen des Herzens. Erhöhte Werte für IL-6 wurden bei mittelschwerer Herzinsuffizienz, bei instabiler Angina pectoris, sowie beim akuten Myokardinfarkt gemessen [18]. Beim Infarkt zeigten sich die hohen Werte bereits vor Reperusionsmaßnahmen bzw. vor Nekrosenbildung, so dass eine ursächliche Rolle des IL-6 in der Entstehung eines Infarktes angenommen wird [18].

Ebenso zeigten sich erhöhte IL-6-Werte bei Dysfunktion des Spenderherzes nach Transplantation [53].

Verschiedene Studien beschrieben eine IL-6-Erhöhung nach kardiopulmonalem Bypass [111, 40, 74, 29, 19, 4]. Diese Erhöhung korrelierte mit der kardialen Pumpfunktion [74, 19], der Hämodynamik [40, 19] und der Prognose [16].

Finkel et al stellten fest, dass es im Hamsterpräparat [27] wie auch im menschlichen Papillarmuskel [26] zu einer reversiblen negativ inotropen Wirkung durch Interleukin-6 kommt.

Des Weiteren wird durch IL-6 die Konzentration von Kortikotropin, Kortisol und Arginin-Vasopressin erhöht. Dies führt zu einer Steigerung der Vorlast. Ebenso wird die Herzfrequenz erhöht, was eine Steigerung des Herzzeitvolumens nach sich zieht [18].

Mocek et al [79] berichteten über eine signifikante Korrelation zwischen dem IL-6-Spiegel und einem postoperativem low-output-Syndrom bei Kindern.

Hennein [40] nahm an, dass die erhöhten Zytokinlevel mit dem klinischem Verlauf, repräsentiert durch den linksventrikulären wall motion score, korrelieren. Er fand eine Korrelation der zirkulierenden IL-6-Spiegel mit den wall-motion-score-Veränderungen nach EKZ, wobei höhere Spiegel mit einem schlechteren wall motion score assoziiert waren.

Deng et al [16] zeigten, dass eine präoperativ verminderte linksventrikuläre Funktion eine verlängerte Reperfusionzeit zur Folge hat und dass bei diesen Patienten die Expression proinflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-6, gesteigert ist.

Patienten mit erniedrigter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, die sich einer koronaren Bypassoperation mit EKZ unterziehen, haben ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen im Zusammenhang mit dem sogenannten Postperfusionssyndrom [125].

1.4 Problemstellung und Zielsetzung

Durch den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation im Rahmen eines elektiven aortokoronaren Venenbypasses kommt es zu einer Reihe von pathophysiologischen Veränderungen im Organismus. Teil dieser Reaktion ist eine reversible systemische Inflammation. Diese führt u.a. durch die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen zu postoperativen Komplikationen und vorübergehenden Organschädigungen.

Durch eine Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass dabei das Herz in besonderem Maße in seiner Funktion eingeschränkt wird.

Eine gestörte linksventrikuläre Funktion ist perioperativ eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen.

Die vorliegende Studie soll zum einen klären, ob Patienten mit einer erniedrigten präoperativen Ejektionsfraktion einen Unterschied in der perioperativen Interleukin-6-Konzentration gegenüber Patienten mit einer normalen präoperativen Ejektionsfraktion aufweisen. Zum anderen soll untersucht werden, ob sich die Interleukin-6-Plasmakonzentration der später verstorbenen Patienten von der der Überlebenden unterscheidet.

Schließlich soll als weiteres Ziel der Studie erforscht werden, ob eine Korrelation zwischen der Interleukin-6-Konzentration und der systolischen bzw. diastolischen linksventrikulären Funktion besteht.

2 Material und Methoden

2.1 Studienprotokoll

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Untersuchung. Das hierfür benötigte Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission genehmigt.

Nach vorheriger Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung wurden insgesamt 57 Patienten, die sich an den Universitätskliniken Münster einer elektiven aortokoronaren Bypass-Operation unterzogen, in diese Studie aufgenommen.

Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe bestand aus den Patienten mit einer präoperativen Ejektionsfraktion (EF) von über 50 %; in der zweiten Gruppe befanden sich die Patienten mit einer präoperativen EF von unter 50%. Die erste Gruppe schloss 32 Menschen ein und wird im folgenden Gruppe A genannt. Die zweite Gruppe bestand aus 25 Menschen und wird entsprechend Gruppe B genannt. Es wurden perioperativ Laborparameter und mittels transösophagealer Echokardiographie gewonnene Werte über die linksventrikuläre Funktion zusammengetragen.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die anamnestisch keine Lungen-, Leber- oder Nierenerkrankungen aufwiesen, die prä-, intra- und postoperativ stabile hämodynamische Parameter besaßen, die über 18 Jahre alt waren und die mit elektiver Indikation operiert wurden. Die Ausschlusskriterien bestanden in Minderjährigkeit, Lungen-, Leber- oder Nierenerkrankungen in der Anamnese, Infektionskrankheiten, einer prä-, peri- oder postoperativ instabilen Hämodynamik und in einer dringlichen oder notfallmäßigen Operationsindikation.

2.2 Studienablauf

2.2.1 Spezielle präoperative Vorbereitung

Zu Beginn wurden Serumröhrchen (Monovetten®, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) jeweils mit Patientenummer, Abnahmezeitpunkt und Abnahmeort (gemischtvenös, oder arteriell) beschriftet. Für die Zusatzinstrumentierung wurde ein TEE-Gerät (HP Sonos 5500) bereitgestellt.

2.2.2 Prämedikation und Narkoseeinleitung

Als Prämedikation erhielten alle Patienten am Vorabend des Eingriffs 0,03 mg/kgKG Flunitrazepam (Rohypnol®, Fa. Hoffmann-La Roche) und 150 mg Ranitidin (Zantic®) per os und am Operationstag nochmals die gleiche Medikation per os.

Vor der Narkoseeinleitung wurden alle Patienten nach Anlage eines 5-Kanal-EKGs (Sirecust® 1280, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) und eines Pulsoxymeters (Radiometer Copenhagen®) mittels Monitor überwacht.

Die Blutdruckmessung erfolgte zu Beginn manuell mit einer Blutdruckmanschette. Im Anschluß erhielten die Patienten einen peripheren venösen Zugang (Abbocath-T®, 14-G). Des Weiteren erfolgte zur kontinuierlichen intravasalen Blutdruckkontrolle die Anlage einer Verweilkanüle (Quick-Cath®, Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA, USA, 20-G) in der Arteria radialis. Die Körpertemperatur wurde ebenfalls kontinuierlich gemessen.

Die Anästhesieeinleitung wurde unter Sauerstoffgabe über die Maske mit 0,15-0,2 mg/kgKG Midazolam (Dormicum®, Fa. Hoffmann-La Roche), 7-10 µg/kgKG Fentanyl (Fentanyl Janssen®, Fa. Janssen) und 0,1 mg/kgKG Pancuroniumbromid (Pancuronium®, Fa. Organon, Teknika) intravenös durchgeführt.

2.2.3 Anästhesie und Patienteninstrumentierung

Nach Einleitung der Narkose und Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff wurden die Patienten anschließend mit einem Magill-Tubus, Größe 8-8,5 Super-Safety-Cuff (Fa.

Rüsch, Kernen, Deutschland), endotracheal intubiert. Die Beatmung erfolgte mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 50% in Luft (Anästhesie Ventilator 1, Drägerwerk AG Lübeck, Deutschland). Um einen endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdruck von 35-40 mmHg zu erreichen, wurde bei einem Hubvolumen von 10-15 ml/kg die Atemfrequenz auf 8-15/min eingestellt. Darüber hinaus erfolgte die Anlage eines zweiten großvolumigen Zugangs (Abbocath-T®, 18 G), einer doppeläufigen Magensonde (Mallinckrodt®, 16 Ch.) und eines Harnblasenkatheters (Fa. Kendall). Anschließend wurde in Kopftiefe die linke Vena jugularis interna in der Technik nach Seldinger punktiert. Ein 8,5 F Kathetereinführungsbesteck (pvb Medizintechnik, Fa. Smiths Industries®) stellte die Schleuse für den Pulmonalkatheter dar. Ein 5-lumiger 7,5 F-Thermodilutions-Einschwemmkatheter nach Swan-Ganz® (Modell 93 A 831, Fa. Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA, USA) wurde unter ständiger Kontrolle der Druckkurven in die Arteria pulmonalis eingeführt.

Zu diesem Zeitpunkt (Messzeitpunkt 1.0) wurden die Ausgangsdaten erhoben und die erste Blutentnahme vorgenommen. Die erste transösophageale Echokardiographie (TEE) wurde nun ebenfalls durchgeführt.

Im Anschluß wurden die Patienten in den Operationssaal verlegt.

2.2.4 Cardiopulmonaler Bypass (CPB)

Nach Verlegung in den Operationssaal wurde die Anästhesie mit wiederholten Gaben von Midazolam, Fentanyl und Pancuronium aufrechterhalten. Zum Zeitpunkt des Hautschnittes wurde Aprotinin in einer initialen Dosis von 200 ml/min infundiert, anschließend erfolgte eine Dauerinfusion von 10.000IE/kgKG/h.

Nach Desinfektion und steriler Abdeckung erfolgte die Freilegung und Eröffnung des Sternums. Die systemische Antikoagulation wurde mit 300IE/kgKG Heparin intravenös durchgeführt und über die repetitive Messung der Activated clotting time (ACT) kontrolliert.

Im Anschluß an die Perikardiotomie wurden die großen Gefäße präpariert und kanüliert. Zeitgleich geschah die Darstellung der Vena saphena magna. Die präoperativ mit einer kristalloiden Lösung (Ringer-Lösung, Human-Albumin, Heparin, Inzolen, Aprotinin

und Kochsalzlösung) versehene Herz-Lungen-Maschine übernahm nach Kanülierung der Aorta ascendens und des rechten Vorhofs die Funktion des Herzens und der Lunge. Die Beatmung der Patienten wurde nun eingestellt. Nach Querabklemmung der Aorta und Induzierung von Kammerflimmern wurde eine auf 4°C gekühlte Kardioplegielösung (HTK-Lösung, Custodiol®, Köhler Inc., Deutschland) infundiert. Diese dient der Myokardprotektion und soll die Ischämietoleranz des Herzens verlängern. Die EKZ wurde mit einem Kapillarmembranoxygenator (Univox®, Inc., Baxter, USA) in milder Hypothermie (32-34°C) und bei nicht-pulsatilem Fluß durchgeführt. Die Flußrate lag bei 2,4 l/m² Körperoberfläche. Es wurde ein mittlerer arterieller Druck (MAD) von 55-65 mmHg eingehalten. Der Hämatokrit wurde auf Werte zwischen 22-25 % eingestellt. Nach Beendigung des eigentlichen kardiologischen Eingriffs mit Anlage der distalen Gefäßanastomose wurde die Aortenklemme wieder eröffnet. Gleichzeitig mit Anlage der proximalen Anastomose wurden die Patienten wieder mit 100% Sauerstoff beatmet. Die Heparinantagonisierung geschah mit Protamin (1,0-1,2 mg auf 1 mg Heparin) nach Entfernung der venösen Kanüle. Über die Kanüle in der Aorta wurde das Restblut aus der Herz-Lungen-Maschine zurück in den Patienten gepumpt. Nach Entfernung der arteriellen Kanüle, der Versorgung mit Drainagen und dem Perikardverschluß erfolgte die Stabilisierung des Sternums mit Drahtcerclagen und der schichtweise Wundverschluss. Der Haemonemics® Cell Saver Typ 4 bereitete das HLM-Blut zur Retransfusion auf, die Erythrozytensuspension wurde retransfundierte.

Nach erfolgter Reperfusion wurde die Herz-Lungen-Maschine schließlich heruntergefahren und abgestellt. Zeitgleich erfolgte die Gabe von Dopamin (0,5 µg/kgKG/min) und Nitroglyzerin (0,5 µg/min). Durch den Wärmeaustauscher wurde zuletzt wieder eine Normothermie erreicht.

Nach Beendigung des Eingriffs wurden die Patienten bei stabilen hämodynamischen Parametern auf die perioperative Intensivstation verlegt. Nach Aufnahme auf die Intensive Care Unit (ICU) wurde die postoperative TEE-Untersuchung (Zeitpunkt 2.0) durchgeführt.

2.2.5 Perioperative Intensivstation

Postoperativ wurden alle Patienten auf der Intensivtherapiestation überwacht. Die Beatmung wurde zunächst mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 50 %, einem Atemzugvolumen von 10ml/kg und einer Atemfrequenz von 8-15/m weitergeführt. Für die nächsten 6-8 Stunden erhielten die Patienten wiederholte Gaben von Fentanyl und Midazolam zur Analgosedierung. Die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung erfolgte mit der „intermittent mandatory ventilation“ (IMV), die neben der maschinellen Beatmungsform auch eine Spontanatmung zulässt. Mit wachsender Vigilanz wurde eine assistierte Beatmung mit CPAP (continuous positive airway pressure) durchgeführt. Sobald die Blutgasanalyse zufriedenstellend und die Vigilanz ausreichend war, wurden die Patienten extubiert. Um die postoperative Hypovolämie und den täglichen Flüssigkeitsbedarf auszugleichen, wurden kolloidale und kristalloide Infusionslösungen gegeben (Tutofusin OPG, Gelafundin, HAES 6%, Ringer-Laktat). Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfolgte, sobald der postoperative Hämatokrit unter 30% lag. Zusätzlich erfolgte abhängig von der Hämodynamik die Gabe von Glyceroltrinitrat, Nifedipin oder Noradrenalin, um die Kreislaufverhältnisse zu stabilisieren.

2.3 Messzeitpunkte

Die Aufnahme der Daten und die Messung der Parameter geschah zu folgenden 9 definierten Messzeitpunkten:

Messzeitpunkt 1 (1.0) = Baseline (Ausgangsmessungen direkt nach Narkoseeinleitung)

Messzeitpunkt 2 (1.9) = 20 Minuten nach Ende der extrakorporalen Zirkulation

Messzeitpunkt 3 (2.0) = bei Aufnahme auf die Intensivstation (ICU)

Messzeitpunkt 4 (2.1) = 4 Stunden nach Aufnahme auf die ICU

Messzeitpunkt 5 (2.2) = 8 Stunden nach Aufnahme auf die ICU

Messzeitpunkt 6 (2.3) = 12 Stunden nach Aufnahme auf die ICU

Messzeitpunkt 7 (2.4) = 24 Stunden nach Aufnahme auf die ICU

Messzeitpunkt 8 (2.5) = 48 Stunden nach Aufnahme auf die ICU

Messzeitpunkt 9 (2.6) = 72 Stunden nach Aufnahme auf die ICU

Für die spätere Bestimmung der Laborparameter erfolgte zu jedem Messzeitpunkt jeweils eine Blutentnahme in ein Serumröhrchen.

Die transösophageale Echokardiographie wurde zu den Zeitpunkten 1.0 und 2.0 durchgeführt.

2.4 Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Die TEE dient unter anderem der perioperativen Überwachung von Risikopatienten und hat insbesondere in der modernen Kardioanästhesie eine große Bedeutung für das anästhesiologische Monitoring [71, 89]. Auf diese Weise lassen sich Informationen über die Herzfunktion, den kardialen Füllungsstatus und über pathologische Strukturen im Thorax gewinnen. Ein Vorteil der TEE ist, dass sie dem Anästhesisten unmittelbare Online-Informationen liefert, die im Bedarfsfall ein direktes therapeutisches Eingreifen ermöglichen [71]. Die TEE erlaubt eine zweidimensionale sonografische Darstellung des Herzens und der umgebenden Strukturen als auch eine dopplersonografische Untersuchung. Weiterführend können auch hämodynamische Parameter wie z.B. das Herzzeitvolumen bestimmt werden [71].

Die Sonde ähnelt äußerlich einem Gastroskop und besitzt einen Ultraschallkopf am distalen Ende des flexiblen Schaftes [48]. Am proximalen Ende befindet sich die Steuerungseinheit, die aus zwei Rädern zusammengesetzt ist. Der kleinere innere Regler sorgt für Bewegungen der Sondenspitze nach vorne und nach hinten, der größere äußere Regler ermöglicht Angulationen bis 90° zu den Seiten. Eine Markierung der Neutral-Null-Stellung und eine Arretierungsvorrichtung erleichtern das Einstellen des Transducers.

Die Signale der Sonde werden auf den Monitor des dazugehörigen Gerätes projiziert.

2.4.1 Durchführung

Alle sonographischen Untersuchungen der Herzfunktion wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit einem speziellen TEE-Gerät durchgeführt (HP Sonos 5000). Es wurde ein 5-Mhz-Biplan-Transducer mit integrierter Dopplereinheit für Farbdoppler-Aufzeichnungen sowie für gepulste und kontinuierliche Doppler-Aufzeichnungen verwendet.

Eine Videoaufzeichnung des gesamten Untersuchungsganges wurde angefertigt.

Bereits präoperativ wurde die Ultraschallsonde mit einem mit Kontaktgel gefüllten Gummiüberzug versehen. Dies dient zum Schutz der empfindlichen Sonde vor Läsionen und macht ein zu häufiges und damit schädigendes Desinfizieren unnötig.

Nachdem die Patienten intubiert waren und die Herz-Kreislauf-Parameter stabil waren, wurde die TEE-Sonde, in einigen Fällen mit Hilfe eines Laryngoskops, in den Ösophagus eingeführt. Mit einem Beißschutz wurden die Sonde und der Tubus vor Läsionen geschützt.

Um die einzelnen Myokardanteile beurteilen zu können, wurden zu Beginn die Standardebenen eingestellt. Dabei wird zwischen Quer- und Längsachsenblicken differenziert. Die Unterscheidung der beiden Blickrichtungen liegt darin, dass in der Querachse die Ultraschallwellen senkrecht zur Sonde ausgesendet werden, bei der Längsachse hingegen parallel zu ihr.

Die Sonde wurde zunächst bis in den Magen vorgeschoben (40-45 cm distal der Zahnreihe). In dieser Position erhält man den mittleren transgastrischen Kurzachsenblick. Dieser bietet einen Überblick über alle Wandabschnitte des linken Ventrikels, der Lateral-, Vorder- und Hinterwand und des Septums [62]. In dieser Einstellung können besonders gut Wandbewegungsstörungen erkannt werden, aus diesem Grund eignet sie sich auch gut zur intraoperativen Überwachung [106]. Außerdem wurden aus dieser Perspektive Parameter wie Ejektionsfraktion und fractional shortening als auch linksventrikuläre Querschnitte und die Wandspannung der linken Kammer berechnet.

Im weiteren Verlauf wurde in gleicher Höhe der mittlere transgastrische Longitudinalblick zur Beurteilung der Hinterwand, der Vorderwand und der Herzspitze eingestellt. Diese Perspektive ermöglicht einen Blick auf die Aorta ascendens sowie die

Vena cava superior, die Pulmonalarterien und -venen. Darüber hinaus erlaubt sie die dopplersonografische Bestimmung von Flussprofilen.

Anschließend wurde die Sonde in die Speiseröhre zurückgezogen und der Schallkopf retroflektiert (ca. 30-35 cm distal der Zahnreihe). Auf diese Weise ist der transösophagealen Kurzachsenblick (Vierkammerblick) zu erhalten. In dieser Position wurden Lateralwand, Septum und Herzspitze beurteilt. Die Aortenklappe, teilweise die Mitralklappe und auch die linksventrikuläre Ausflussbahn können in dieser Position ebenfalls dargestellt werden.

Im nächsten Schritt wurde die Sonde im Uhrzeigersinn gedreht, um den transösophagealen Längsachsenblick (Zweikammerblick) zu erhalten. Es wurde so die Kontraktilität der Hinterwand, der Vorderwand und der Herzspitze beurteilt.

Zieht man die Sonde noch ein Stück höher in den Ösophagus zurück (25-35 cm distal der Zahnreihe), bekommt man den hohen transösophagealen Transversalblick, auch Basalblick genannt, eingestellt.

