

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

Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) Plasmakonzentration und
systolische und diastolische linksventrikuläre Herzfunktion nach aorto-coronar-venöser
Bypassoperation (ACVB) unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM)

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der medizinischen Fakultät
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von Bernadette Annegret Lendermann, geb. Hummelt
aus Münster

2003

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Berendes

2. Berichterstatter: Prof. Dr. C. Schmid

Tag der mündlichen Prüfung: 03.11.2003

In Liebe meinem Mann Urs gewidmet

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Direktor: Univ.-Professor Dr. med. Hugo Van Aken**

ZUSAMMENFASSUNG

Bernadette Annegret Lendermann

TUMOR-NEKROSE-FAKTOR-ALPHA (TNF- α) PLASMAKONZENTRATION UND SYSTOLISCHE UND DIASTOLISCHE LINKSVENTRIKULÄRE HERZFUNKTION NACH AORTO-CORONAR-VENÖSER BYPASSOPERATION (ACVB) UNTER EINSATZ EINER HERZ-LUNGEN-MASCHINE (HLM)

Zu untersuchen war, ob eine Assoziation zwischen den Konzentrationen des proinflammatorischen Zytokins TNF- α und der globalen sowie regionalen sys- und diastolischen linksventrikulären Funktion besteht. Weiter wurde untersucht, ob eine bereits präoperativ bestehende linksventrikuläre Dysfunktion mit erhöhten Serumspiegeln von TNF- α einhergeht. Abschließend wurde das Zytokinprofil der Verstorbenen im gesamten Untersuchungszeitraum mit der Gruppe der Überlebenden verglichen.

Untersucht wurden 57 Patienten, die sich einer elektiven koronaren Bypassoperation unterzogen haben. Die Patienten in der Gruppe A (n=32) wiesen eine gute präoperative linksventrikuläre Funktion mit einer Ejektionsfraktion (EF) von >50% auf, die EF der Patienten in der Gruppe B (n=25) lag bei <50%. Prä-, intra- und postoperativ wurden zu definierten Messzeitpunkten die einzelnen linksventrikulären Parameter bestimmt. Das intraoperative Monitoring der Herzfunktion erfolgte mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE), die eine instantane Beurteilung der Herzfunktion erlaubte.

Die Untersuchungen ergaben einen signifikant monophasischen Anstieg der TNF- α -Konzentration nach Abgang von der HLM in beiden Gruppen.

Dass TNF- α zur kardialen Pumpfunktionsstörung beitragen kann, konnte anhand der systolischen Herzfunktion gezeigt werden. Korrespondierend zu den erhöhten TNF- α -Konzentrationen fand sich eine deutliche Abnahme des fractional shortening. Die anderen linksventrikulären Funktionsparameter zeigten keine Korrelation zu den TNF- α Konzentrationen. Auffallend war aber, dass in der Gruppe mit der präoperativ bestehenden linksventrikulären Dysfunktion die TNF- α Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher waren.

Die TNF- α -Konzentrationen der verstorbenen Patienten unterschieden sich nicht von denen der überlebenden. Es war kein Zusammenhang zwischen erhöhten TNF- α -Konzentrationen und eingeschränkter Herzfunktion sowie erhöhter Mortalität nachweisbar. Die Frage der Kausalität, ob nämlich Zytokine Ursache, Folge oder lediglich Indikatoren der kardialen Pathologie sind, bedarf weiterer Untersuchungen.

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	4
1.1 Die Extrakorporale Zirkulation (EKZ)	4
1.1.1 Das Prinzip der EKZ	4
1.1.2 Aufbau und Funktion der Herz-Lungen-Maschine	4
1.1.3 Pathophysiologie der EKZ	6
1.1.4 Systemische Inflammation nach EKZ	7
1.1.4.1 Das systemische Entzündungsreaktionssyndrom der Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass	7
1.1.4.2 Reperfusion und Ischämie	8
1.2 Hämodynamik	10
1.3 Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-α)	11
1.3.1 Hintergrund und allgemeine Funktion	11
1.3.2 TNF- α und EKZ	13
1.3.3 TNF- α und Herzfunktion	14
1.4 Transösophageale Echokardiographie (TEE)	17
1.4.1 Hintergrund und Bedeutung der TEE	17
1.4.2 Grundlagen	18
1.4.3 Indikationen und Kontraindikationen	19
1.4.4 Grenzen der TEE	20
1.4.5 TEE und Herzfunktion	21
1.1.1.1 Aufgabe und Mechanik des Herzens	21
1.4.5.1 Die Durchblutung der Koronararterien	22
1.4.5.2 TEE zur Evaluation der linksventrikulären Funktion	24
1.5 Problemstellung	25
2 MATERIAL UND METHODE	27
2.1 Studiendesign	27
2.2 Studienablauf	28
2.2.1 Prämedikation und Narkoseeinleitung	28
2.2.2 Anästhesie	28
2.2.3 Kardiopulmonaler Bypass	30
2.2.4 Intensivtherapiestation	31
2.3 Messzeitpunkte	33
2.4 Bestimmung des Laborparameters TNF-α	34
2.4.1 Asservierung der Proben	34
2.4.2 Methode	34
2.4.3 Messung	35
2.4.4 Auswertung und Leistungsmerkmale der Bestimmung	36