Abschließend wurde der Schallwellenstrahl durch die Mitte der Mitralklappe positioniert. Unter Verwendung des PW-Dopplers (pulse-wave-Doppler) zeigt sich ein charakteristisches Flussprofil mit der E-Welle und der A-Welle. Dieser Untersuchungsschritt erlaubt ebenso die Beurteilung von Geschwindigkeitsanstiegen und -abnahmen. Die einzelnen Parameter werden im Folgenden genauer erklärt.

2.4.2 Parameter

Die mittels transösophagealer Echokardiographie gewonnenen Parameter beschreiben die linksventrikuläre Herzfunktion. Dabei wurde die linksventrikuläre Funktion in die globale systolische, die regionale systolische und die diastolische linksventrikuläre Funktion unterteilt. Somit wurde die kardiale Funktion in bestimmten Herzabschnitten als auch zu unterschiedlichen Zeiten der Herzaktion festgestellt. Die entsprechenden Parameter werden im folgenden der Reihe nach vorgestellt.

2.4.2.1 Globale systolische linksventrikuläre Funktion

FS (Fractional Shortening): Die Verkürzungsfraction ist ein Parameter der Kontraktilität und wird aus endsystolischen und enddiastolischen Herzdurchmessern im M-Mode aus dem transgastralen Kurzschnitt berechnet [89]. Dabei kann nur die kurze Achse, die sich zwischen Systole und Diastole abspielt, beurteilt werden. Der Normwert beträgt 25-45 %.

Formel: $FS = \frac{EDD - ESD}{EDD}$ [in %]

(EDD=enddiastolischer Durchmesser, ESD=endsystolischer Durchmesser)

EF (Ejektionsfraktion): Die Auswurfraction ist ebenfalls ein Parameter der Kontraktilität. Sie besitzt als Maß für die linksventrikuläre Funktion eine Vorhersagekraft für den postoperativen Outcome [89]. Sie wird in zweidimensionaler Technik aus endsystolischen und enddiastolischen Flächenverhältnissen berechnet [28]. Sie ist abhängig von der Vorlast, der Nachlast und dem Schlagvolumen. Wird das Schlagvolumen in Beziehung zum endsystolischen Volumen gesetzt, so ist die Auswurfraction (EF) in Prozent zu erhalten. Steigt die Nachlast, so sinkt die Ejektionsfraktion, jedoch ohne eine Änderung der Kontraktilität. Die Ejektionsfraktion sinkt ebenso bei erniedrigter Vorlast, dabei kann allerdings das Schlagvolumen normal sein.

Der Normwert für die EF liegt bei 68±4 %.

Formel: $EF = \frac{EDV - ESV}{EDV}$ [in %]

(EDV=enddiastolisches Volumen, ESV=endsystolisches Volumen)

LVESWS (Linksventrikuläre endsystolische Wandspannung): Diese ist am größten während der isovolumetrischen Kontraktion des Herzens. Sie ist ein Parameter der Nachlast, weshalb sich erhöhte Werte bei einer Druckbelastung im Rahmen von z.B. Hypertonie oder Aortenstenose zeigen. Sie ist abhängig von den diastolischen

Dimensionen des Ventrikels, dem systolischen Blutdruck und der endsystolischen Ausdehnung der Ventrikelwand, welche durch die Differenz zwischen Dicke des Epikards und des Endokards berechnet wird [89]. Zur Feststellung der LVEWS wird der Kurzachsenblick auf Höhe der Papillarmuskeln eingestellt, dies ist im M-Mode als auch zweidimensional möglich. Der Normwert für die Wandspannung liegt bei 80-90 dyne/cm².

Formel: $LVEWS = 1,35 \times ESP \times ESD / 4 \times hes \times (1 + hes / ESD)$ [in dyne/cm²]
(ESP=endsystolischer Druck, ESD=endsystolischer Ventrikeldurchmesser,
hes=endsystolische Wanddicke)

2.4.2.2 Regionale systolische linksventrikuläre Funktion

Linksventrikuläre Wandbeweglichkeit (oder wall motion):

Die regionale Herzmuskelkontraktivität gilt als der empfindlichste Parameter einer Myokardischämie [106, 71, 35] und wird über die Wandbewegung und die Wanddicke des Myokards durch die TEE beurteilt. Zu beiden Messzeitpunkten (1.0 und 2.0) wurde die Kontraktivität der einzelnen Wandabschnitte (Hinterwand, Lateralwand, Vorderwand, Ventrikelseptum und Herzspitze) in folgendem wall motion Score eingeteilt:

0 = normale Wandbewegung

1 = geringe Hypokinesie

2 = schwere Hypokinesie

3 = Akinesie

4 = Dyskinesie

() = schwer zu beurteilen

Eine normale Wandbewegung ist bei einer Radiusverkleinerung der Herzhöhlen von mehr als 30 % gegeben. Bei einer langsameren und schwächeren Kontraktionsleistung mit Verringerung des Radius um 10-30 % handelt es sich um eine geringe Hypokinesie.

Bei schwerer Hypokinesie nimmt der Radius weniger als 10 % ab. Bei Akinesie zeigt sich keinerlei Bewegung des Herzmuskels. Bei Dyskinesie liegen paradoxe, ungeordnete Bewegungen des Myokards vor.

Es wird vermutet, dass hypokinetische Gebiete nur geringe Durchblutungsstörungen aufweisen, wohingegen akinetische bzw. dyskinetische Areale auf signifikanten Ischämien beruhen und auch eine größere Aussagekraft bezüglich der postoperativen Mortalität besitzen [32].

Da sich in einigen Blickrichtungen bestimmte Herzareale nicht darstellen lassen, wurden sie im Studienprotokoll der TEE mit **X** gekennzeichnet.

Um eine abschließende Beurteilung der jeweiligen Wandabschnitte zu erhalten, wurden die Einzelwerte addiert und dann durch die Anzahl derselbigen dividiert. Unberücksichtigt blieben dabei allerdings die schwer beurteilbaren Werte.

2.4.2.3 Diastolische linksventrikuläre Funktion

Die diastolische linksventrikuläre Funktion wird durch unten erläuterte Parameter beschrieben. Die diastolische Herzfunktion wird dabei nicht in regionale oder globale Parameter unterteilt.

E-peak (Maximum der E-Welle): Die E-Welle ist die frühe (engl. early) diastolische Füllungswelle des linken Ventrikels und wird an der Mitralklappe gemessen [89]. Der E-peak ist der Wert der maximalen Geschwindigkeit. Er liegt normalerweise bei 60 cm/s.

Bei Mitralinsuffizienz liegt ein verbreitertes E-Wellen-Profil vor, bei Mitralstenose zeigt sich eine hohe E-Welle.

A-peak (Maximum der A-Welle): Die A-Welle ist die späte diastolische Füllungswelle, die durch die Kontraktion des Vorhofs (engl. atrial) hervorgerufen wird [89]. Sie wird im gleichen Modus wie die E-Welle ebenfalls an der Mitralklappe gemessen. Das Maximum liegt normalerweise im Bereich von 30-60 cm/s.

Bei Vorhofflimmern kommt es zu einem Ausbleiben der A-Welle, bei deutlicher Tachykardie fallen E-Welle und A-Welle zusammen.

E/A-Ratio: Das Verhältnis der E-Welle zur A-Welle ist entscheidend in der Beurteilung der diastolischen Funktion. Physiologischerweise liegt der Quotient bei >1 [89], d.h. die maximale Geschwindigkeit der E-Welle ist höher als die der A-Welle. Eine sinkende linksventrikuläre Dehnbarkeit drückt sich in einer Angleichung zwischen E und A aus. Bei Patienten mit schwerer Herzmuskelhypertrophie und linksventrikulärer Mindercompliance aufgrund einer arteriellen Hypertonie, einer Aortenstenose oder einer hypertrophischen obstruktiven Kardiomyopathie, nimmt die E/A-ratio Werte <1 an.

Dezelerationszeit: Dies ist die Abnahme der Flussgeschwindigkeit an der Mitralklappe. Sie ist abhängig vom Druckverhältnis zwischen linkem Vorhof und linker Kammer. Der Normwert beträgt 220 ms. Im Rahmen z. B. einer Mitralstenose kann es zu einer Abnahme der Dezelerationszeit kommen.

Isovolumetrische Relaxationszeit: Sie beschreibt die Zeit zwischen dem Schluss der Aortenklappe, gekennzeichnet durch die Q-Welle im EKG, und der Öffnung der Mitralklappe. In dieser Phase sind beide Klappen geschlossen. Normalerweise dauert sie 80 ± 10 ms. Die Relaxation gilt als Präejektionsphase und ist bedeutsam für die frühe linksventrikuläre Füllungsphase. Da es sich um einen energieverbrauchenden Prozess handelt [71], ist bei ischämischen Zuständen die Entspannung des Herzmuskels verringert und damit die Relaxationszeit verkürzt. Enddiastolisches Volumen und enddiastolischer Druck bleiben gleich, weil vor allem der erste Teil der Diastole betroffen ist. Bei linksventrikulären Störungen z.B. im Rahmen der koronaren Herzkrankheit ist die Relaxationszeit hingegen verlängert.

2.5 Laborparameter

2.5.1 IL-6

2.5.1.1 Asservierung der Proben

Die Blutproben zur Bestimmung der Interleukin-6-Konzentration wurden in Serumröhrchen entnommen. Das Serum wurde durch zehnmündige Zentrifugation bei 2000 U/min separiert, anschließend abpipettiert und in EppendorfgefäÙe gefüllt. Bis zur Konzentrationsbestimmung wurden die Proben bei -70°C gelagert.

2.5.1.2 Bestimmungsmethode

Nach Auftauen der Proben bei Zimmertemperatur wurde zur Konzentrationsbestimmung ein Sandwich ELISA (Beckman Coulter GmbH) angewendet.

Dazu wurden zu einer mit monoklonalen anti-IL-6-Antikörpern beschichteten Mikrotiter-Platte die Proben und entsprechende Standards pipettiert. Die Antikörper binden dabei sowohl freies als auch an den IL-6-Rezeptor gebundenes Interleukin-6.

Es wurde ein weiterer mit dem Enzym Adenylatzyklase konjugierter anti-IL-6-Antikörper zugefügt. Dieser zweite Antikörper bindet sich an ein anderes Epitop des bereits an den ersten Antikörper gebundenen IL-6-Moleküls. Durch Hinzufügen der Farbindikatoren Acetylthiocholin und Na-Dithionitrobenzoat wurde die enzymatische Aktivität der Adenylatzyklase bestimmt. Die photometrisch gemessene Farbintensität ist proportional zur Enzymaktivität. Die Reaktion wurde durch Tacrine, einen reversiblen Inhibitor der Acetylcholinesterase-Aktivität, beendet.

2.5.1.3 Messung

Nach Protokoll des Herstellers wurde das Lyophilisat mit destilliertem Wasser angesetzt und nach einer Einwirkzeit von 10 min gemischt. Die Konzentration der so gewonnenen Standard-Stammlösung betrug 10 pg/ml. Die Standardreihe wurde durch Verdünnung des 10 ng/ml Standards erstellt. Durch Mischung von 50 µl des Konzentrats (10 ng/ml) und 450 µl Diluent 2 (Serum) auf dem Vortex erhielt man den Ansatz des 1000 pg/ml

Standards. Um die Verdünnungsreihe weiterzuführen, wurden die Proben den Konzentrationen entsprechend (250 pg/ml, 62,5 pg/ml, 15,6 pg/ml, 3,9 pg/ml, 0 pg/ml) gekennzeichnet und mit jeweils 300 µl Diluent 2 versetzt.

Zehn Minuten vor Ende der ersten Inkubationszeit wurde die Substratlösung rekonstituiert und danach lichtgeschützt aufbewahrt. Bei jedem Neuansatz wurde ein Standard mitgeführt. Die Proben, Reagenzien und Standards wurden mit Hilfe des Tecan-Mega®-Roboters automatisch pipettiert.

Nacheinander wurden 100 µl Probe bzw. Standard und 100 µl Enzymkonjugat von oben nach unten in die wells pipettiert, dabei wurde das erste well als Substratblank freigelassen. Die abgedeckte Platte wurde anschließend für zwei Stunden bei 18-25°C unter Schütteln (350 UpM) inkubiert. Die MT-Platte wurde danach im Waschautomat SLT fünf mal gewaschen. In alle wells wurden 200 µl Substrat gegeben und die Platte für 30 Minuten bei 37 °C und 350 UpM abgedeckt. Anschließend wurde allen wells 50 µl einer Stopplösung zugefügt. Nach Eichung des Readers gegen 200 µl Substratlösung und 50 µl Stopplösung, wurde die Absorption jedes einzelnen wells gemessen.

Damit es zu keiner störenden Farbentwicklung kam, wurde ein Referenzfilter (620 nm) zwischengeschaltet.

2.5.1.4 Auswertung und Leistungsmerkmale der Bestimmungen

Unter Anwendung der „Easy-Fit-Software“ mit der Spline-Funktion erfolgte die Auswertung und Erstellung der Standardkurven. Nach Herstellerangaben liegen die Referenzwerte bei Plasmakonzentrationen bis zu 10 pg/ml. Die untere Nachweisgrenze von IL-6 liegt bei 5 pg/ml. Der Variationskoeffizient innerhalb des Tests (intra-assay CV) betrug 6,8 %, zwischen den Tests (inter-assay CV) 13,8%.

2.6 Statistik

Alle zusammengetragenen Daten wurden anhand eines Erhebungsbogens während der Blutprobenentnahmen und während der TEE-Untersuchungen erfasst und anschließend mit Hilfe des Computerprogramms „Statistical Package for the social Science“ (SPSS) verarbeitet. Zur Erstellung von Grafiken und Tabellen wurde außerdem das Programm Microsoft Excel für Windows angewendet.

Alle Daten werden gruppenspezifisch zu jedem Messzeitpunkt als Mittelwert +/- Standardabweichung präsentiert.

Aus den allen gesammelten Daten wurden Urlisten erstellt, welche jeweils den Mittelwert, den Median, die Standardabweichung, die Spannweite, das Minimum und das Maximum darstellen und somit einen direkten Vergleich zwischen den Gruppen erlauben. Diese Urlisten sind gesondert im Anhang aufgeführt.

Des Weiteren wurden die zeitlichen Verläufe der Parameter grafisch dargestellt.

Mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon analysiert. Dieser ist ein nicht-parametrischer Test zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben und basiert auf einer gemeinsamen Rangreihe der Werte beider Stichproben. Das Signifikanzniveau α wurde auf $\alpha < 0,005$ festgelegt.

Eine mögliche Abhängigkeit zwischen den Parametern wurde anhand des Korrelationskoeffizienten r und der Irrtumswahrscheinlichkeit p nach Pearson geprüft.

Üblicherweise wird die Betragsgröße des Korrelationskoeffizienten nach folgender Reihenfolge verbalisiert:

Wert bis 0,2: sehr geringe Korrelation

Wert bis 0,5: geringe Korrelation

Wert bis 0,7: mittlere Korrelation

Wert bis 0,9: hohe Korrelation

Wert über 0,9: sehr hohe Korrelation

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientenbezogene Daten

Die Gesamtgruppe aus allen 57 Studienteilnehmern bestand aus 12 Frauen und 45 Männern. Das Alter lag im Mittel bei $64,75 \pm 9,43$ Jahren. Das mittlere Gewicht betrug $75,38 \pm 13,44$ kg bei einer mittleren Größe von $169,97 \pm 9,0$ cm. Die Körperoberfläche (KOF) zeigte einen Mittelwert von $1,86 \pm 0,2$ cm². Die Zeitdauer, während der die Patienten an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen waren (Dauer HLM), betrug im Mittel $66,61 \pm 20,74$ Minuten. Die Zeitspanne, in der die Aorta während der Operation abgeklemmt war (Dauer x-clamp), betrug $42,16 \pm 14,12$ Minuten. Die präoperative Ejektionsfraktion (EF), anhand derer auch die Gruppeneinteilung erfolgte, lag im Mittel bei $52,5 \pm 17,36$ %.

Die Gruppe A bestand aus 32 Patienten, davon waren sieben Patienten weiblichen Geschlechts und 25 männlichen Geschlechts. Die Gruppe B setzte sich aus 25 Patienten zusammen, davon fünf Frauen und 20 Männer.

Das mittlere Alter der Studiengruppe A betrug $64,19 \pm 9,53$ Jahre, im Vergleich dazu betrug es in Gruppe B $65,48 \pm 9,46$ Jahre. Das mittlere Gewicht lag in Gruppe A bei $77,7 \pm 11,14$ kg, in Gruppe B $72,42 \pm 15,66$ kg. Die mittlere Größe zeigte in Gruppe A Werte von $171,63 \pm 8,88$ cm, in Gruppe B dagegen Werte von $167,84 \pm 8,87$ cm. Die Körperoberfläche (KOF) ergibt Mittelwerte von $1,9 \pm 0,17$ cm² in Gruppe A bzw. von $1,81 \pm 0,23$ cm² in Gruppe B.

Die Zeit der Herz-Lungen-Maschine (Dauer HLM) betrug im Mittel in Gruppe A $60,13 \pm 14,27$ Minuten, in Gruppe B $74,92 \pm 24,76$ Minuten. Die Dauer der Aortenabklemmzeit (Dauer x-clamp) lag in Gruppe A bei $39,59 \pm 11,76$ Minuten, in Gruppe B bei $45,44 \pm 16,32$ Minuten.

Die präoperative Ejektionsfraktion (EF) betrug definitionsgemäß in Gruppe A mehr als 50% und lag im Mittel in dieser Gruppe bei $65,03 \pm 10,09\%$. Sie betrug dagegen in Gruppe B definitionsgemäß weniger als 50% und lag hier im Mittel bei $35,63 \pm 8,12\%$.

Die folgende Tabelle zeigt eine vergleichende Übersicht über die demografischen Eigenschaften des Patientenkollektivs bzw. der Untergruppen A und B.

Tabelle 3-1: Mittelwerte und Standardabweichungen der patientenbezogenen Daten und der einmalig erhobenen Werte

(m=männlich; w=weiblich; Dauer HLM = Dauer der Herz-Lungen-Maschinen-Phase; Dauer x-clamp = Dauer der Aortenabklemmzeit; EF = Ejektionsfraktion)

	Gesamt	Gruppe A	Gruppe B
Geschlecht (w/m)	12w/45m	7w/25m	5w/20m
Gewicht (kg)	$75,38 \pm 13,44$	$77,7 \pm 11,14$	$72,42 \pm 15,66$
Größe (cm)	$169,97 \pm 9,0$	$171,63 \pm 8,88$	$167,84 \pm 8,87$
KOF (cm²)	$1,86 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,17$	$1,81 \pm 0,23$
Alter (Jahre)	$64,75 \pm 9,43$	$64,19 \pm 9,53$	$65,48 \pm 9,46$
Dauer HLM (min)	$66,61 \pm 20,74$	$60,13 \pm 14,27$	$74,92 \pm 24,76$
Dauer x-clamp (min)	$42,16 \pm 14,12$	$39,59 \pm 11,76$	$45,44 \pm 16,32$
Präoperative EF (%)	$52,5 \pm 17,36$	$65,03 \pm 10,09$	$35,63 \pm 8,12$

Postoperativ verstarben insgesamt neun Studienteilnehmer. In Gruppe A verstarben zwei Patienten, in Gruppe B sieben Patienten. Tabelle 3-2 zeigt die individuellen Überlebenszeiten der verstorbenen Studienteilnehmer. Die mittlere Überlebenszeit lag in Gruppe A bei $18,5 \pm 23,33$ Tagen, in Gruppe B lag sie bei $294,29 \pm 265,58$ Tagen.