2.5 Transösophageale Echokardiographie (TEE)	37
2.5.1 Methode und Durchführung.....	37
2.5.2 Beurteilung.....	39
2.5.2.1 Systolische linksventrikuläre Herzfunktion.....	39
2.5.2.1.1 Regionale systolische linksventrikuläre Herzfunktion	39
2.5.2.1.2 Globale systolische linksventrikuläre Herzfunktion.....	40
2.5.2.2 Diastolische linksventrikuläre Herzfunktion	42
2.6 Datenerfassung	44
2.7 Statistik	45
2.7.1 Deskriptive Statistik.....	45
2.7.2 Analytische Statistik	45
3 ERGEBNISSE	46
3.1 Deskriptive Untersuchungen	46
3.1.1 Demographische Daten und Eigenschaften der Patientengruppen	46
3.1.2 TNF- α -Konzentrationen.....	48
3.1.2.1 Graphische Darstellung als Boxplot	48
3.1.2.1.1 Gruppe A und Gruppe B im Vergleich	50
3.1.2.1.2 Überlebende und Verstorbene im Vergleich	53
3.1.2.2 Graphische Darstellung der Mittelwerte im Zeitverlauf.....	56
3.1.2.2.1 Zeitverlauf in den Gruppen A und B	56
3.1.2.2.2 Zeitverlauf bei den Überlebenden und Verstorbenen	58
3.1.3 Linksventrikuläre Herzfunktion.....	60
3.1.3.1 Systolische Herzfunktion.....	60
3.1.3.1.1 Globale systolische Herzfunktion.....	60
3.1.3.1.1.1 Fractional Shortening.....	60
3.1.3.1.1.2 Ejektionsfraktion.....	61
3.1.3.1.1.3 Linksventrikuläre endsystolische Wandspannung.....	62
3.1.3.1.2 Regionale systolische Herzfunktion	63
3.1.3.1.2.1 Hinterwand.....	63
3.1.3.1.2.2 Lateralwand	64
3.1.3.1.2.3 Vorderwand	65
3.1.3.1.2.4 Ventrikelseptum.....	66
3.1.3.1.2.5 Herzspitze	67
3.1.3.2 Diastolische Herzfunktion	68
3.1.3.2.1 Dezelerationszeit.....	68
3.1.3.2.2 Relaxationszeit.....	69
3.1.3.2.3 E-Welle	70
3.1.3.2.4 A-Welle.....	71
3.1.3.2.5 E/A-Ratio	72
3.2 Analytische Untersuchungen	73
3.2.1 Demographische Daten und Eigenschaften der Patientengruppen	73
3.2.2 TNF- α	73
3.2.2.1 Vergleich zwischen den Gruppen A und B	73

3.2.2.2	Vergleich zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen	73
3.2.3	Transösophageale Echokardiographie: Vergleich zwischen den Gruppen A und B	74
3.2.4	Korrelationsprüfung	75
3.2.4.1	TNF- α und linksventrikuläre Herzfunktion in den Gruppen A und B....	75
3.2.4.2	TNF- α und Herzfunktion bei den Überlebenden und Verstorbenen.....	76
4	DISKUSSION	77
4.1	Freisetzung von TNF- α nach Anwendung der EKZ.....	77
4.2	Linksventrikuläre Herzfunktion und TNF- α -Konzentration.....	80
4.3	Auswirkungen von TNF- α auf die Mortalität	88
4.4	Therapeutische Perspektiven.....	90
4.5	Zusammenfassung	93
5	LITERATURVERZEICHNIS	95
6	LEBENS LAUF	116
7	DANKSAGUNG.....	117
8	ANHANG.....	I
8.1	Tabellen.....	I
8.1.1	Häufigkeitsverteilung des TNF- α zu den Messzeitpunkten.....	I
8.1.2	Häufigkeitsverteilung der Parameter der Herzfunktion prä- und postoperativ	V
8.1.2.1	Globale systolische linksventrikuläre Herzfunktion.....	V
8.1.2.2	Regionale systolische linksventrikuläre Herzfunktion	VI
8.1.2.3	Diastolische linksventrikuläre Herzfunktion	IX
8.2	Einverständniserklärung.....	XII
8.3	Studienprotokoll.....	XIII

1 Einleitung

1.1 Die Extrakorporale Zirkulation (EKZ)

1.1.1 Das Prinzip der EKZ

Zahlreiche operative Eingriffe am Herzen wie zum Beispiel ein aorto-coronarer Venenbypass (ACVB) oder Herzklappenersatz werden in der Regel am nicht schlagenden Herzen durchgeführt. Dabei werden Herz und Lunge zeitlich befristet aus dem normalen Kreislauf ausgeschaltet. Pumpfunktion des Herzens und Gasaustauschfunktion der Lunge müssen so durch ein extrakorporales System, die Herz-Lungen-Maschine, übernommen werden [140].

1.1.2 Aufbau und Funktion der Herz-Lungen-Maschine

Seit 1953 sind Operationen am stillgelegten Herzen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine möglich. Sie ersetzt für diesen Zeitraum die Funktionen des Herzens als zentralen Antrieb für den großen Kreislauf und übernimmt die Aufgaben der Lunge, indem das Blut einerseits oxygeniert, andererseits vom Kohlendioxid befreit wird [125].

Während der EKZ fließt das gesamte venöse Blut über Kanülen, die in der oberen und unteren Hohlvene platziert sind, über eine Schwerkraftdrainage in die künstliche Lunge (Oxygenator). Während der Passage des Oxygenators erfolgt die Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff unter gleichzeitiger Elimination von Kohlendioxid. Eine weitere Funktion dieses Bauteils ist der Wärmeaustausch, das heißt Abkühlung oder Aufwärmung des Perfusates. Rollerpumpen pumpen das sauerstoffangereicherte Blut zurück in die Aorta ascendens. Gegenwärtig werden vor allem Pumpen eingesetzt, die einen kontinuierlichen, nicht-pulsatilen Blutfluss erzeugen. Somit ist der extrakorporale Kreislauf geschlossen [140].

Je nach Aufbau der Oberfläche unterscheidet man drei verschiedene Oxygenatortypen:

1. Bubble-Oxygenator: Dispersion von Gas in Blut,
2. Scheiben-Oxygenator: Dispersion von Blut in Gas (wird heute nicht mehr verwendet),
3. Membran-Oxygenator: semipermeable Membran zwischen Blut und Gas.

Der Gasaustausch im Membranoxygenator erfolgt durch Diffusion über eine semipermeable Membran, die Gas- und Blutphase trennt. Das Bluttrauma ist gering, so dass sich dieser Oxygenatortyp besonders für langandauernde Eingriffe eignet [90].

In der Bypass-Phase ist der Perfusionsdruck in den Organen relativ niedrig. Um Schäden vorzubeugen, die durch mangelnde Sauerstoffversorgung und mangelhaften Abtransport von Stoffwechselprodukten entstehen, kann man die Körperkerntemperatur herabsetzen (Perfusionshypothermie). Die Hypothermie erhöht die Ischämietoleranz der Organe und senkt den Stoffwechselumsatz. Je nach chirurgischem Eingriff und voraussichtlicher Dauer, kann die Operation in Normothermie, moderater Hypothermie (28°C-32°C) oder in tiefer Hypothermie (18°C-20°C) erfolgen [90].

Während der EKZ wird meistens eine Hämodilutionsperfusion durchgeführt. Hiermit ist eine Verminderung der Viskosität verbunden, welche den Strömungswiderstand des Kreislaufs herabsetzt und die Mikrozirkulation verbessert. Dies ist besonders unter Hypothermiebedingungen wichtig, weil die Abkühlung des Blutes die Viskosität steigert.

Nach Abklemmen der Aorta ist das Myokard in besonderem Maße gefährdet. Myokardhypoxie und Myokardischämie können zu strukturellen Schäden führen.

Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten der Myokardprotektion:

1. Pharmakologisch induzierter Herzstillstand (Kardioplegie) mit kalium-, beziehungsweise kalium- und natriumhaltigen Lösungen,
2. Myokardhypothermie (Abkühlung des Koronarperfusates, Übergießen des Herzens mit kalter Elektrolytlösung).