Tabelle 3-2: Individuelle Überlebenszeiten und mittlere Überlebenszeit der postoperativ verstorbenen Studienteilnehmer (in Tagen) in Gruppe A und B

(ID-Nummer=Identifikationsnummer)

Gruppe A		Gruppe B	
ID-Nummer	Überlebenszeit	ID-Nummer	Überlebenszeit
10	2	1	754
76	35	25	16
		39	14
		47	441
		53	423
		87	173
		98	239
	Mittlere Überlebenszeit		Mittlere Überlebenszeit
	18,5±23,33		294,29±265,58

3.1.2 Interleukin-6

3.1.2.1 Vergleich der Häufigkeitswerte

Um die statistischen Häufigkeiten in der Interleukin-6-Konzentration aller Patienten jeweils zu den einzelnen Zeitpunkten miteinander vergleichen zu können, dienen die folgenden Boxplot-Grafiken. Eine Gegenüberstellung der Gruppen soll orientierend einen Überblick über mögliche Unterschiede in den Kollektiven geben .

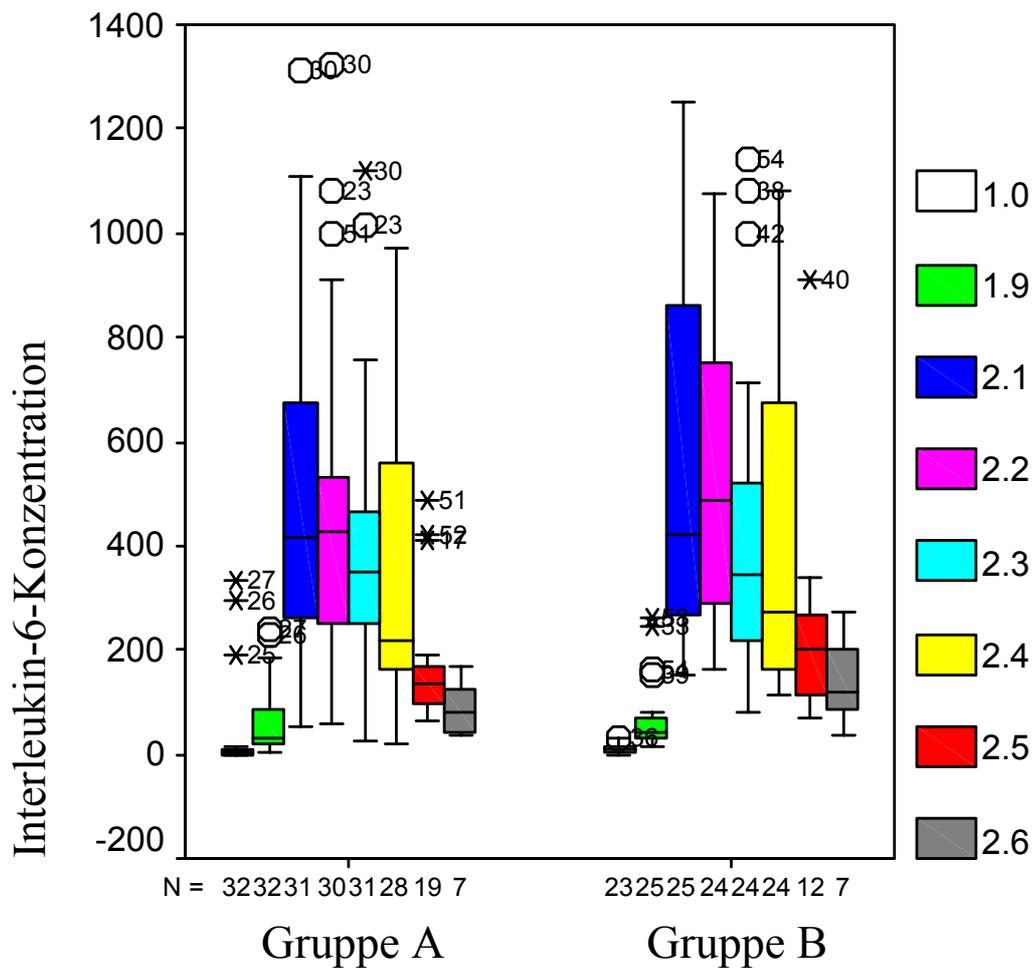
Die verwendeten Box-Whisker-Plots werden charakterisiert durch die Box, deren obere und untere Begrenzungslinie das obere bzw. untere Quartil der Messdaten darstellt. Der Median wird als horizontale Linie innerhalb der Box wiedergegeben. Die sogenannten Whiskers (vertikale Linienstücke) werden ober- und unterhalb der Box eingezeichnet, ihre Endpunkte werden durch den kleinsten bzw. größten Messwert der erhobenen Daten festgelegt. Liegen diese Werte allerdings zu weit vom Rand der Box entfernt, werden die Extremwerte einzeln als Punkt bzw. Sternchen markiert.

Erklärend muss gesagt werden, dass sich die Anzahl n der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten teils deutlich unterscheidet. Dies liegt darin begründet, dass es zu den späteren Messzeitpunkten aus verschiedenen Gründen nicht immer möglich war, noch bei allen Patienten Blutproben zu entnehmen. Zum Beispiel war zum Zeitpunkt 2.4 (24 Stunden nach Aufnahme auf die ICU) bei einigen Patienten der zentralvenöse Katheter bereits entfernt, so dass in diesem Fall auf eine Blutentnahme verzichtet wurde.

In der Gruppe A ($n=32$) lagen zu den Messzeitpunkten 1.0 und 1.9 Blutproben von allen 32 Studienteilnehmern vor, zum Zeitpunkt 2.1 waren es 31 Blutproben. Beim Messzeitpunkt 2.2 gab es von 30 Patienten Blutproben. Zum Messzeitpunkt 2.3 lagen wiederum 31 Proben vor. Beim Zeitpunkt 2.4 fehlten bereits von 4 Patienten Blutproben. Zum Messzeitpunkt 2.5 konnten nur noch bei 19 Patienten Blutproben gewonnen werden. Zuletzt, beim Zeitpunkt 2.6, war es lediglich noch bei 7 Patienten der Gruppe A möglich, Blut zu asservieren.

In der Gruppe B ($n=25$) war schon zu Beginn (zum Messzeitpunkt 1.0) bei 2 Studienteilnehmern keine Blutentnahme möglich. Zum Zeitpunkt 1.9 und 2.1 lagen dann aber jeweils von allen 25 Patienten Blutproben vor. Bei den Messzeitpunkten 2.2, 2.3 und 2.4 konnte lediglich bei jeweils einem Patienten kein Blut gewonnen werden, so dass die Blutproben von 24 Patienten in die Berechnungen eingingen. Zum Zeitpunkt 2.5 war es bei mehr als 50% der Patienten nicht mehr möglich Blut zu asservieren, es wurden nur 12 Blutproben analysiert. Beim letzten Messzeitpunkt 2.6 waren es nur noch 7 Blutproben, die für die Bewertungen benutzt werden konnten.

Abbildung 3-1 stellt die Häufigkeitswerte der Gruppen A und B gegenüber.



Anzahl der erfassten Patienten

Abbildung 3-1: Vergleich der IL-6-Konzentration zu den Zeitpunkten 1.0-2.6

Zum Zeitpunkt der Einleitung (1.0) lag in Gruppe A das Maximum der IL-6-Konzentration bei 334,40 pg/ml, das Minimum bei 0,00 pg/ml und der Median bei 6,00 pg/ml, die Spannweite betrug 334,40 pg/ml. Die 75-iger Perzentile (= oberes Quartil), die besagt, dass 75% der Patienten dieser Gruppe einen Wert kleiner oder gleich diesem Wert haben, lag hier bei 10,00 pg/ml. In Gruppe B dagegen lag das Maximum bei 30,00 pg/ml, das Minimum bei 0,00 pg/ml und der Median bei 7,00 pg/ml. Die Spannweite betrug 30,00 pg/ml und das obere Quartil lag bei 14,00 pg/ml.

Zwanzig Minuten nach Beendigung der EKZ (1.9) betrug in Gruppe A das Maximum 237,82 pg/ml, das Minimum 1,00 pg/ml und der Median 33,01 pg/ml gegenüber einem Maximum von 260,00 pg/ml, einem Minimum von 16,00 pg/ml und einem Median von 43,00 pg/ml in Gruppe B. Die Spannweite lag zu diesem Zeitpunkt in Gruppe A bei 236,82 pg/ml, das obere Quartil bei 91,13 pg/ml. Dagegen betrug die Spannweite in Gruppe B 244,00 pg/ml und das obere Quartil 75,50 pg/ml.

Vier Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation (2.1) zeigte die IL-6-Konzentration in Gruppe A ein Maximum von 1314,50 pg/ml, ein Minimum von 53,40 pg/ml, einen Median von 415,13 pg/ml, eine Spannweite von 1261,10 pg/ml und ein oberes Quartil von 684,00 pg/ml. In Gruppe B hingegen zeigte sie ein Maximum von 1251,00 pg/ml, ein Minimum von 153,30 pg/ml, einen Median von 422,00 pg/ml, eine Spannweite von 1097,70 pg/ml und ein oberes Quartil von 931,23 pg/ml.

Acht Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation (2.2) betrug in Gruppe A das Maximum 1325,50 pg/ml, das Minimum 60,00 pg/ml, der Median 427,50 pg/ml, die Spannweite 1265,50 pg/ml und das obere Quartil 531,50 pg/ml. In Gruppe B betrug zu dieser Zeit das Maximum 1077,00 pg/ml, das Minimum 165,00 pg/ml, der Median 485,50 pg/ml, die Spannweite 912,00 pg/ml und das obere Quartil 762,00 pg/ml.

Widerum vier Stunden später (2.3) lag in Gruppe A das Maximum bei 1119,00 pg/ml, das Minimum bei 27,00 pg/ml, der Median bei 351,95 pg/ml, die Spannweite bei 1092,50 und das obere Quartil bei 499,00 pg/ml. In Gruppe B lag das Maximum bei 1144,00 pg/ml, das Minimum bei 83,11 pg/ml, der Median bei 347,06 pg/ml, die Spannweite bei 1060,89 pg/ml und das obere Quartil bei 548,09 pg/ml.

24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation (2.4) betrug das Maximum 969,85 pg/ml, das Minimum 18,00 pg/ml, der Median 219,00 pg/ml, die Spannweite 951,85 pg/ml und das obere Quartil 561,72 pg/ml in Gruppe A. Auch in Gruppe B sanken die Werte langsam mit einem Maximum von 1080,00 pg/ml, einem Minimum von 111,00 pg/ml und einem Median von 270,50 pg/ml. Die Spannweite in Gruppe B lag bei 969,00 pg/ml, das obere Quartil bei 674,45 pg/ml.

Am zweiten postoperativen Tag (2.5) zeigten sich weiterhin abfallende Werte mit einem Maximum von 488,54 pg/ml, einem Minimum von 66,00 pg/ml und einem Median von 136,00 pg/ml in Gruppe A und einem Maximum von 910,00 pg/ml, einem Minimum von 67,73 pg/ml und einem Median von 198,87 pg/ml in Gruppe B. In Gruppe A betrug

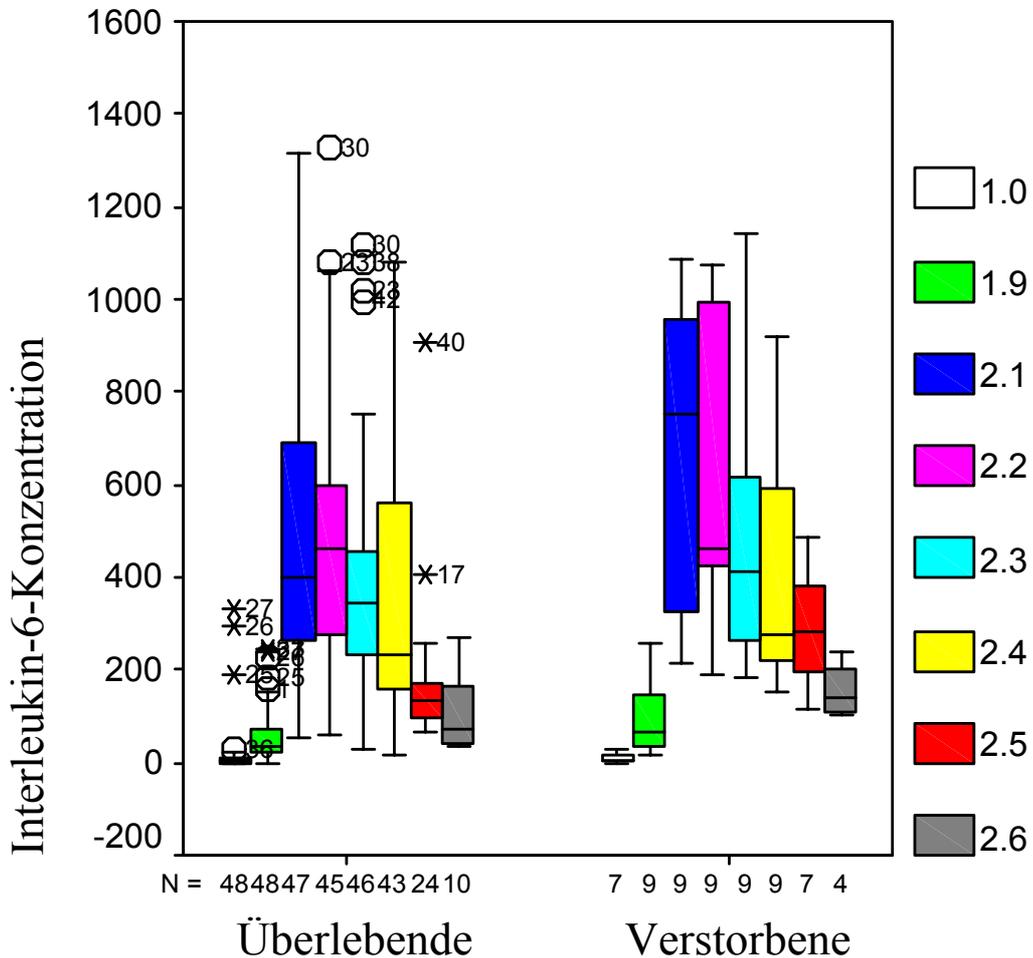
zu diesem Zeitpunkt die Spannweite 422,54 pg/ml und das obere Quartil 178,00 mg/dl. In Gruppe B lag die Spannweite bei 842,27 pg/ml und das obere Quartil 276,71 pg/ml. Auch 72 Stunden (2.6) nach der Operation blieben die Werte gegenüber den präoperativen Werten erhöht. In Gruppe A lag das Maximum bei 166,94 pg/ml, das Minimum bei 36,00 pg/ml und der Median bei 80,12 pg/ml. Die Spannweite betrug 130,94 pg/ml, das obere Quartil betrug 161,70 pg/ml. In Gruppe B lag das Maximum bei 271,00 pg/ml, das Minimum bei 37,97 pg/ml, der Median bei 118,50 pg/ml, die Spannweite bei 233,03 pg/ml und das obere Quartil bei 240,36 pg/ml.

In der folgenden Grafik werden die statistischen Häufigkeiten bezüglich der Interleukin-6-Konzentration in der Gruppe der überlebenden Patienten (aus beiden Gruppen A und B) gegenüber der Gruppe der verstorbenen Patienten (aus den Gruppen A und B) verglichen.

Insgesamt gibt es 48 überlebende Patienten und 9 Verstorbene. Wie schon weiter oben erklärt, war es nicht immer möglich von allen Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten Blutproben zu nehmen. Aus diesem Grund floss nicht immer die Gesamtzahl des Patientenkollektivs in die Berechnungen ein.

In der Gruppe der Überlebenden (n=48) gingen zu den Messzeitpunkten 1.0 und 1.9 Blutproben von allen 48 Patienten in die Auswertung ein. Bei 2.1 war es bei einem Patienten nicht möglich, eine Blutprobe zu gewinnen. Bei 2.1 gab es nur noch 47 Blutproben, bei 2.2 nur noch 45 Proben. Zum Zeitpunkt 2.3 war es lediglich noch bei 46 Patienten möglich, Blut zu asservieren. Bei 2.4 fehlten schon von fünf Studienteilnehmern die entsprechenden Blutproben. Bei 2.5 gingen nur noch 24 Proben in die Analyse ein. Zum Messzeitpunkt 2.6 waren lediglich noch 10 Blutproben zu erhalten.

In der Gruppe der Verstorbenen (n=9) fehlten schon zu Beginn zum Messzeitpunkt 1.0 die Blutproben von 2 Studienteilnehmern. Zu den Zeitpunkten 1.9 bis 2.4 einschließlich lagen von allen 9 Patienten Blutproben vor. Bei 2.5 war es nur noch bei 7 Patienten möglich, eine Blutprobe zu gewinnen. Zuletzt, beim Zeitpunkt 2.6, gingen nur noch die Blutproben von 4 Patienten in die Berechnungen ein.



Anzahl der erfassten Patienten

Abbildung 3-2: Vergleich der IL-6-Konzentration zu den Zeitpunkten 1.0-2.6

Zum ersten Zeitpunkt (1.0) betrug bei der Gruppe der Überlebenden das Maximum der IL-6-Konzentration 334,40 pg/ml, deren Minimum 0,00 pg/ml, der Median 6,02 pg/ml, die Spannweite 334,40 pg/ml und das obere Quartil 10,00 pg/ml. Bei der Gruppe der später verstorbenen Patienten lag das Maximum bei 28,67 pg/ml, das Minimum bei 0,00

pg/ml, der Median bei 6,00 pg/ml, die Spannweite bei 28,67 pg/ml und das obere Quartil bei 27,00 pg/ml.

Zwanzig Minuten nach Beendigung der EKZ (1.9) lag bei den Überlebenden das Maximum bei 248,00 pg/ml, das Minimum bei 1,00 pg/ml, der Median bei 36,01 pg/ml, die Spannweite bei 247,00 pg/ml und das obere Quartil bei 75,50 pg/ml. Bei den Verstorbenen hingegen lag das Maximum bei 260,00 pg/ml, das Minimum bei 17,00 pg/ml, der Median bei 68,59 pg/ml, die Spannweite bei 243,00 pg/ml und das obere Quartil bei 156,50 pg/ml.

Vier Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation (2.1) betrug in der Gruppe der Überlebenden das Maximum 1314,50 pg/ml, das Minimum 53,40 pg/ml, der Median 400,32 pg/ml, die Spannweite 1261,10 pg/ml und das obere Quartil 702,00 pg/ml. Bei den Verstorbenen betrug das Maximum 1086,00 pg/ml, das Minimum 213,00 pg/ml, der Median 755,61 pg/ml, die Spannweite 873,00 pg/ml und das obere Quartil 1003,18 pg/ml.

Acht Stunden nach Aufnahme auf die ICU (2.2) zeigten sich weiterhin erhöhte Werte, bei den Überlebenden mit einem Maximum von 1325,50 pg/ml, einem Minimum von 60,00 pg/ml, einem Median von 460,00 pg/ml, einer Spannweite von 1265,50 pg/ml und einem oberen Quartil von 602,00 pg/ml. Bei den Verstorbenen wurde ein Maximum von 1077,00 pg/ml, ein Minimum von 190,49 pg/ml, ein Median von 461,00 pg/ml, eine Spannweite von 886,51 pg/ml und ein oberes Quartil von 1024,45 pg/ml gemessen.

Weitere vier Stunden später (2.3) betrug bei den Überlebenden das Maximum 1119,50 pg/ml, das Minimum 27,00 pg/ml, der Median 343,56 pg/ml, die Spannweite 1092,50 pg/ml und das obere Quartil 467,50 pg/ml. Bei den Verstorbenen betrug das Maximum 1144,00 pg/ml, das Minimum 185,88 pg/ml, der Median 412,44 pg/ml, die Spannweite 958,12 pg/ml und das obere Quartil 686,28 pg/ml.

Am ersten postoperativen Tag (2.4) sanken die Werte langsam weiter. In der Gruppe der Überlebenden sanken sie auf ein Maximum von 1080,00 pg/ml, ein Minimum von 18,00 pg/ml und einen Median von 230,00 pg/ml, entsprechend in der Gruppe der Verstorbenen auf ein Maximum von 921,09 pg/ml, ein Minimum von 153,00 pg/ml und einen Median von 276,00 pg/ml. Die Spannweite betrug bei den Überlebenden 1062,00 pg/ml, das obere Quartil lag bei 563,63 pg/ml. Bei den Verstorbenen lag die Spannweite bei 768,09 pg/ml, das obere Quartil bei 745,50 pg/ml.

48 Stunden nach der Operation (2.5) lag bei den Überlebenden das Maximum bei 910,00 pg/ml, das Minimum bei 66,00 pg/ml, der Median bei 133,58 pg/ml, die Spannweite bei 844,00 pg/ml und das obere Quartil bei 174,39 pg/ml. Bei den Verstorbenen lag das Maximum bei 488,54 pg/ml, das bei Minimum 115,78 pg/ml, der Median bei 283,95 pg/ml, die Spannweite bei 372,76 pg/ml und das obere Quartil bei 421,00 pg/ml.

Drei Tage nach dem Eingriff (2.6) waren die Werte gegenüber den präoperativen Werten immer noch leicht erhöht. So betrug bei den Überlebenden das Maximum 271,00 pg/ml, das Minimum 36,00 pg/ml, der Median 71,55 pg/ml, die Spannweite 235,00 pg/ml und das obere Quartil 165,49 pg/ml. Bei den später verstorbenen Patienten betrug zu diesem Zeitpunkt das Maximum 240,36 pg/ml, das Minimum 105,82 pg/ml, der Median 140,10 pg/ml, die Spannweite 134,54 pg/ml und das obere Quartil 220,70 pg/ml.

Die Boxplots der verschiedenen Parameter sind in beiden Fällen in den gegenübergestellten Gruppen fast deckungsgleich. Dies zeigt eine große Übereinstimmung zwischen den Gruppen. Es sind voraussichtlich gar keine oder nur sehr geringe signifikante Unterschiede zu erwarten.

3.1.2.2 Zeitverläufe

Um eventuelle Unterschiede im Verlauf der Interleukin-6-Konzentration über den beobachteten Zeitraum beurteilen zu können, wurden die folgenden Liniendiagramme angefertigt. Sie zeigen die Mittelwerte und Standardabweichungen der Interleukin-6-Konzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten, beginnend mit Zeitpunkt 1.0 (direkt nach der Narkoseeinleitung) und endend mit Zeitpunkt 2.6 (72 Stunden postoperativ). Die Abbildung 3-3 zeigt den Gruppenvergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B und Abbildung 3-4 zeigt den Vergleich zwischen den Werten der überlebenden und der verstorbenen Patienten.

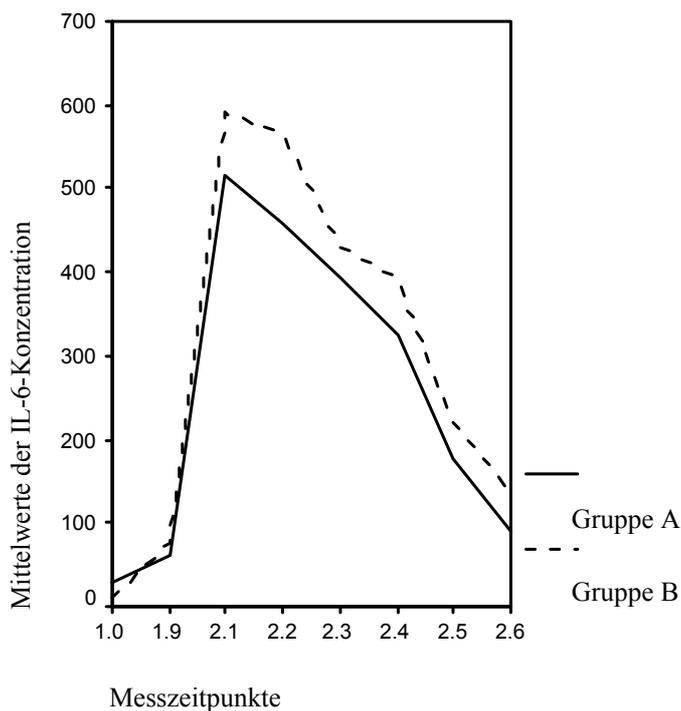


Abbildung 3-3: Zeitverlauf der Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Interleukin-6-Konzentration (in pg/ml) in Gruppe A und in Gruppe B (IL-6=Interleukin-6; 1.0-2.6=definierte Messzeitpunkte)

Zum Zeitpunkt 1.0 lag der Mittelwert der IL-6-Konzentration in Gruppe A bei $30,32 \pm 81,88$ pg/ml und in Gruppe B bei $9,33 \pm 9,45$ pg/ml. Wie im Linienverlauf der beiden Gruppen in Grafik 3.3 ersichtlich, stiegen die Konzentrationen annähernd gleich steil an und erreichten jeweils ihren Maximalwert zum Zeitpunkt 2.1, also vier Stunden postoperativ. Der Peak lag in Gruppe A bei $495,4 \pm 298,7$ pg/ml und in Gruppe B bei $571,11 \pm 357,54$ pg/ml. Danach fielen die Konzentrationen in beiden Gruppen weniger steil wieder ab. Auch hierbei zeigt der Kurvenverlauf keinen deutlichen Unterschied. Zum Zeitpunkt 2.6 lag die IL-6-Konzentration in Gruppe A im Mittel bei $88,57 \pm 55,27$ pg/ml und in Gruppe B bei $143,09 \pm 87,33$ pg/ml.

Die gesamten Werte aller einzelnen Messzeitpunkte sind noch einmal im Anhang tabellarisch dargestellt.

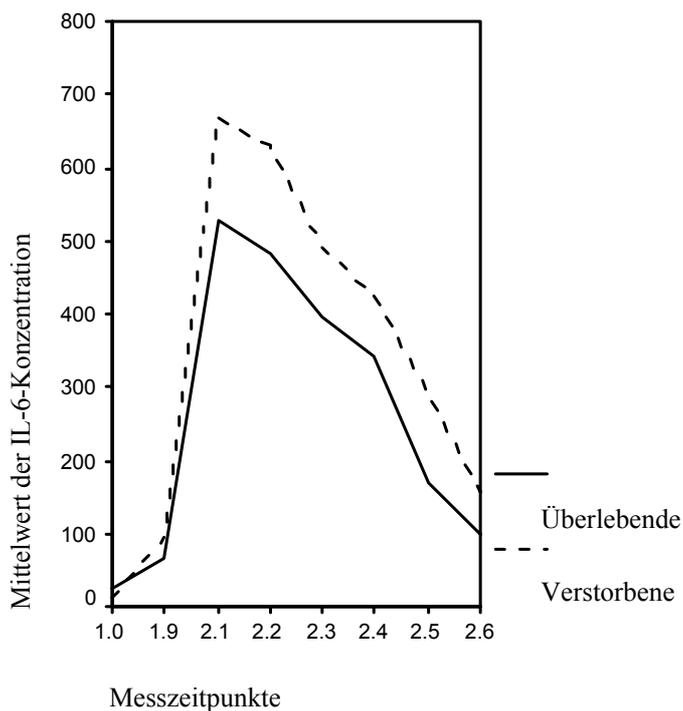


Abbildung 3-4: Zeitverlauf der Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Interleukin-6-Konzentration (in pg/ml) bei den Überlebenden und Verstorbenen (IL-6=Interleukin-6; 1.0-2.6=definierte Messzeitpunkte)

Auch die Linienverläufe der Überlebenden und Verstorbenen präsentieren sich annähernd gleich. Zu Beginn lagen die IL-6-Konzentrationen bei den Überlebenden im Mittel bei $23,11 \pm 67,41$ pg/ml und bei den Verstorbenen bei $10,84 \pm 11,92$ pg/ml. Auch hier wurde das Konzentrationsmaximum zum Zeitpunkt 2.1 vier Stunden postoperativ erreicht. Das Maximum lag bei den Überlebenden im Mittel bei $502,48 \pm 320,01$ pg/ml, bei den Verstorbenen im Mittel bei $668,72 \pm 336,26$ pg/ml. Beide Kurven fallen dann etwas weniger steil wieder ab. Zum Zeitpunkt 2.6 betrug die IL-6-Konzentration bei den Überlebenden im Mittel nur noch $99,52 \pm 77,54$ pg/ml, bei den Verstorbenen dagegen $156,6 \pm 60,75$ pg/ml.

Die gesamten Werte aller einzelnen Messzeitpunkte sind noch einmal im Anhang tabellarisch dargestellt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Interleukin-6-Konzentration in beiden Gruppen jeweils während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine steil ansteigt, ein Maximum zum Zeitpunkt 2.1 (vier Stunden postoperativ) erreicht und dann wieder langsam absinkt. Zum letzten erfassten Messzeitpunkt 2.6 (72 Stunden postoperativ) sind die Werte gegenüber der präoperativen IL-6-Konzentration immer noch erhöht und liegen deutlich über dem Normwert von 15,00 pg/ml.

Es findet sich anhand der grafischen Darstellung kein eindeutiger Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich des zeitlichen Verlaufes der Interleukin-6-Konzentration.

3.1.3 Linksventrikuläre Funktion

Die mittels transösophagealer Echokardiographie gemessenen einzelnen Parameter der linksventrikulären Funktion werden im Folgenden grafisch dargestellt.

3.1.3.1 Globale systolische linksventrikuläre Funktion

Die globale systolische linksventrikuläre Funktion wurde jeweils präoperativ und postoperativ ermittelt und anhand der Parameter Wandverkürzungsfraktion (FS), Ejektionsfraktion (EF) und linksventrikuläre endsystolische Wandspannung (LVESWS) gemessen. Die einzelnen Parameter werden im Kapitel „Material und Methodik“ genauer erläutert.

In den folgenden Grafiken werden die einzelnen Parameter zum präoperativen und postoperativen Zeitpunkt anhand von Balkendiagrammen präsentiert. Dabei werden die Gruppen A und B jeweils gegenübergestellt.

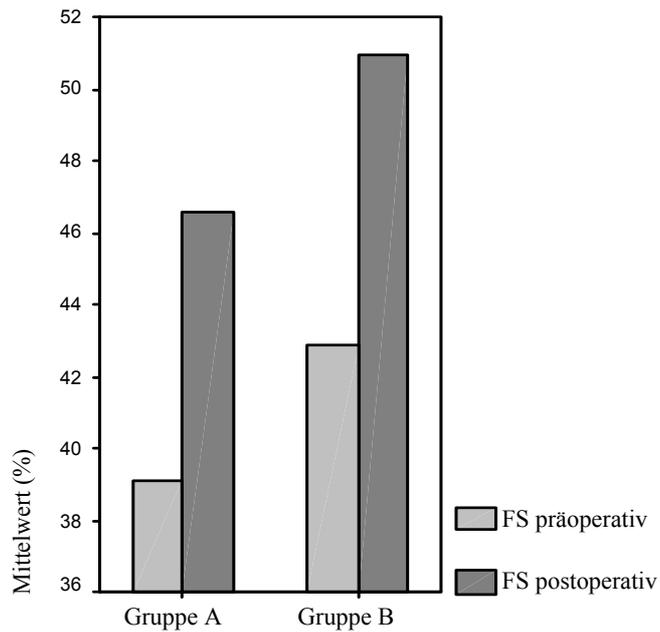


Abbildung 3-5: Mittelwert des fractional shortening (FS) prä- und postoperativ in Gruppe A gegenüber Gruppe B

In Gruppe A lag das FS präoperativ bei $39,1 \pm 15,84\%$, postoperativ stieg es leicht auf $46,57 \pm 14,83\%$ an. In Gruppe B dagegen lag es präoperativ bei $42,86 \pm 62,08\%$, postoperativ bei $50,98 \pm 73,38\%$.

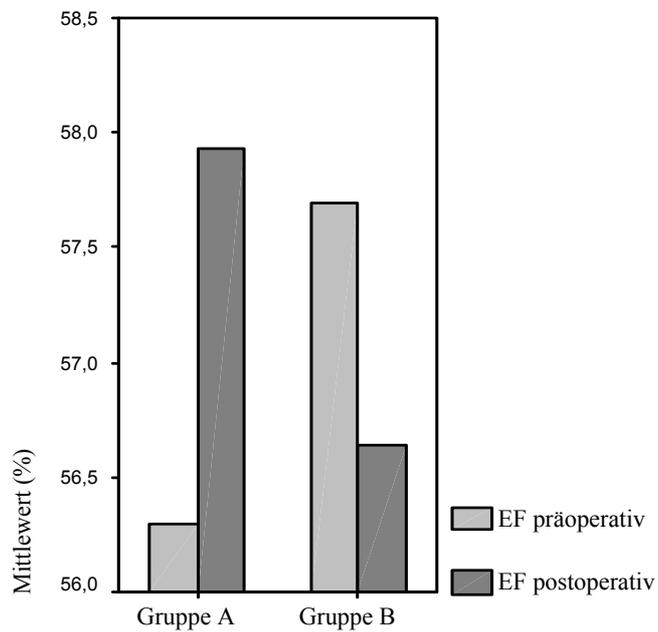


Abbildung 3-6: Mittelwert der Ejektionsfraktion (EF) prä- und postoperativ in Gruppe A gegenüber Gruppe B

Die EF lag in Gruppe A präoperativ bei $56,3 \pm 12,97\%$ und blieb postoperativ im Mittel annähernd gleich mit $57,93 \pm 11,36\%$. In Gruppe B verhielten sich die Werte ähnlich mit einer EF von präoperativ $57,69 \pm 12,1\%$ und postoperativ $56,64 \pm 8,87\%$.

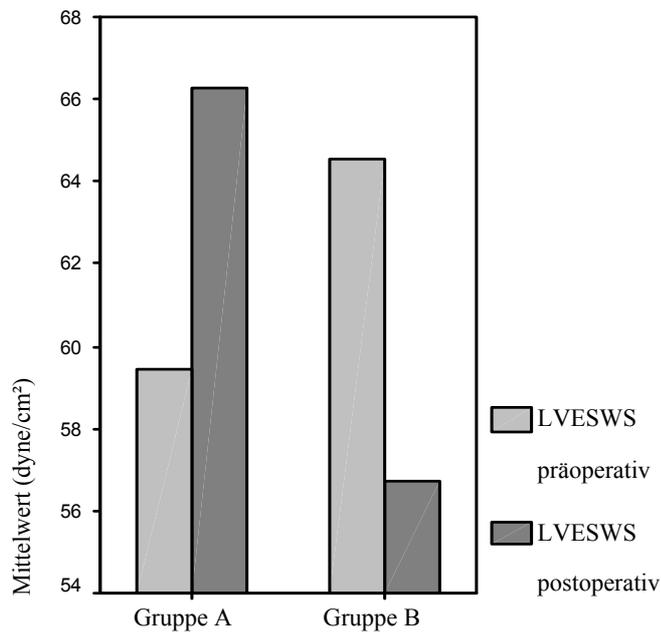


Abbildung 3-7: Mittelwert der linksventrikulären endsystolischen Wandspannung (LVESWS) prä- und postoperativ in Gruppe A gegenüber Gruppe B

Die linksventrikuläre endsystolische Wandspannung lag im Mittel in Gruppe A präoperativ bei $59,45 \pm 40,37 \text{ dyne/cm}^2$ und postoperativ bei $66,27 \pm 36,03 \text{ dyne/cm}^2$. In Gruppe B dagegen betrug sie im Mittel präoperativ $64,54 \pm 35,37 \text{ dyne/cm}^2$ und postoperativ $56,72 \pm 36,66 \text{ dyne/cm}^2$.

3.1.3.2 Regionale systolische linksventrikuläre Funktion

Wie im zweiten Kapitel beschrieben, wurde der Kontraktilitätsindex der einzelnen Wandabschnitte des Ventrikels anhand eines wall motion scores in Zahlen verschlüsselt. Anmerkend muss gesagt werden, dass hierbei niedrigere Zahlen für eine bessere Kontraktilität stehen und umgekehrt.

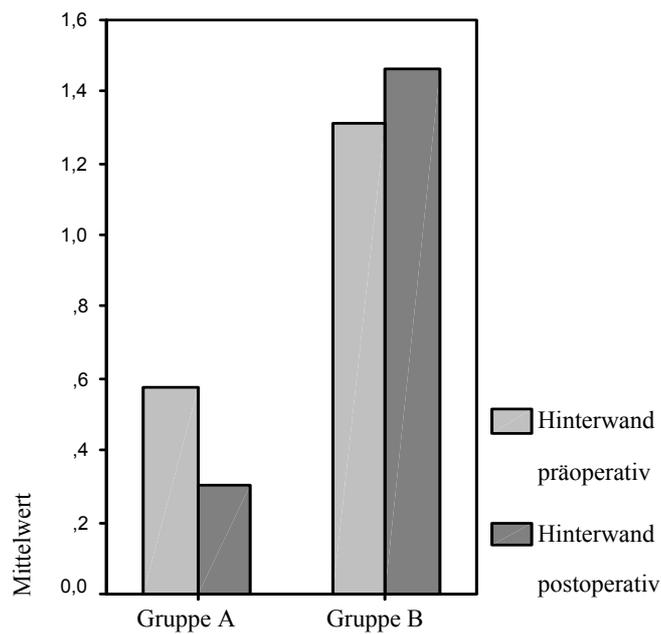


Abbildung 3-8: Mittelwert des Kontraktilitätsindex der Hinterwand prä- und postoperativ in Gruppe A gegenüber Gruppe B

Die Kontraktilität der Hinterwand verbesserte sich in Gruppe A von $0,57 \pm 0,62$ präoperativ auf $0,31 \pm 0,46$ postoperativ. In Gruppe B dagegen zeigte sich eine minimale Verschlechterung von $1,31 \pm 0,94$ präoperativ auf $1,46 \pm 1,0$ postoperativ.

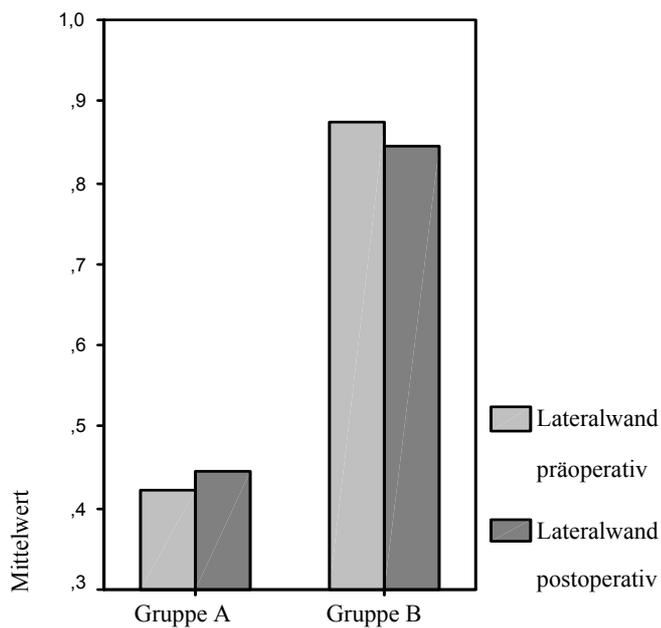


Abbildung 3-9: Mittelwert des Kontraktitätsindex der Lateralwand prä- und postoperativ in Gruppe A gegenüber Gruppe B

Die Kontraktilität der Lateralwand zeigte in Gruppe A präoperativ Werte von $0,42 \pm 0,56$ und blieb postoperativ annähernd gleich mit $0,46 \pm 0,56$. In Gruppe B zeigte sich präoperativ mit $0,88 \pm 0,72$ eine leicht schlechtere Kontraktilität der Lateralwand als in Gruppe A. Auch in dieser Gruppe änderten sich die Werte mit $0,84 \pm 0,83$ postoperativ nicht.