Durch beide Verfahren wird die Ischämietoleranz erheblich gesteigert.

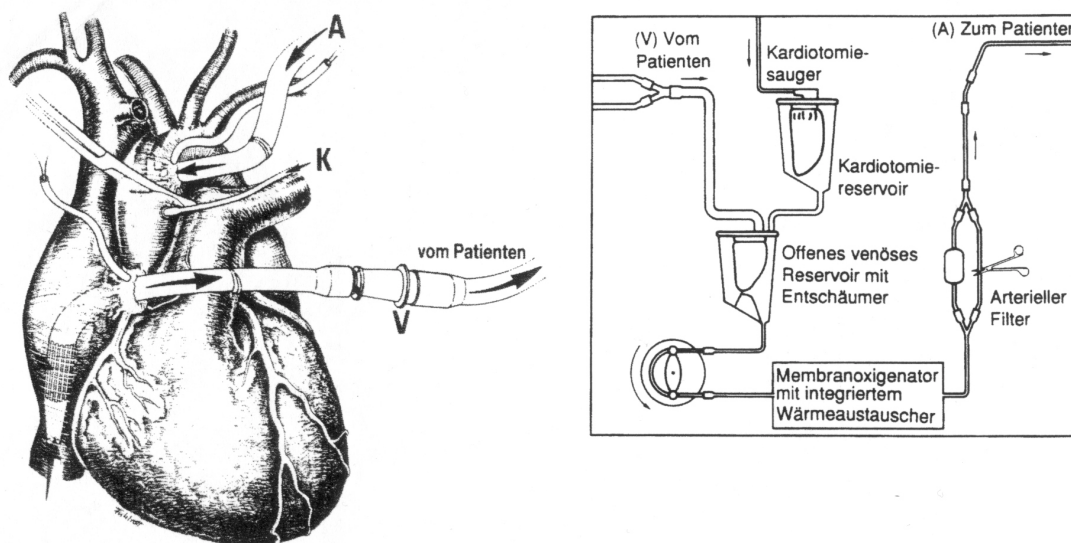


Abb. 1-1: Prinzip des kardiopulmonalen Bypasses bei Herzoperationen nach [124].

1.1.3 Pathophysiologie der EKZ

Die Passage des Blutes durch die Herz-Lungen-Maschine, und damit der Kontakt mit ihren großen künstlichen Oberflächen, provoziert eine Abwehrreaktion des Blutes, mit der konsekutiv der ganze Körper konfrontiert wird. Vor allen Dingen im Oxygenator wird das Blut mit einer sehr großen Fremdoberfläche zusammengebracht [80].

Durch mechanische Faktoren wie beispielsweise Scherkräfte können die korpuskulären Bestandteile des Blutes wie Erythrozyten und Thrombozyten geschädigt werden. Die Traumatisierung der Erythrozyten kann von einer Verkürzung ihrer Lebensdauer bis zur vollständigen Zellzerstörung mit dem Auftreten von freiem Hämoglobin führen. Ebenso kann dies eine Thrombozytenaktivierung zur Folge haben, die Zellen lagern sich an lädierten Gefäßwänden an und aggregieren. Es kommt zur Freisetzung von Thromboxan beziehungsweise Serotonin und zum Thrombozytenverbrauch [32, 50]. Neben einem verdünnungsbedingten Abfall der Leukozyten beobachtet man gleichzeitig einen relativen Anstieg der neutrophilen Granulozyten [24]. Ursache könnte eine vermehrte Freisetzung von chemotaktisch wirksamen Komplementfaktoren und eine kortikoidinduzierte Störung des Gleichgewichtes zwischen zirkulierenden und endothelständigen Leukozyten sein. Die komplementaktivierten Leukozyten aggregieren und bleiben am

Gefäßendothel haften. Folge ist eine Leukostase. In dieser Situation werden lysosomale Inhaltsstoffe wie Elastase freigesetzt. Die Elastase ist ein hoch wirksames proteolytisches Enzym, das die Endothelzellen angreift. Bei gleichzeitiger Bildung von toxischen Sauerstoffprodukten und Arachidonsäuremetaboliten resultiert eine Schädigung der endothelialen Barriere [32].