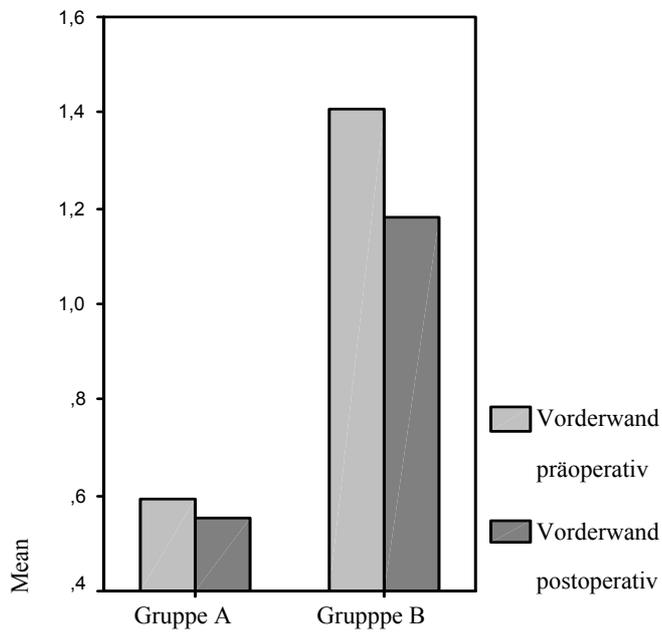


Abbildung 3-10: Mittelwert des Kontraktilitätsindex der Vorderwand prä- und postoperativ in Gruppe A gegenüber Gruppe B

Der Kontraktilitätsindex der Vorderwand betrug im Mittel in Gruppe A $0,59 \pm 0,6$ präoperativ und $0,55 \pm 0,54$ postoperativ. In Gruppe B zeigte sich eine leicht schlechtere Kontraktilität der Vorderwand mit $1,41 \pm 1,02$ präoperativ und $1,18 \pm 1,05$ postoperativ.

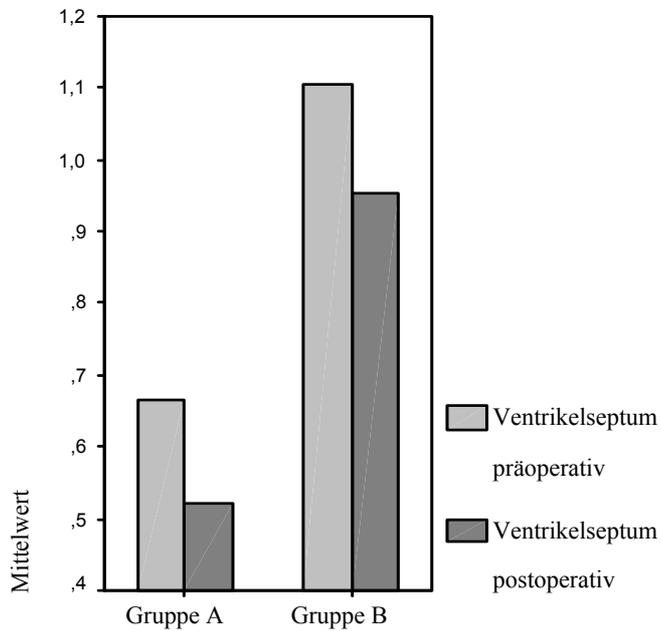


Abbildung 3-11: Mittelwert des Kontraktilitätsindex des Septums prä- und postoperativ in Gruppe A und Gruppe B

Der Kontraktilitätsindex des Ventrikelseptums betrug im Mittel in Gruppe A $0,66 \pm 0,49$ präoperativ und $0,52 \pm 0,53$ postoperativ. In Gruppe B zeigte sich eine etwas schlechtere Kontraktilität mit $1,1 \pm 0,78$ präoperativ und $0,95 \pm 0,73$ postoperativ.

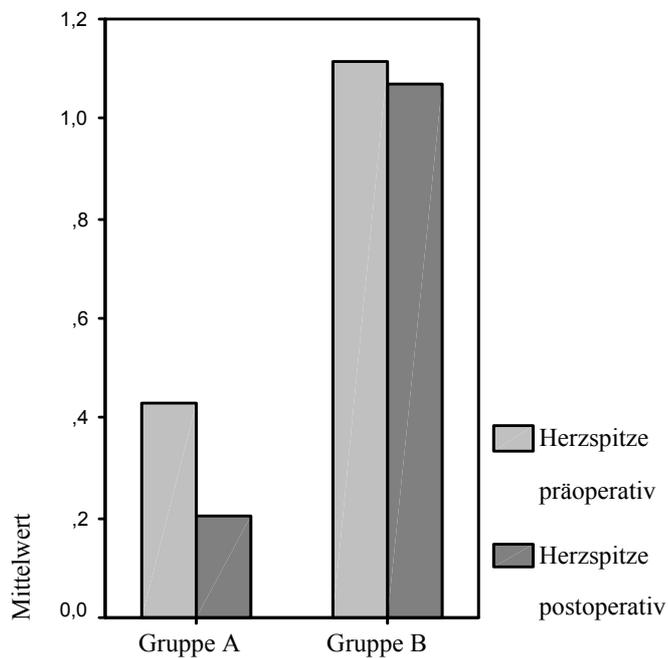


Abbildung 3-12: Mittelwert des Kontraktilitätsindex der Herzspitze prä- und postoperativ in Gruppe A und Gruppe B

Die Mittelwerte der Kontraktilität der Herzspitze lagen in Gruppe A bei $0,43 \pm 0,54$ präoperativ und bei $0,21 \pm 0,37$ postoperativ. Die Mittelwerte in Gruppe B lagen etwas höher bei $1,12 \pm 1,14$ präoperativ und $1,07 \pm 1,02$ postoperativ.

3.1.3.3 Diastolische linksventrikuläre Funktion

Die diastolische linksventrikuläre Funktion wurde anhand der Parameter Dezelerationszeit, Relaxationszeit, Maximum der E-Welle, Maximum der A-Welle und E/A-Ratio gemessen. Die einzelnen Parameter werden im Kapitel „Material und Methodik“ genauer erläutert.

In den folgenden Grafiken werden die einzelnen Parameter zum präoperativen und postoperativen Zeitpunkt anhand von Balkendiagrammen präsentiert, dabei werden die Gruppen A und B jeweils gegenübergestellt.

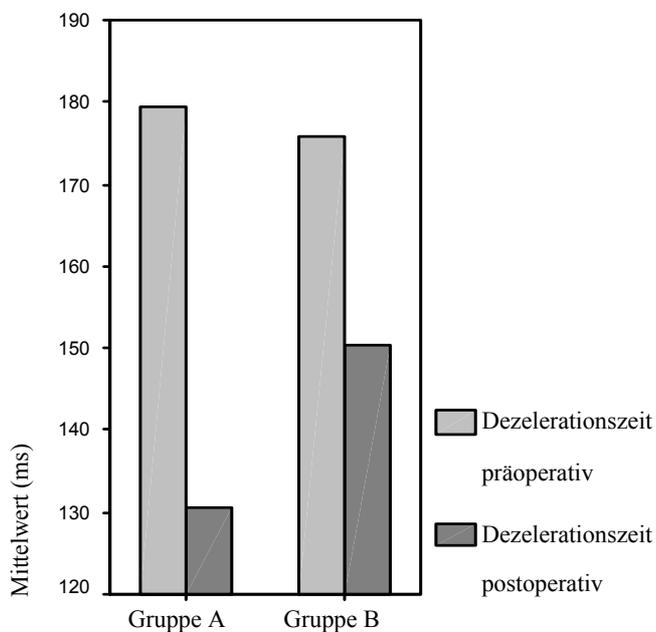


Abbildung 3-13: Mittelwert der Dezelerationszeit prä- und postoperativ in Gruppe A und Gruppe B

Die Dezelerationszeit betrug im Mittel in Gruppe A $179,54 \pm 75,95$ ms präoperativ und $130,72 \pm 41,21$ ms postoperativ. In Gruppe B zeigte sie annähernd gleiche Mittelwerte mit $175,86 \pm 57,45$ ms präoperativ und $150,39 \pm 88,49$ ms postoperativ.

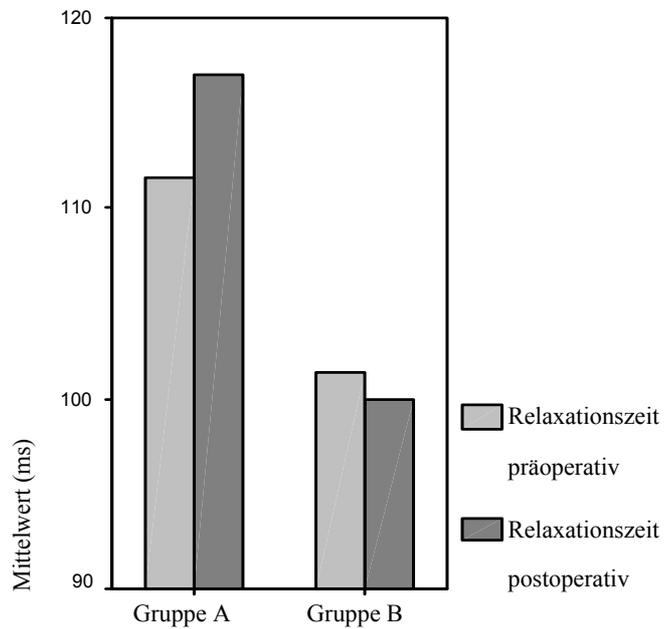


Abbildung 3-14: Mittelwert der Relaxationszeit prä- und postoperativ in Gruppe A und Gruppe B

Die Relaxationszeit lag in Gruppe A bei $111,65 \pm 34,44$ ms präoperativ und $117,0 \pm 60,01$ ms postoperativ. Auch hier zeigten sich in Gruppe B ähnliche Werte mit $101,39 \pm 36,77$ ms präoperativ und $100,0 \pm 34,85$ ms postoperativ.

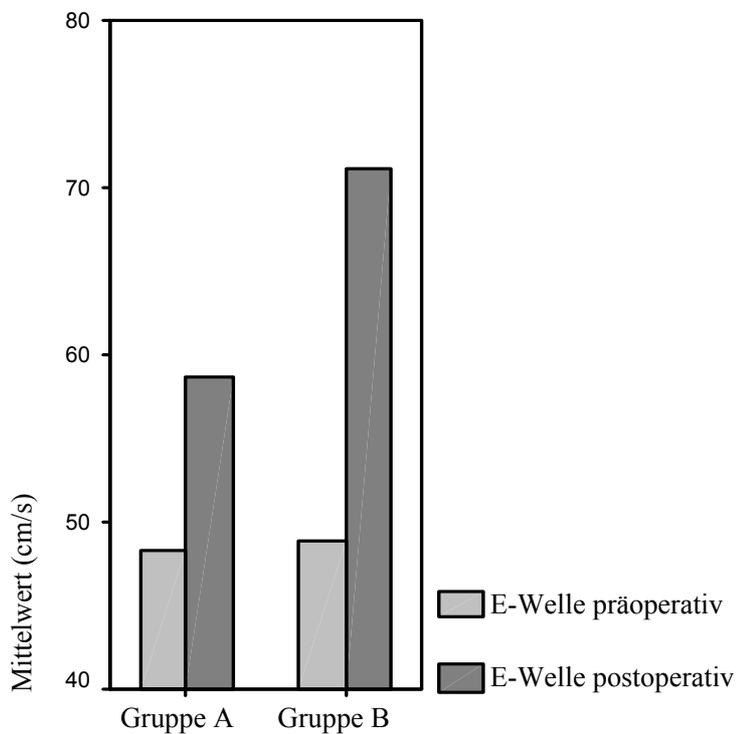


Abbildung 3-15: Mittelwert der maximalen E-Welle (E-peak) prä- und postoperativ in Gruppe A und Gruppe B

Die maximale Geschwindigkeit der E-Welle betrug im Mittel in Gruppe A 48,32±15,49cm/s präoperativ und 58,72±22,69cm/s postoperativ. Der E-peak in Gruppe B betrug 48,93±15,99cm/s präoperativ und 71,04±23,46cm/s postoperativ.

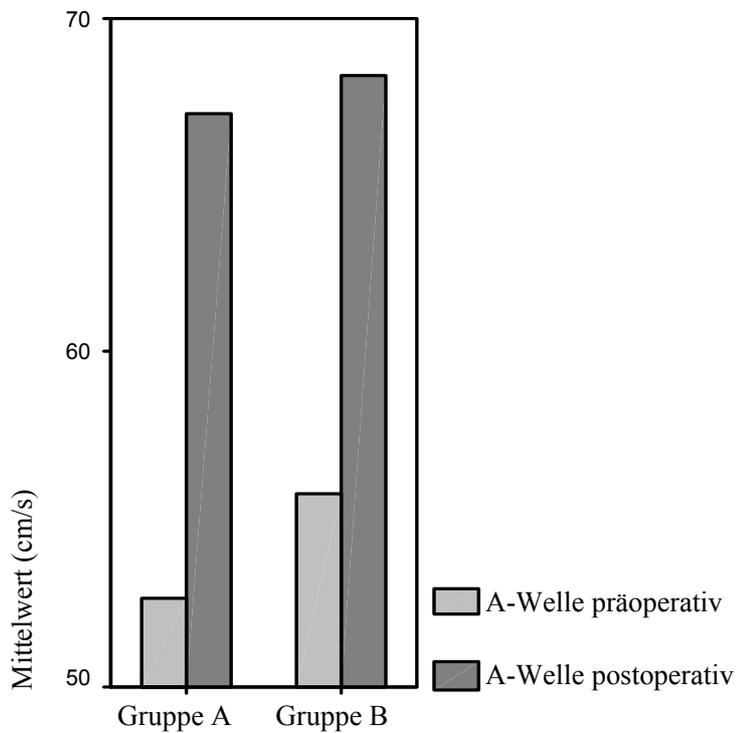


Abbildung 3-16: Mittelwert der maximalen A-Welle (A-peak) prä- und postoperativ in Gruppe A und Gruppe B

In Gruppe A lag die maximale Geschwindigkeit der A-Welle im Mittel bei $52,7 \pm 15,7 \text{ cm/s}$ präoperativ und bei $67,16 \pm 24,32 \text{ cm/s}$ postoperativ. Gruppe B zeigte ähnliche Werte mit $55,81 \pm 19,98 \text{ cm/s}$ präoperativ und $68,27 \pm 25,73 \text{ cm/s}$ postoperativ.

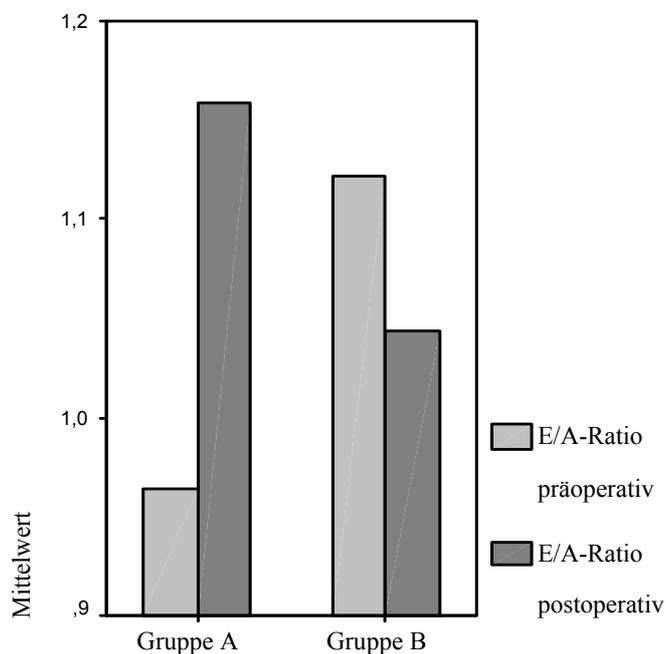


Abbildung 3-17: Mittelwert des Verhältnisses von maximaler E-Welle zu maximaler A-Welle (E/A-Ratio) prä- und postoperativ in Gruppe A und Gruppe B

Wie bereits im Kapitel „Material und Methodik“ dargestellt, ist eine E/A-Ratio von >1 physiologisch. Bei verminderter Compliance des Ventrikels gleichen sich E und A an. Eine E/A-Ratio von < 1 deutet auf eine arterielle Hypertonie, eine Aortenstenose oder eine hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie hin.

Das Verhältnis zwischen maximaler E- und A-Welle betrug in Gruppe A $0,96 \pm 0,38$ präoperativ und stieg auf $1,16 \pm 1,24$ postoperativ. Die E/A-Ratio stieg in Gruppe B von $1,12 \pm 1,13$ präoperativ auf $1,15 \pm 0,69$ postoperativ.

3.2 Analytische Statistik

3.2.1 Patientenbezogene Daten

Die demografischen Daten Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Körperoberfläche zeigen im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bei einem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,005$. Auch bezüglich der Dauer der HLM-Zeit und der Aortenabklemmzeit zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Die nur minimalen Unterschiede heben die Vergleichbarkeit der Gruppen hervor.

3.2.2 Interleukin-6

Bei einem geforderten Signifikanzniveau von $\alpha < 0,005$ gibt es weder zwischen Gruppe A und B noch zwischen den Überlebenden und Verstorbenen signifikante Unterschiede bezüglich der Interleukin-6-Konzentration. Im U-Test nach Mann und Whitney lagen die Signifikanzen im Vergleich von Gruppe A und B zwischen 0,180 und 0,905. Bei dem Vergleich zwischen den Überlebenden und Verstorbenen lagen sie zwischen 0,009 und 0,722.

3.2.3 Linksventrikuläre Funktion

Die mittels TEE gewonnenen Werte über die linksventrikuläre Funktion wurden auf mögliche Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe B untersucht.

Bei einem festgelegten Signifikanzniveau von $\alpha < 0,005$ fanden sich zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede bezüglich fractional shortening, Ejektionsfraktion, linksventrikulärer endsystolischer Wandspannung, E-peak, A-peak, E/A-Ratio, Dezelerationszeit und Relaxationszeit. Sowohl prä- als auch postoperativ unterschied sich damit die globale systolische und diastolische Ventrikelfunktion in den beiden Gruppen nicht.

Bezüglich der regionalen systolischen Ventrikelfunktion fanden sich nur bei einzelnen Parametern signifikante Unterschiede.

So zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe B in der präoperativen Kontraktilität der Hinterwand ($\alpha=0,002$) und der Vorderwand ($\alpha=0,002$). Postoperativ unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant in der Kontraktilität der Herspitze ($\alpha=0,000$) und der Hinterwand ($\alpha=0,000$).

Wohingegen die Kontraktilitätsindices der Lateralwand und des Septums prä- und postoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe A und B zeigten, $\alpha<0,005$ erfüllte sich hier nicht.

3.2.4 Korrelation von IL-6 und linksventrikulärer Funktion

Ein Hauptziel dieser Studie war es, festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Interleukin-6-Konzentration und der perioperativen linksventrikulären Herzfunktion besteht. Hierzu wurde geprüft, ob sich eine Korrelation zwischen der präoperativen IL-6-Konzentration (zum Zeitpunkt 1.0) und den einzelnen präoperativen Parametern der Ventrikelfunktion bzw. zwischen der postoperativen IL-6-Konzentration (zum Zeitpunkt 2.1) und den einzelnen postoperativen Parametern der Ventrikelfunktion findet.

Angewendet wurde dabei der Korrelationskoeffizient r nach Pearson als quantitatives Maß für die Beziehung zwischen zwei stetigen Merkmalen. Der Koeffizient nimmt Werte zwischen -1 und $+1$ an. Ein Betrag nahe bei $+1$ bedeutet einen starken linearen Zusammenhang, ein Betrag nahe bei 0 bedeutet einen schwachen linearen Zusammenhang. Ein Korrelationskoeffizient im negativen Bereich steht für einen gegenläufigen Zusammenhang.

Zwischen den präoperativen IL-6-Werten und dem A-peak, der Dezelerationszeit, der Relaxationszeit, dem fractional shortening, der Ejektionsfraktion, der linksventrikulären endsystolischen Wandspannung, der E/A-Ratio und der Kontraktilität aller Wandabschnitte zum präoperativen Zeitpunkt zeigte sich nur eine sehr geringe Korrelation.

Nur zwischen dem IL-6-Wert und dem E-peak fand sich zu diesem Zeitpunkt präoperativ eine geringe Korrelation ($r=0,341$). Die sich bei der Absicherung von r gegen 0 ergebene Irrtumswahrscheinlichkeit p lag hier bei $0,012$.

Postoperativ gab es zwischen den IL-6-Werten und dem E-peak, dem A-peak, der Dezelerationszeit, der Relaxationszeit, der Ejektionsfraktion, der E/A-Ratio und der Kontraktilität aller Wandabschnitte nur eine sehr geringe Korrelation ($r < 0,2$).

Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich eine geringe Korrelation zwischen der IL-6-Konzentration und dem fractional shortening ($r=0,275$; $p=0,044$). Außerdem bestand eine negative Korrelation zwischen Interleukin-6 und der linksventrikulären Wandspannung ($r=-0,429$; $p=0,001$).

Insgesamt kann weder präoperativ noch postoperativ ein deutlicher Zusammenhang zwischen Interleukin-6 und der Ventrikelfunktion angenommen werden.

4 Diskussion

Die Durchführung des koronararteriellen Venenbypasses mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine führt zu einem systemischen Inflammationssyndrom, welches die Ursache für postoperative Organschädigungen und erhöhte Morbidität und Mortalität ist [97, 75].

Im Rahmen dieser systemischen Inflammation kommt es zu einer erhöhten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, unter ihnen auch Interleukin-6. Die Klärung des Einflusses von IL-6 auf die perioperative Herzfunktion war Hauptaufgabe der vorliegenden Studie.

4.1 IL-6-Konzentration bei Einsatz der EKZ

Verschiedene Studien zeigten eine Erhöhung der Interleukin-6-Konzentration zu unterschiedlichen Zeitpunkten während und nach der extrakorporalen Zirkulation.

An der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster wurde erforscht, dass es im Rahmen einer koronaren Bypassoperation zu einer Erhöhung sowohl der arteriellen als auch der venösen IL-6-Spiegel nach Beendigung der EKZ kommt. Dabei erreichten die Werte ihr Maximum vier Stunden nach EKZ-Ende und begannen nach 24 Stunden langsam abzusinken [19].

Bei einer anderen Studiengruppe stiegen die IL-6-Level zwei Stunden nach Beginn der EKZ, erreichten ihr Maximum vier Stunden nach EKZ-Beginn, sanken dann ab, waren aber auch nach 24 Stunden noch signifikant erhöht [29]. Im Rahmen einer weiteren Studie stiegen die IL-6-Werte wiederum nach der EKZ signifikant an und erreichten ihr Maximum 24 Stunden postoperativ [97].

Eine weitere Arbeitsgruppe [56] beschrieb, dass IL-6 bis 60 Minuten nach Eröffnung der Aortenklammer anstieg und auch in den nächsten zwei Stunden erhöht blieb. Dabei zeigte sich eine mittlere Korrelation zwischen IL-6 und der Aortenabklemmzeit.

Sawa berichtete über eine signifikante IL-6-Erhöhung nach der Reperfusion [103]. In einer Studie von Berger et al [4] begann die IL-6-Konzentration erst mit dem Ende der Operation zu steigen, ihr Maximum erreichte sie 4 Stunden später.

In einer Studie mit Kindern, die am offenen Herzen operiert wurden, zeigte sich eine Interleukin-6-Erhöhung zwischen dem Beginn der extrakorporalen Zirkulation bis zwei Stunden nach ihrer Beendigung [9].

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten signifikante Anstiege des Zytokins IL-6 im peripheren Blut während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine gezeigt werden. So stieg die IL-6-Konzentration im gesamten Patientenkollektiv nach der extrakorporalen Zirkulation an und erreichte ihr Maximum vier Stunden nach Beendigung der EKZ. Zu diesem Zeitpunkt lag die IL-6-Konzentration aller Studienteilnehmer im Mittel bei $529,20 \pm 325,41$ pg/ml (Normwert 15 pg/ml). Danach sanken die IL-6-Werte langsam wieder ab, erreichten aber bis zum Ende der Datenerhebung 72 Stunden nach der EKZ noch nicht wieder ihr Ausgangsniveau, das im Mittel bei $21,54 \pm 63,15$ pg/ml gelegen hatte. Die IL-6-Spiegel betragen 72 Stunden nach EKZ-Ende im Mittel noch $115,83 \pm 75,70$ pg/ml.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studie und der vorangegangenen Arbeiten so zeigt sich, dass IL-6 einige Zeit nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation und in vielen Fällen auch erst nach Beendigung der EKZ ansteigt und seine Maximalkonzentration erreicht. So decken sich die Ergebnisse dieser Arbeit mit vielen Studien der Grundlagenforschung, die einen IL-6-Peak nach Durchführung der EKZ beschreiben.

Berger et al [4] diskutierten, ob die im Rahmen der EKZ stattfindende Endotoxinfreisetzung wiederum einen Stimulus für die IL-6-Ausschüttung darstellt. In experimentellen Studien sei dargestellt worden, dass erst zwei bis vier Stunden nach einem Endotoxinstimulus vergehen müssen, bis es zu einer IL-6-Freisetzung durch Monozyten kommt [4, 114, 116].

4.2 Präoperative Herzfunktion und IL-6-Konzentration

Es gibt nur wenige Studien, die über den Einfluss der präoperativen Herzfunktion auf die perioperative Zytokinkonzentration berichten.

Deng et al [16] verglichen während koronarvenöser Bypassoperationen die arterielle und gemischtvenöse IL-6-Konzentrationen von Patienten mit einer präoperativen Ejektionsfraktion von über 55% mit der von Patienten mit einer präoperativen EF von unter 45%. In der Gruppe mit der niedrigeren präoperativen Ejektionsfraktion kam es hierbei zu einem höheren Maximalwert der IL-6-Konzentration. Deng [16] kam zu dem Schluss, dass eine präoperative linksventrikuläre Dysfunktion assoziiert ist mit einer höhergradigen Ausschüttung von Interleukin während elektiver koronarvenöser Bypassoperationen.

In der vorliegenden Studie dagegen können keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten aus Gruppe A mit guter präoperativer Ejektionsfraktion (>50%) und den Patienten aus Gruppe B mit schlechterer präoperativer EF (<50%) gezeigt werden. Betrachtet man die Ergebnisse der beiden gebildeten Untergruppen A und B, zeigt sich in beiden Gruppen das oben beschriebene Ansteigen und Absinken der IL-6-Konzentration gleichermaßen. So stieg die Interleukin-6-Konzentration in der Studiengruppe A während der EKZ an und erreichte vier Stunden nach Beendigung der EKZ ihr Maximum (Mittelwert $495,40 \pm 298,70$ pg/ml). Ebenso stieg die Interleukin-6-Konzentration in der Studiengruppe B während der EKZ an und erreichte ihren Maximalwert ebenfalls vier Stunden nach Ende der EKZ (Mittelwert: $571,11 \pm 357,54$ pg/ml).

Bei vergleichender Betrachtung der Absolutwerte der IL-6-Konzentration ähneln sich die beiden Studiengruppen im Verlauf und in der Höhe der Interleukin-6-Konzentration und zeigen keine signifikanten Unterschiede. Die Signifikanzen lagen im Mann-Whitney-Wilcoxon-Test zu den einzelnen perioperativen Messzeitpunkten zwischen 0,180 und 0,905.

Allerdings muss angemerkt werden, dass zu den späteren Messzeitpunkten 2.5 und 2.6 die Anzahl der erfassten Patienten zu klein war, um noch ein aussagekräftiges Ergebnis zu liefern.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist die Tatsache, dass die Bestimmung der Plasma-IL-6-Konzentration durch die geringe Halbwertszeit der Zytokine erschwert wird [30].

Außerdem muß berücksichtigt werden, dass nur die Interleukin-6-Konzentrationen im peripheren Blut gemessen wurden. Es wird vermutet, dass IL-6 auch in Kardiomyozyten produziert wird und dort möglicherweise biologisch aktiv ist. Dieses im Herzmuskel synthetisierte Interleukin-6 wurde mittels der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Messmethoden nicht mitbestimmt. Möglicherweise gibt es aber in der Konzentration dieses im Herzmuskel gebildeten Interleukin-6 einen Unterschied zwischen Patienten mit guter bzw. eingeschränkter Herzfunktion. Dieses zu erforschen, sollte Aufgabe weiterer Studien in der Zukunft sein.

4.3 Auswirkungen von IL-6 auf die Mortalität

Es ist zwar bekannt, dass die durch die extrakorporale Zirkulation hervorgerufene systemische Inflammation eine Ursache für postoperative Morbidität und Letalität ist, aber der Einfluss speziell von Interleukin-6 auf Morbidität und Letalität nach kardiochirurgischen Eingriffen mit CPB ist in der Literatur eher weniger beschrieben.

Einige Studien postulieren einen Zusammenhang zwischen prolongiert erhöhten Serum-Interleukin-6-Werten und Morbidität und Mortalität nach Herzoperationen [99].

Die Arbeitsgruppe um Hauser [38] fand eine Korrelation zwischen der Serum-IL-6-Konzentration und der Mortalität nach kardiopulmonalem Bypass bei Kindern. Dabei war die postoperative IL-6-Konzentration bei den nicht überlebenden Kindern höher.

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der perioperativen Interleukin-6-Konzentration der Überlebenden und der der später

verstorbenen Patienten. Die Signifikanzen lagen zu den einzelnen perioperativen Messzeitpunkten zwischen 0,009 und 0,722.

Zu berücksichtigen ist allerdings, dass die Patientengruppe der Verstorbenen (n=9) um ein vielfaches kleiner war als die Gruppe der Überlebenden (n=48). Der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test wurde zwar durchgeführt, um eventuelle Unterschiede zwischen den Gruppen oder zumindest Trends aufzudecken. Sein Ergebnis sollte allerdings nicht für generalisierende Interpretationen herangezogen werden. Um eine Aussage darüber zu treffen, ob sich die Interleukin-6-Konzentrationen bei den nach elektiver Bypassoperation Verstorbenen von denen der Überlebenden signifikant unterscheiden, müssten sich weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv anschließen.

4.4 IL-6 und linksventrikuläre Funktion

Eines der Hauptziele der vorliegenden Arbeit bestand in der Klärung einer möglichen Korrelation zwischen den IL-6-Werten und der linksventrikulären Funktion besteht.

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass es bei verschiedenen Herzerkrankungen wie z.B. Herzinsuffizienz und Herzinfarkt oder im Rahmen von Herzoperationen zu einer Erhöhung proinflammatorischer Zytokine und nachfolgend zu reversiblen Herzfunktionsstörungen kommt [18, 54, 13, 110, 113]. Während Herzoperationen kommt es in der Phase nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation im Rahmen der „reperfusion injury“ zu einer reversiblen Verminderung der kardialen Pumpfunktion [125]. Dabei sollen Patienten mit präoperativ bereits eingeschränkter Ventrikelfunktion einem besonderen Risiko unterliegen [18]. Inwieweit Zytokine ursächlich für die vorübergehende Dysfunktion sind, ist noch nicht hinreichend geklärt. Hennein [40] konnte über eine kausale Beziehung zwischen proinflammatorischen Zytokinen und einer kardialen Pumpstörung berichten. Eine andere Arbeitsgruppe vermutet, dass Operationen am Herzen bei Neugeborenen die Produktion proinflammatorischer Zytokine stimulieren, was dann zu einem Zellschaden der Myozyten und einer myokardialen Dysfunktion führe [47]. Auch Lange et al nahmen an, dass eine lokale

Ausschüttung von Zytokinen zu einer Verschlechterung der myokardialen Kontraktilität führt [65].

Die vorliegende Studie legte ihr Augenmerk auf das Zytokin Interleukin-6 und die linksventrikuläre Dysfunktion nach extrakorporaler Zirkulation.

Einige Arbeiten konnten einen mehr oder weniger ausgeprägten Einfluss von IL-6 auf das Herz und seine Funktion zeigen. Dabei beschäftigten sich die meisten Studiengruppen mit dem Effekt von IL-6 auf Determinanten der Pumpfunktion wie z.B. Herzfrequenz, Kontraktilität, Vorlast und Nachlast. So berichtete eine Studie der Westfälischen Wilhelms-Universität [19] über eine positive Korrelation zwischen IL-6 und der Herzfrequenz. Finkel et al zeigten, dass IL-6 sowohl im Hamsterpapillarmuskel [27] als auch im humanen Papillarmuskel [26] eine reversible negative Inotropie bewirkt. Nach Deng [18] bewirkt IL-6 eine Abnahme der Kontraktilität und der Nachlast sowie eine Zunahme der Frequenz und der Vorlast. Mocek et al [79] berichteten über eine signifikante Korrelation zwischen dem IL-6-Spiegel und einem postoperativem low-output-Syndrom bei Kindern.

Studien, die sich mit Online-Informationen und definitiven Berechnungen kardialer Volumina beschäftigen, gibt es weniger.

Deng et al [17] berichteten in einer ihrer Arbeiten über eine Korrelation zwischen den IL-6-Werten und echokardiographischen Parametern der Pumpfunktion. Dabei korrelierte IL-6 positiv mit dem pulmonalem Verschlussdruck, dem pulmonalarteriellem Druck, dem rechtsatrialem Druck und der Herzfrequenz. Negativ korrelierte IL-6 mit der isovolumetrischen Relaxationszeit und dem Schlagvolumen.

Hennein et al [40] berichteten über eine Beziehung zwischen der Höhe der Interleukin-6-Konzentration und dem Grad der Verschlechterung der linksventrikulären Funktion nach aortokoronarem Bypass mit EKZ. Die linksventrikuläre Funktion wurde in dieser Studie durch einen mittels TEE gewonnenen wall motion score repräsentiert. Hennein konnte dabei zeigen, dass eine Verschlechterung des wall motion scores und damit eine Minderung der linksventrikulären Funktion mit einem erhöhten IL-6-Spiegel im Blut korreliert ist. Er merkte aber an, dass die Veränderung des scores und nicht der absolute score die korrelierende Variable war. Somit ist seiner Arbeit nach die präoperative

Ventrikelfunktion unabhängig von den Zytokinspiegeln, eine sich verschlechternde Myokardkontraktilität steht aber in Beziehung zu erhöhten IL-6-Werten.

Die vorliegende Studie soll die Datenlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen Interleukin-6 und der Ventrikelfunktion erweitern. Dabei wurden die erforderlichen Daten mittels Online-Informationen durch die TEE und Berechnung kardialer Funktionsparameter gewonnen.

Die transösophageale Echokardiographie ist bislang noch kein Verfahren zur Routinediagnostik während aortokoronarer Bypassoperationen. Sie ist aber ein wichtiges Instrument zur Erfassung von perioperativen Komplikationen und kann Hinweise zu anästhesiologischen oder chirurgischen Therapieentscheidungen liefern [77, 12]. Die TEE ist ein nur gering invasives Verfahren, ihre Komplikationsraten werden als niedrig angegeben [36].

Bei den im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten Patienten bestand direkt präoperativ einzig zwischen der IL-6-Konzentration und dem E-peak eine geringe Korrelation ($r=0,341$; $p=0,012$). Die anderen präoperativ gemessenen Herzfunktionsparameter zeigten in Bezug auf die IL-6-Konzentration Korrelationskoeffizienten von $-0,224$ bis $0,240$. Somit fand sich keine eindeutige Korrelation zwischen der IL-6-Konzentration und der präoperativen linksventrikulären Funktion.

Postoperativ gab es nur eine sehr geringe Korrelation zwischen den IL-6-Werten und dem E-peak, dem A-peak, der Dezelerationszeit, der Relaxationszeit, der Ejektionsfraktion, der E/A-Ratio und der Kontraktilität aller Wandabschnitte. Die Korrelationskoeffizienten lagen hierbei zwischen $0,064$ bis $0,164$. Es zeigte sich also keine eindeutige Korrelation zwischen der IL-6-Konzentration und diesen Herzfunktionsparametern.

Außerdem zeigte sich postoperativ eine geringe Korrelation zwischen der IL-6-Konzentration und dem fractional shortening ($r=0,275$; $p=0,044$). Zudem bestand eine negative Korrelation zwischen der Interleukin-6-Konzentration und der linksventrikulären Wandspannung ($r=-0,429$; $p=0,001$).

Somit lässt sich anhand der vorliegenden Daten nur vermuten, dass es eine Beziehung zwischen dem proinflammatorischen Interleukin-6 und Parametern der linksventrikulären Pumpfunktion im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe geben könnte. Zu klären, ob eine postoperative Herzdysfunktion als direkte Folge der Interleukinausschüttung auftritt oder ob Interleukin-6 eher Indikator einer kardialen Pumpfunktionsstörung ist, bleibt die Aufgabe zukünftiger klinischer Studien.

4.5 Ausblick auf mögliche Therapien

Die Biologie des IL-6 und des damit verbundenen komplexen immunologischen Netzwerkes ist noch nicht vollständig erforscht und bedarf deshalb weiterer Untersuchungen.

Wenn die biologischen Vorgänge im Rahmen der systemischen Inflammation nach EKZ bekannt sind, können Therapien entwickelt werden, die die überschießende Entzündungsreaktion eindämmen und somit das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei herzchirurgischen Operationen senken.

Einige Vorschläge zu zukünftigen therapeutischen Strategien sind schon gemacht worden.

Kawamura [56] vermutete, dass es eine Möglichkeit gibt, das Reperfusionssyndrom zu kontrollieren, indem man proinflammatorische Zytokine, welche die Leukozyten aktivieren, inhibiert.

Des Weiteren gibt es therapeutische Ansätze, die die Expression von Adhäsionsmolekülen mittels spezifischer antiinflammatorischer Therapeutika hemmen sollen [8].

Die Gabe von Steroiden vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation soll die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine verhindern. [63]. So soll die präoperative Vorbehandlung mit 30mg/kg KG Methylprednisolon den durch CPB induzierten IL-6-Anstieg unterdrücken [49]. Eine weitere Studie vermutete, dass die präoperative Methylprednisolongabe möglicherweise sowohl mit einer reduzierten IL-6-Produktion als auch mit einer verbesserten Herzfunktion assoziiert ist [55].

Roytlat et al [99] stellten heraus, dass eine geringe präoperative Gabe von Ketamin (0,25 mg/kgKG) die IL-6-Ausschüttung während und nach CPB vermindert. Auch Medikamente wie Amlodipin oder beta-Blocker sollen einen negativen Effekt auf die Zytokinfreisetzung haben [87]. In vitro wurde vermutet, dass die Gabe von Vesnarinon den Zytokinanstieg verhindern kann. Dies konnte jedoch in vivo nicht belegt werden [20].

In aktuelleren Studien wird auch Wirkstoffen wie Glukosaminoglykanen, Phosphodiesterasehemmern oder Proteaseinhibitoren eine antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben [22, 86].

Ob sich diese therapeutischen Ansätze beweisen und vielleicht sogar ihren Weg in den klinischen Alltag finden, bleibt abzuwarten.

Des Weiteren gibt es verschiedene Versuche, durch Veränderung der Oberflächen im System der Herz-Lungen-Maschine die systemische Entzündungsreaktion und damit die Morbidität zu verringern [24].

Journiois et al [52] versuchten in der pädiatrischen Kardiochirurgie durch Hämofiltration proinflammatorische Mediatoren aus dem Blut ihrer Patienten zu eliminieren, um so den klinischen Verlauf zu verbessern. In ihrer Studie wurde nach Einsatz eines Polysulphon-Hämofilters eine erniedrigte Konzentration von Komplement C3a und C5a sowie von Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor-Alpha beobachtet. Nach der Hämofiltration trat bei den Kindern ein reduzierter postoperativer Blutverlust und eine verkürzte Beatmungszeit auf. Ebenso verbesserten sich die hämodynamischen Parameter. Eine Studie von Eising et al konnte jedoch im Schweinemodell keinen positiven Effekt der Hämofiltration, weder auf das inflammatorische Geschehen noch auf die Herzfunktion, nachweisen [23].

In einer weiteren Untersuchung mit Kindern [51] setzte man ein Perfusionssystem ein, das aus einem mit Heparin beschichtetem System, einer Zentrifugalpumpe und einem geschlossenen Kreislauf bestand. Dieses führte zu einer geringeren Komplementaktivierung und einer reduzierten Freisetzung der PMN-Elastase im Gegensatz zu der Vergleichsgruppe, bei der ein konventionelles System benutzt wurde. Bei dieser Studie zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in den Blutkonzentrationen von Interleukin-6, Interleukin-8 oder Tumornekrosefaktor- α .

Plunkett [88] merkte an, dass man zurückhaltend in der Beeinflussung der menschlichen Immunantwort sein sollte, da das Immunsystem auch für Vorgänge wie z.B die Wundheilung wichtig sei.

Deng [18] schlug ein regelmäßiges Immunmonitoring in der Frühphase nach Herzoperationen vor. Dies soll prognostische Informationen liefern und damit therapeutische Entscheidungen beeinflussen. Deng schrieb dabei dem IL-6 die höchste prognostische Aussagekraft zu. Im Augenblick stehen allerdings die hohen Kosten, die limitierte Verfügbarkeit und das Fehlen einer Standardisierung im Rahmen der IL-6-Messung dem Einsatz eines solchen Monitorings in der klinischen Praxis entgegen [30].

In den letzten Jahren haben eine Vielzahl von Studien gezeigt, dass es zu einer Freisetzung verschiedener Mediatoren wie Interleukin-6 während und nach extrakorporaler Zirkulation kommt. Inwieweit dies den klinischen postoperativen Verlauf der Patienten beeinflusst ist noch weit weniger erforscht.

Insbesondere die mögliche Beziehung zwischen proinflammatorischen Zytokinen und Herzfunktionsstörungen nach kardiochirurgischen Eingriffen mit EKZ nimmt einen hohen Stellenwert ein.

Die Frage, ob Zytokine Ursache, Folge oder lediglich Indikator der kardialen Dysfunktion sind, ist noch nicht hinreichend geklärt.

So zeigte sich in einigen Untersuchungen zwar ein Anstieg der IL-6-Spiegel gleichzeitig mit einer verminderten Herzfunktion. Ob dies allerdings einen Effekt des IL-6 auf die kardiale Funktion beschreibt, oder ob IL-6 nur als Marker der generalisierten Inflammation zu deuten ist, bleibt weiterhin unklar.

Die vorliegende Studie hat versucht, diesbezüglich einen Beitrag zu leisten und zu klären, inwieweit Interleukin-6 die kardiale Pumpfunktion beeinflusst. Außerdem sollte untersucht werden, ob es präoperative Risiken gibt, die einen Einfluss auf die Freisetzung von Interleukin-6 haben.

In weiteren Untersuchungen sollte geklärt werden, inwieweit IL-6 die Immunantwort moduliert und die perioperative Herzfunktion beeinflusst.

Das Ziel bestände in der Verbesserung der Therapie systemischer Inflammation und damit einhergehend der Eindämmung postoperativer Organdysfunktionen nach kardiochirurgischen Eingriffen.

5 Literaturverzeichnis

1. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, Rousson R, Evans R, Lehot JJ: Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* (1999), 83: 602-607
2. Barry WH: Mechanisms of immune-mediated myocyte injury. *Circulation* (1994), 89: 2421-2432
3. Berendes E, Möllhoff T, Aken H Van, Erren M, Deng MC, Loick HM: Increased plasma concentrations of serum amyloid A: An indicator of the acute-phase response after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* (1997), 25 (9): 1527-1533
4. Berger D, Bölke E, Huegel H, Seidelmann M, Hannekum A, Beger HG: New aspects concerning the regulation of the postoperative acute phase reaction during cardiac surgery. *Clin Chim Acta* (1995), 239: 121-130
5. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, Kimberly R, Huizinga T, McDermott MF, Oksenberg J, McNicholl J, Pociot F, Hardt C, D'Alfonso S: Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes and Immunity* (1999), 1: 3-19
6. Billiau A: BSF-2 is not just a differentiation factor. *Nature* (London, 1986), 324:415.
7. Butler, J, Rucker GM, Westaby S: Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* (1993), 55: 552-559
8. Cameron D: Initiation of White Cell Activation During Cardiopulmonary Bypass: Cytokines and Receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* (1996), 27 (Suppl. 1): S1-S5
9. Carvalho MV, Maluf MA, Catani R, La Rotta CA, Gomes WJ, Salomao R, da Silva CM, Carvalho AC, Branco JN, Buffolo E: Cytokines and pediatric open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Cardiol Young* (2001), 11(1):36-43

10. Casey LC: roles of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* (1993), 56: S92-S96
11. Content J, De Wit L, Pierard D, Derynck R, De Clercq E, Fiers W: Secretory proteins induced in human fibroblasts under conditions used for the production of interferon beta. *Proc Natl Acad Sci USA* (1982); 79: 2768-2772
12. Couture P, Denault AY, McKenty S, Boudreault D, Plante F, Perron R, Babin D, Normandin L, Poirier N: Impact of routine use of intraoperative transesophageal echocardiography during cardiac surgery. *Can J Anaesth* (2000), 47(1):20-26
13. Cremer J, Martin M, Redl H, et al: Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* (1996), 61: 1714-1720
14. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG, Damme J Van, Shenkin A: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* (1990), 79: 161-165
15. Dapper F, Neppi H, Wozniak G, Strube I, Neuhof H: EKZ-Humorale Systeme und Mediatoren. In: Preuße CB, Schulte HD (Hrsg.): *Extrakorporale Zirkulation Heute*; Steinkopff-Verlag, Darmstadt (1991)
16. Deng MC, Dasch B, Erren M, Möllhoff T, Scheld HH: Impact of Left Ventricular Dysfunction on Cytokines, Hemodynamics, and Outcome in Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* (1996), 62: 184-190
17. Deng MC, Kämmerling L, Erren M, Günther F, Kerber S, Assmann G, Breithardt G, Fahrenkamp A, Scheld HH: Relation of interleukin(IL)-6, tumornecrosis-factor- α , IL-2 and IL-2-receptor-levels to cellular rejection, allograft dysfunction and mortality early after cardiac transplantation. *Transplantation* (1995), 60;1118-1124
18. Deng MC, Roeder N, Plenz G, Erren M, Brisse B, Soeparwata R, Scheld HH: Proinflammatorische Zytokine und kardiale Pumpfunktion. *Z Kardiol* (1997), 86: 788-802

19. Deng MC, Widener M, Erren M, Möllhoff T, Assmann G, Scheld HH: Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG and relation to hemodynamics. *Eur J Cardio-thorac Surg* (1995), 9: 22-29
20. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL: Cytokines and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure; An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* (2001), 103: 2055-2059
21. Dreyer WJ, Phillips SC, Lindsey ML, Jackson P, Bowles NE, Michael LH, Etman ML, Interleukin 6 induction in the canine myocardium after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2000), 120(2):256-263
22. Edmunds LH: Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* (1998), 66 (Suppl.): S12-S16
23. Eising GP, Schad H, Heimisch W, Gippner-Steppert C, Jochum M, Braun SL, Mendler N, Meisner H, Lange R: Effect of Cardiopulmonary Bypass and Hemofiltration on Plasma Cytokines and Protein Leakage in Pigs. *Thorac Cardiovasc Surg* (2000), 48: 86-92
24. El Habbal MH, Smith LJ, Elliott MJ, Strobel S: Cardiopulmonary bypass tubes and prime solutions stimulate neutrophil adhesion molecules. *Cardiovasc Res* (1997), 33: 209-215
25. Elgebaly SA, Houser SL, El Kerm AF, et al: Evidence of cardiac inflammation after open heart operations. *Ann Thorac Surg* (1994), 57: 391-396
26. Finkel MS et al: Interleukin-6 (IL-6) as a mediator of stunned myocardium. *Am J Cardiol* (1993), 71: 1231-1233
27. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL: Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* (1992); 257: 387-389

28. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE: Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two dimensional echocardiography. *Circulation* (1979); 60(4), 760-766
29. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM: Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1994), 108: 636-641
30. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* (1999), 340 (6): 448-454
31. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H: Interferon beta2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA* (1987), 84: 7251-7255
32. Gewertz BL, Kremser PC, Zarins CK, Smith JS, Ellis JE, Feinstein SB, Roizen MF: Transesophageal echocardiographic monitoring of myocardial ischemia during vascular surgery. *J Vasc Surg* (1987); 5(4), 607-613
33. Giroir BP: Mediators of septic shock: New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. *Crit Care Med* (1993), 21 (5): 780-789
34. Greenson N, Macoviak J, Krishnaswamy P, Morrisey R, James C, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel AS: Usefulness of cardiac troponin I in patients undergoing open heart surgery. *Am Heart J* (2001), 141: 447-455
35. Große J, Braun J, Heymann C von, Schröder T, Spies C, Kox WJ: Transösophageale Echokardiographie in der Intensivmedizin. *J Anästhesi Intensivbehandlung* (2001), 3: 83-85
36. Guntheroth WG, Jacky JP, Kawalori I, Stevenson JG, Moreno AH: Left Ventricular performance in endotoxin shock in dogs. *Am J physiol* (1982), 22:72- H 176

37. Haegemann G, Content J, Volckaert G, Derynck R, Tavernier J, Fiers W: Structural analysis of the sequence coding for an inducible 26-kDa protein in human fibroblasts. *Eur J Biochem* (1986), 159: 625-632
38. Hauser GJ, Ben-Ari J, Colvin MP, Dalton HJ, Hertzog JH, Bearb M, Hopkins RA, Walker SM: Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Intensive Care Med* (1998), 24(5):481-486
39. Heinrich PC, Castell JV, Andus T: Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* (1990), 265: 621-636
40. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Fraser MK, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS: Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1994), 108: 626-635
41. Hill GE, Whitten CW, Landers DF: The Influence of Cardiopulmonary Bypass on Cytokines and Cell-Cell Communication. *J Cardiothorac Vasc Anesth* (1997), 11 (3): 367-375
42. Hill GE: Cardiopulmonary Bypass-induced Inflammation: Is It Important? *J Cardiothorac Vasc Anesth* (1998), 12 (2) Suppl.1: 21-25
43. Hirano T, Yasukawa K, Harada A, Taga T, Watanabe Y, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A, Tsunasawa S, Sakiyama F, Matsui H, Takahara Y, Taniguchi T, Kishimoto T: Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B-Lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* (London, 1986), 324: 73-76
44. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A, Tsunasawa S, Sakiyama F, Matsui H, Takahara Y, Taniguchi T, Kishimoto T: Complementary DNA for a novel human

- interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* (London, 1986), 324: 73-76
45. Homer-Vanniasinkam S, Crinnion JN, Gough MJ: Post-ischaemic Organ Dysfunction: A Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (1997), 14: 195-203
46. Horvath KA, Parker MA, Frederiksen JW, Palmer AS, Fullerton DA: Postoperative Troponin I values: Insult or Injury? *Clin Cardiol* (2000), 23: 731-733
47. Hovels-Gurich HH, Vazquez-Jimenez JF, Silvestri A, Schumacher K, Minkenberg R, Duchateau J, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC: Production of proinflammatory cytokines and myocardial dysfunction after arterial switch operation in neonates with transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2002), 124(4): 811-820
48. Hust, Martin: *Transösophageale Echo- und Dopplerechokardiographie*, ecomed-Verlag, Landsberg/Lech (1995)
49. Inaba H, Kochi A, Yorozu S: Suppression by methylprednisolone of augmented plasma endotoxin-like activity and interleukin-6 during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* (1994), 72:348-350
50. Janssens U: Monitoring des herzkranken Intensivpatienten. *Intensivmed* (2001), 38: 232-250
51. Jensen E, Andreasson S, Bengtsson A, Berggren H, Ekroth T, Lindholm L, Ouchterlony J: influence of two different perfusion systems on inflammatory response in pediatric heart surgery. *Ann Thorac Surg* (2003), 75(3): 919-925
52. Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, Vouhe P, Safran D: Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects of hemostasis, cytokines and complement components. *Anesthesiology* (1994), 81: 1181-1189
53. Kanda T, Takahashi T: Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J* (2004), 45(2): 183-193

54. Kapadia S, Dibbs Z, Kurrelmeyer K, Kalra D, Seta Y, Wang F, Bozkurt B, Oral H, Sivasubramanian N, Mann DL: The Role of Cytokines in the Failing Human Heart. *Cardiol Clin* (1998), 16(4): 645-656 vii.Review
55. Kawamura T, Inada K, Okada H: Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesthesiol* (1995), 42:399-403
56. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S: Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and & in reperfusion injury. *Can J Anaesth* (1993), 40 (11): 1016-1021
57. Kharazmi A, Andersen LW, Baek L, et al: Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1989), 98: 381-385
58. Kirklin JW: Technical and scientific advances in cardiac surgery over the past 25 years. *Ann Thorac Surg* (1990), 49: 26-31
59. Kishimoto T: The biology of Interleukin-6. *Blood* (1989), 74 (1): 1-10
60. Knoll KG (Hrsg.): *Cardiovascular Chirurgie: Erbworbene Herzfehler und Transplantation*, medplan Verlag München, 1. Auflage: 23
61. Koenig W: C-Reactive Protein and Cardiovascular Risk: Has the Time Come for Screening the General Population? *Clin Chem* (2001), 47 (1): 9-10
62. Köhler E: *Ein- und zweidimensionale Echokardiographie mit Dopplertechnik: Untersuchung, Befundung, Interpretation*. 6. Auflage. Enke-Verlag, Stuttgart (1992)
63. Koj A: Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochim Biophys Acta* (1996), 1317: 84-94
64. Kukielka GL, Smith CW, Manning AM, Youker KA, Michael LH, Entman ML: Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium: potential role in postreperfusion inflammatory injury. *Circulation* (1995), 92: 1866-1875

65. Lange LG, Schreiner GF: Immune mechanisms of cardiac disease. *N Engl J Med* (1994), 330(16): 1129-1135
66. Larsen R: Extrakorporale Zirkulation. In: Larsen R (Hrsg.), *Anästhesie*; 6. Auflage; Urban & Schwarzenberg Verlag; München, Wien, Baltimore (1999) 1156-1165
67. Le J, Vilcek J: Interleukin 6: A Multifunctional Cytokine regulating Immune Reactions and the Acute Phase Protein Response. *Lab Invest* (1989), 61 (6): 588-602
68. Liebold A, Langhammer T, Brunger F, Birnbaum DE: Cardiac interleukin-6 release and myocardial recovery after aortic crossclamping. Crystalloidversus blood cardioplegia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* (1999), 40(5): 333-336
69. Lindal S, Gunnes S, Lund I, Straume BK, Jørgensen L, Sørliie D: Myocardial and microvascular injury following coronary surgery and its attenuation by mode of reperfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* (1995), 9: 83-89
70. Loick HM, Kehl G, Schmidt C: Transösophageale Echokardiographie (TEE) in der Anästhesie und Intensivmedizin – Grundlagen und Indikationen. *Anesthäsologie & Intensivmedizin* (1998), 6 (39): 288-298
71. Loick HM, Poelaert J, Van Aken H: TEE in Anästhesie und Intensivmedizin. Der diagnostische Stellenwert der transösophagealen Echokardiographie. *Anaesthesist* (1997), 46:504-514
72. Malle E, Steinmetz A, Raynes JG: Serum amyloid A (SAA): an acute phase protein and apolipoprotein. *Atherosclerosis* (1993), 102: 131-146
73. Martich GD, Boujoukos AJ, Suffredini AF: Response of Man to Endotoxin. *Immunobiol* (1993), 187: 403-416
74. Menasche P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G, et al: A potential mechanism of vasodilatation after warm heart surgery: the temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1994), 107: 293-299

75. Menasché P: The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function. *Curr Opin Cardiol* (1995), 10: 597-604
76. Miller BE, Levy JH: The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* (1997), 11 (3): 355-366
77. Mishra M, Chauhan R, Sharma KK, Dhar A, Bhise M, Dhole S, Omar A, Kasliwal RR, Trehan N: Real-time intraoperative transesophageal echocardiography – how useful? Experience of 5016 cases. *J Cardiothorac Vasc Anesth* (1998), 12(6):625-632
78. Moat NE, Shore DF, Evans TW: Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: The role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothor Surg* (1993), 7: 563-573
79. Mocek FW, Edwards M, Austin E: Interleukin-6 and low cardiac output syndrome following pediatric cardiac surgery (abstract). *Circulation* (1994), 90 (pt 2): I-1361
80. Nakayama T, Sonoda S, Urano T, Yamada T, Okada M: Monitoring both Serum Amyloid A and C-Reactive Protein as Inflammatory Markers in Infectious Diseases. *Clin Chem* (1993), 39 (2): 293-297
81. Neuhof H, Soeparwata R, Neuhof C, Scheid HH: Zur pathophysiologischen Rolle von Zytokinen beim kardiopulmonalen Bypass. *Infusionsther Transfusionsmed* (1996), Suppl. 4: 22-28
82. Newman MF: Troponin I in cardiac surgery: Marking the future. *Am Heart J* (2001),
83. Nilsson L, Kulander L, Nyström SO, et al: Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1990), 100: 777-780
84. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL: Cytokine signaling: regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* (2000), 28 (4) Suppl: N3-N12

85. Ohri SK, Becket J, Brannan J, Keogh BE, Taylor KM, : Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood flow, oxygen utilization and intramucosal pH. *Ann Thorac Surg* (1994), 57: 1193-1199
86. Paparella D, Yau TM, Young E: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* (2002), 21:232-244
87. Paulus WJ: Cytokines and heart failure. *Heart Fail Monit* (2000), 1 (2): 50-56
88. Plunkett JJ, Reeves JD, Ngo L, Bellows W, Shafer SL, Roach G, Bowse J, Leung JM, Herskowitz A, Mangano DT: Inflammatory Cascade: A Final Common Pathway for Perioperative Injury? *Anesthesiology* (1996), 85: 957-960
89. Poortmans G, Schüpfer G, Roosens C, Poelaert J: Transoesophageale Echokardiographie zur Evaluation der linksventrikulären Funktion. *Intensivmed* (2001), 38: 99-110
90. Preiser JC, Schmartz D, Van der Linden P, et al: Interleukin-6 administration has no acute hemodynamic or hematologic effect in the dog. *Cytokine* (1991), 3: 1-4
91. Prodzinsky R, Müller-Werdean U, Pilz G, Witthaut R, Stabenow I, Werdan K, Zerkowski HR: Systemische Entzündungsreaktionen extrakorporaler Therapieverfahren (II): Der kardiopulmonale Bypass. *Wien Klein Wochenschr* (1997), 109 (10): 346-353
92. Raymond RJ, Dehmer GJ, Theoharides TC, Deliargyris EN: Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* (2001), 141: 435-438
93. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, et al: Intestinal permeability, gastric intramucosal pH and systemich endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* (1996), 275: 1007-1012
94. Rinder CS, Bohnert J, Rinder HM, et al: Platelet activation and aggregation during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* (1991), 75: 388-393

95. Ritchie DG, Fuller GM: Hepatocyte-stimulating factor: a monocyte-derived acute-phase regulatory protein. *Ann NY Acad Sci* (1983), 408: 490-502
96. Roche Lexikon Medizin; 4. Auflage; Urban & Fischer Verlag; München (1999), Herz-Lungen-Maschine, 736
97. Rothenburger M, Soeparwata R, Deng MC, Schmid C, Berendes E, Tjan TD, Wilhelm MJ, Erren M, Bocker D, Scheld HH: Prediction of clinical outcome after cardiac surgery: the role of cytokines, endotoxin and anti-endotoxin core antibodies, *Shock* (2001), 16 Suppl 1: 44-50
98. Royston D: The Inflammatory Response and Extracorporeal Circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* (1997), 11 (3): 341-354
99. Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M, Greemberg L, Pekar A, Appelbaum A, Gurman GM, Shapira Y, Duvdenani A: Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* (1998), 87(2):266-271
100. Sakka SG: Monitoring - Globale Hämodynamik. *J Anästhesi Intensivbehandlung* (2001); 2: 28-29
101. Salo M: Cytokines and attenuation of responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* (1996), 40: 141-142
102. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, Yamada T, Taniguchi R, Sasayama S, Matsumori A: Serial Circulating Concentrations of C-Reactive Protein, Interleukin(IL)-4 and IL-6 in Patients with Acute Left Heart Decompensation. *Clin Cardiol* (1999), 22: 811-813
103. Sawa Y, Ichikawa H, Kagisaki K, Ohata T, Matsuda H: Interleukin-6 Derived from Hypoxic Myocytes Promotes Neutrophil-Mediated Reperfusion Injury in Myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1998), 116: 511-517
104. Schindler R, Mancilla J, Endres S, et al: Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1 and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* (1990), 75: 40-47

105. Schulte HD, Güttler J: Grundlagen und Durchführung der extrakorporalen Zirkulation beim Erwachsenen – Das Düsseldorfer Verfahren. In: Preuß CB, Schulte HD (Hrsg.): Extrakorporale Zirkulation Heute; Steinkopff-Verlag, Darmstadt (1991)
106. Siglow V, Schofer J, Mathey D: Transösophageale Echokardiographie: Indikationen, Untersuchungstechnik, Befundinterpretation. Thieme-Verlag; Stuttgart, New York (1993)
107. Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, et al: The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* (1995), 108:718-724
108. Singer D, Hellige G : Vorbereitung und Steuerung der extrakorporalen Zirkulation aus physiologischer Sicht. In: Preuß CB, Schulte HD (Hrsg.): Extrakorporale Zirkulation Heute; Steinkopff-Verlag, Darmstadt (1991)
109. Snick J Van: Interleukin-6: An Overview. *Annu Rev Immunol* (1990),8:253-278
110. Stein B, Frank P, Schmitz W, Scholz H, Thoenes M: Endotoxin and cytokines induce direct cardiodepressive effects in mammalian cardiomyocytes via induction of nitric oxide synthase. *J Mol Cell Cardiol* (1996), 28:1631-1639
111. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JS, Weiler JM: Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1993), 106: 1008-1016
112. Swaanenburg JCJM, Loeff BG, Volmer M, Boonstra PW, Grandjean JG, Mariani MA, Epema AH: Creatine Kinase MB, Troponin I and Troponin T Release Patterns after Coronary Artery Bypass Grafting with or without Cardiopulmonary Bypass and after Aortic and Mitral Valve Surgery. *Clin Chem* (2001), 47 (3): 584-587
113. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL: Proinflammatory Cytokine Levels in Patients With Depressed Left Ventricular Ejection Fraction: A Report From the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* (1996), 27: 1201-1206

114. Ulich TR, Guo KZ, Remick D, del Castillo J, Yin SM: Endotoxin induced cytokine gene expression in vivo. III. IL-6 mRNA and serum protein expression and the in vivo hematologic effects of IL-6. *J Immunol* (1991), 146:2316-2323
115. Van Damme J, Opdenakker G, Simpson RJ, Rubira MR, Cayphas S, Vink A, Billiau A, Van Snick J: Identification of the human 26-kDa protein, interferon beta2 (IFN beta2) as a B cell hybridoma/plasmocytoma growth factor induced by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Exp Med* (1987), 165: 914-919
116. van Deventer SJ, Bueller HR, ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A: Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic and complement pathways. *Blood* (1990), 76: 2520-2526
117. Vincent JL: The role of C-reactive protein. *J Anästhesi Intensivbehandlung* (2001); 2: 43-44
118. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, et al: Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1996), 112: 806-811
119. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Cytokine responses to Cardiopulmonary Bypass: Lessons Learned from Cardiac Transplantation. *Ann Thorac Surg* (1997), 63: 269-276
120. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Mechanisms Involved and Possible Therapeutic Strategies. *Chest* (1997), 112: 676-692
121. Wan S, Marchant A, DeSmet JM, et al: Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1996), 111: 469-477
122. Weissenbach J, Chernajovsky Y, Zeevi M, Shulman L, Soreq H, Nir U, Wallach D, Perricaudet M, Tiollais P, Revel M: Two interferon mRNAs in human fibroblasts: In vitro translation and Escherichia coli cloning studies. *Proc Natl Acad Sci USA* (1980), 77: 7152-7156

123. Weissenbach M, Clahsen T, Weber C, Spitzer D, Wirth D, Vestweber D, Heinrich PC, Schaper F: Interleukin-6 is a direct mediator of T cell migration. *Eur J Immunol* (2004), 34(10): 2895-2906
124. Werdan K: Zytokine und Herzkrankheiten; Versuch einer Standortbestimmung. *Med Klin* (1997), 92 (7): 432-438
125. Westaby S: Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction induced by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med* (1987), 13: 89-95
126. Wong GG, Clark SC: Multiple actions of interleukin 6 within a cytokine network. *Immunol Today* (1988), 9 (5): 137-139
127. Xing Z, Gauldie J, Cox G, et al: IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* (1998), 101: 311-320
128. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hähnel C, Meisner H, Becker BF: Acute cardiac inflammatory responses to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* (1999), 41: 722-730

6 Anhang

6.1 Tabellen

Tabelle 6-1: Statistische Häufigkeiten der jeweiligen Interleukin-6-Konzentration zu den einzelnen Messzeitpunkten (1.0-2.6) in Gruppe A

(MZP=Messzeitpunkt; N=Anzahl der erfassten Patienten; alle Werte in pg/ml)

	MZP 1.0	MZP 1.9	MZP 2.1	MZP 2.2	MZP 2.3	MZP 2.4	MZP 2.5	MZP 2.6
Mittelwert	30,32	62,84	495,40	465,14	405,78	335,25	175,52	88,57
Median	6,00	33,01	415,13	427,50	351,95	219,00	136,00	80,12
Standard- abweichung	81,81	65,07	298,70	296,31	248,03	265,61	123,21	55,27
Spannweite	334,40	236,82	1261,10	1265,50	1092,50	951,85	422,54	130,94
Minimum	0,00	1,00	53,40	60,00	27,00	18,00	66,00	36,00
Maximum	334,40	237,82	1314,50	1325,50	1119,50	969,85	488,54	166,94
25.Quartil	0,00	18,00	242,00	246,50	247,30	162,25	99,00	39,00
50. Quartil	6,00	33,01	415,13	427,50	351,95	219,00	136,00	80,12
75.Quartil	10,00	91,13	684,00	531,50	499,00	561,72	178,00	161,70
N	32	32	31	30	31	28	19	7

Tabelle 6-2: Statistische Häufigkeiten der jeweiligen Interleukin-6-Konzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten (1.0-2.6) in Gruppe B

(MZP=Messzeitpunkt; N=Anzahl der erfassten Patienten; alle Werte in pg/ml)

	MZP 1.0	MZP 1.9	MZP 2.1	MZP 2.2	MZP 2.3	MZP 2.4	MZP 2.5	MZP 2.6
Mittelwert	9,33	69,17	571,11	555,52	434,19	394,06	243,97	143,09
Median	7,00	43,00	422,00	485,50	347,06	270,50	198,87	118,50
Standardabweichung	9,45	66,94	357,54	289,09	289,31	293,14	225,87	87,33
Spannweite	30,00	244,00	1097,70	912,00	1060,89	969,00	842,27	233,03
Minimum	0,00	16,00	153,30	165,00	83,11	111,00	67,73	37,97
Maximum	30,00	260,00	1251,00	1077,00	1144,00	1080,00	910,00	271,00
25. Quartil	1,05	28,00	268,50	290,00	213,99	158,00	114,69	62,98
50. Quartil	7,00	43,00	422,00	485,00	347,06	270,50	198,87	118,50
75. Quartil	14,00	75,50	931,23	762,00	548,09	674,45	276,71	240,36
N	23	25	25	24	24	24	12	7

Tabelle 6-3: Statistische Häufigkeiten der jeweiligen Interleukin-6-Konzentration zu den einzelnen Messzeitpunkten (1.0-2.6) bei den Überlebenden

(MZP=Messzeitpunkt; N=Anzahl der erfassten Patienten; alle Werte in pg/ml)

	MZP 1.0	MZP 1.9	MZP 2.1	MZP 2.2	MZP 2.3	MZP 2.4	MZP 2.5	MZP 2.6
Mittelwert	23,11	60,10	502,48	480,54	404,24	349,37	175,77	99,52
Median	6,02	36,01	400,32	460,00	343,56	230,00	133,58	71,55
Standardabweichung	67,41	61,65	320,01	279,28	256,68	273,72	172,88	77,54
Spannweite	334,40	247,00	1261,10	1265,50	1092,50	1062,00	844,00	235,00
Minimum	0,00	1,00	53,40	60,00	27,00	18,00	66,00	36,00
Maximum	334,4	248,00	1314,50	1325,50	1119,50	1080,00	910,00	271,00
25. Quartil	0,25	20,25	262,00	269,50	230,65	160,00	97,50	38,74
50. Quartil	6,02	36,01	400,32	460,00	343,56	230,00	133,58	71,55
75. Quartil	10,00	75,50	702,00	602,00	467,50	563,63	174,39	165,49
N	48	48	47	45	46	43	24	10

Tabelle 6-4: Statistische Häufigkeiten der jeweiligen Interleukin-6-Konzentration zu den einzelnen Messzeitpunkten (1.0-2.6) bei den Verstorbenen

(MZP=Messzeitpunkt; N=Anzahl der erfassten Patienten; alle Werte in pg/ml)

	MZP 1.0	MZP 1.9	MZP 2.1	MZP 2.2	MZP 2.3	MZP 2.4	MZP 2.5	MZP 2.6
Mittelwert	10,84	95,03	668,72	629,14	489,44	424,64	292,00	156,60
Median	6,00	68,59	755,61	461,00	412,44	276,00	283,95	140,10
Standardabweichung	11,92	80,22	336,26	349,99	308,65	303,54	133,07	60,75
Spannweite	28,67	243,00	873,00	886,51	958,12	768,09	372,76	134,54
Minimum	0,00	17,00	213,00	190,49	185,88	153,00	115,78	105,82
Maximum	28,67	260,00	1086,00	1077,00	1144,00	921,09	488,54	240,36
25. Quartil	1,05	35,86	303,95	336,00	235,38	198,35	183,24	108,99
50. Quartil	6,00	68,59	755,61	461,00	412,44	276,00	383,95	140,10
75. Quartil	27,00	156,50	1003,18	1024,45	686,28	745,50	421,00	220,70
N	7	9	9	9	9	9	7	4

6.2 Studienprotokoll

STUDIENPROTOKOLL

Anästhesie

Datum:..... Nr.:..... Dauer X-Clamp:.....(min) Dauer HLM:.....(min)

Pat. Initialen:..... männlich 0 weiblich 0 Alter:..... Gewicht:.....(kg) Größe:.....(cm)

Körperoberfläche (m²)¹:.....

Diagnose: EF:

Vorerkrankungen: 1..... Medikamente: 1..... Durchgeführte OP:.....
2..... 2..... Anästhesiebeginn:.....
3..... 3..... Beginn EKZ:.....
4..... 4..... Ende EKZ:.....

Gabe von _____ µg/kg/min Adrenalin, Dopamin, Dobutamin, Anästhesieform: ITN 0 ITN/PDA 0

¹ Nach der Formel von DuBois und DuBois (Arch Int Med 17: 863, 1916): BSA = log Gewicht (kg) x 0,452 + log Körperhöhe (cm)^{0,725} + 1,8564.

Medikament	Versuchs-Nr.:			Datum:			
	Baséline	5'EKZ	10'EKZ	20'-EKZ	Erwärmung	Reperfusion	20' post-EKZ
Messzeitpunkt:							
HZV (L/min)							
SV (ml)							
POP (mmHg)							
PVR ($\text{dyn} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5}$)							
PAP (mmHg)							
SAP (mmHg)							
ZVD (mmHg)							
SVR ($\text{dyn} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5}$)							
Temperatur C^0							
HB (g/dl)							
HKT (%)							
Leukozyten (pro μl)							
Laktat (mmol/ml)							
CaO ₂ (ml/100ml)							
CvO ₂ (ml/100ml)							
C(a-v)O ₂ (ml/100ml)							

STUDIENPROTOKOLL

ICU

Datum:..... Nr.:..... Dauer X-Clamp:.....(min) Dauer HLM:.....(min)

Pat. Initialen:..... männlich 0 weiblich 0 Alter:..... Gewicht:.....(kg) Größe:.....(cm)

Körperoberfläche (m^2):.....

Operation:.....

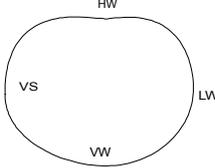
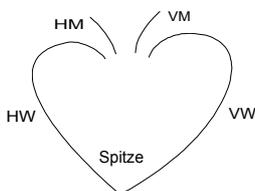
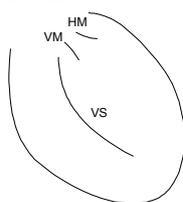
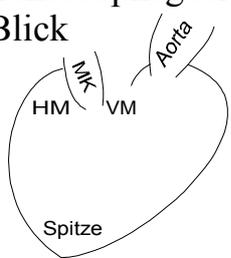
Vorerkrankungen: 1..... Medikamente: 1..... Aufnahme ICU:.....
2..... 2..... Extubation:.....
3..... 3..... Verlegung (Zeit):.....

Verlegung (Ort):.....

Gabe von _____ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Adrenalin, Dopamin, Dobutamin, Anästhesieform: ITN 0 ITN/PDA 0

² Nach der Formel von DuBois und DuBois (Arch Int Med 17: 863, 1916): $BSA = \log \text{Gewicht (kg)} \times 0,452 + \log \text{Körperhöhe (cm)}^9 \times 0,725 + 1,8564$.

Medikament	Versuchs-Nr.:		Datum:					
	Aufnahme		6 h ICU	8 h ICU	12 h ICU	24h ICU	48 h ICU	72 h ICU
Messzeitpunkt:								
HZV (L/min)								
SV (ml)								
POP (mmHg)								
PVR ($\text{dyn} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5}$)								
PAP (mmHg)								
SAP (mmHg)								
ZVD (mmHg)								
SVR ($\text{dyn} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5}$)								
Temperatur C ⁰								
HB (g/dl)								
HKT (%)								
Leukozyten(pro μl)								
Laktat g(mmol/ml)								
CaO ₂ (ml/100ml)								
CvO ₂ (ml/100ml)								
C(a-v)O ₂ (ml/100ml)								

Herzblickrichtung/ Ebene	HW	LW	VW	VS	Spitze	Bemerkung
I. Transgastrischer Kurzachsenblick 						
II. Transgastrischer Längsachsenblick 						
III. Transösophagealer KA-Blick 						
IV. Transösophagealer LA-Blick 						
Gesamt						

HW=Hinterwand; LW=Lateralwand; VW=Vorderwand;
 VS=Ventrikelseptum; Spitze=Herzspitze; MK=Mitralklappe;
 VM=vordere Mitralklappe; HM=hintere Mitralklappe

TEE-Scoring: 0=normal 1=geringe Hypokinesie
 2=schwere Hypokinesie 3=Akinesie
 4=Dyskinesie ()=schwer beurteilbar

MAX

VTI

E-Welle (cm/s)_____

E-Welle (cm/s)_____

A-Welle (cm/s)_____

A-Welle (cm/s)_____

INNEN

EDA (cm²)_____ESA (cm²)_____

RR:

AUSSEN

TEDA (cm²)_____TESA (cm²)_____

Dezelerationszeit:

isovolumetrische
Relaxationszeit:

FS (M-Mode, ant.-post.)_____

EF (%)_____

LVESWS (1,35*sBP*ESA/ESTA-ESA)_____

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Der Einfluß von Anästhesieverfahren und Katecholamintherapie auf systemische Inflammation und Morbidität nach extrakorporaler Zirkulation

Liebe Patientin, lieber Patient!

Sie unterziehen sich in den nächsten Tagen einer Herzoperation (.....) und werden im Anschluß an diese Operation auf der Intensivtherapiestation betreut. Deshalb möchten wir Sie bitten an der unten näher erklärten Studie teilzunehmen.

Information

Während Ihrer Operation wird die Funktion Ihres Herzens vorübergehend stillgelegt. Nach Beendigung dieser Phase nimmt Ihr Herz seine Funktion spontan oder mit vorübergehender Unterstützung von Medikamenten. Die Operation muß in einer Vollnarkose durchgeführt werden. Zusätzlich kann es sinnvoll sein, daß eine Schmerzausschaltung im Operationsgebiet mit einer sogenannten rückenmarksnahen Betäubung durchgeführt wird.

Während des oben beschriebenen „Herzstillstandes“ reagiert der Körper eines Menschen mit einer vorübergehenden und in der Regel harmlosen Entzündungsreaktion. Diese Entzündungsreaktion drückt sich in der Produktion unterschiedlicher Eiweiße aus, die im Blut gemessen werden können. Um nun Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob die von uns benutzten Medikamente oder das gewählte Narkoseverfahren einen positiven Einfluß auf diese Entzündungsreaktion haben, möchten wir diese Faktoren in Ihrem Blut messen. Weiterhin soll untersucht werden, welchen Zeitablauf diese vom Körper gebildeten Substanzen haben und wie sie den Verlauf der Erkrankung beeinflussen. Dazu ist es nötig, daß wir Ihnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, während und bis zum dritten Tag nach der Operation geringe Mengen Blut (ca. 25 ml) abnehmen. Nach unserer Einschätzung ist das für Sie durch diese Studie entstehende Risiko sehr klein und die von uns benötigten Blutmengen führen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit zu keiner Transfusion von fremdem Blut.

Die bei Ihnen erhobenen Daten unterliegen den Datenschutzbestimmungen und die ärztliche Schweigepflicht wird gewahrt. Ferner werden weder Ablauf noch Art ihrer Behandlung durch unsere Untersuchung beeinflusst. Wir versichern Ihnen, daß Ihnen keinerlei Nachteile entstehen, falls Sie die Untersuchung ablehnen. Weiter können Sie falls Sie zugestimmt und unterschrieben haben, zu jedem Zeitpunkt Ihre Einverständniserklärung ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich bin von Frau/Herrn Dr. med. ausführlich über den Ablauf der Untersuchung und über mögliche Risiken aufgeklärt worden und erkläre mich einverstanden an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Münster, den _____

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des Arztes

6.3 Lebenslauf

6.4 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Elmar Berendes und Herrn Professor Dr. med. Hugo van Aken für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung der Arbeit.

Für die begleitende Betreuung und Beratung bedanke ich mich bei Dr. med. Carsten Raufhake und Frau Dr. med. Maike Große-Hartlage.

Ferner danke ich Dr. med. Michael Erren und Frau Renate Kwiotek für die Hilfe bei den labortechnischen Untersuchungen.

Ein herzliches Dankeschön gilt den Schwestern, Pflegern und Ärzten der Herz-Thorax-Chirurgie, der Aufwachstation und der peripheren Intensivstationen in der Universitätsklinik Münster. Sie haben die zahlreichen Untersuchungen für diese Studie während des Routinebetriebs der Klinik ermöglicht.

Ein besonderer Dank gebührt Bernadette Lendermann für die hervorragende Zusammenarbeit.