1.1.4 Systemische Inflammation nach EKZ

1.1.4.1 Das systemische Entzündungsreaktionssyndrom der Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass

In Deutschland werden derzeit jährlich 65 000 Herzoperationen mit der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Bei 2-10% dieser Patienten tritt postoperativ ein eskalierendes systemisches Entzündungsreaktionssyndrom auf [107, 124, 166]. Die Prognose dieser Patienten ist ungünstig, es finden sich teils höhere Zytokinwerte als in der Sepsis. Die durch diesen kardiopulmonalen Bypass ausgelöste systemische (SIRS, “systemic inflammatory response syndrome“) und myokardiale Entzündungsreaktion trägt wesentlich zur Myokarddepression sowie zur Morbidität und Letalität nach Herzoperationen bei [123]. Durch die Anwendung der Herz-Lungen-Maschine wird eine Fremdoberfläche in den Kreislauf zwischengeschaltet, die eine Fremdkörperreaktion auslöst. Zusammen mit dem Operationstrauma aktiviert die EKZ die klassischen Kaskadensysteme (Komplement-, Gerinnungs- und Fibrinolyse-system) und führt zu einer Freisetzung von vasoaktiven Substanzen wie Thromboxan-B2 und Angiotensin-II [24, 32, 33, 59, 76, 106, 157].

Diese humoralen Systeme aktivieren wiederum Makrophagen, neutrophile Granulozyten und Mastzellen, gefolgt von der Freisetzung von Sauerstoffradikalen, Proteasen, Eicosanoiden und der Synthese von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-6 (IL-6) und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) [36, 38, 59, 100, 106, 153]. Die Entzündungsmediatoren können weiterhin außerdem eine gesteigerte Kapillarpermeabilität mit Ödembildung, Fieber und organischer Dysfunktion verursachen [24, 50, 94, 101, 119]. Tritt die organische Dysfunktion als Multiorgan-Dysfunktions Syndrom (MODS)

auf, kann diese zum Beispiel akutes Lungenversagen, Schock, Nierenversagen, Pankreatitis oder neurologische Ausfälle beinhalten [87].

Herz und Lunge sind während der EKZ aus dem Kreislauf ausgeschaltet. Da nur der nutritive Kreislauf der Lunge durch eine Perfusion der Arteriae bronchiales aufrechterhalten wird, sind beide Organe ischämiegefährdet. Die myokardiale Ischämie induziert die Synthese von neutrophilen Substanzen und proinflammatorischen Zytokinen. Insbesondere in der Reperfusionphase werden diese vermehrt freigesetzt [59]. Sie führen zunächst lokal zu einer Endothelveränderung mit nachfolgend erheblicher Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität [36].

Der Inflammation nach EKZ liegen ähnliche Pathomechanismen wie der Sepsis zugrunde. Allerdings stellt die EKZ einen Entzündungsreiz dar, auf den der menschliche Organismus entwicklungs geschichtlich keine spezifische Antwort entwickeln konnte, und repräsentiert somit ein besonderes klinisch reproduzierbares Modell der systemischen Inflammation.

1.1.4.2 Reperfusion und Ischämie

Die kritischste Phase stellt die Reperfusion mit der Entwöhnung von der Maschine dar, wenn das Herz seine Funktion wieder aufnehmen soll. Probleme treten bei Hyperkaliämie, Hypothermie, Hypovolämie, verschiedenen Arrhythmien und schlechter Ventrikel funktion auf, woraus eine Entwöhnungsdauer von mehreren Stunden resultieren kann. Eine lange kardiale Ischämiezeit verstärkt ebenso die unten beschriebene Immunantwort, wie eine schlechte Reperfusion der Koronarien, sowie der Mesenterial- und Pulmonalarterien [168].

Die Reperfusionphase nach der myokardialen Ischämie ist gekennzeichnet durch die postischämische Freisetzung von Sauerstoffradikalen aus Endothelzellen aus Herz und Lunge. Diese führen zunächst lokal zu einer Endothelveränderung. Es folgt die lokale Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, des Komplementsystems und die Induktion der Zytokinsynthese. Proinflammatorische Zytokine triggern die Synthese von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen, welche vermehrt neutrophile Granulozyten binden und aktivieren. Diese wandern in die interstitiellen Räume und verstärken die Produktion von Sauerstoffradikalen [59]. Die Neutrophilenakkumulation selbst schädigt

auch das Herz, berichtet wird über Kapillarschäden, vermehrte ventrikuläre Rhythmus-schädigungen und Untergang von Myokardgewebe [87].

Stickstoffmonoxid, welches in Endothelzellen synthetisiert wird, reguliert normalerweise diese Vorgänge und neutralisiert die Sauerstoffradikale. Durch die ischämische Schädigung der Zelle ist die Produktion reduziert und die Hemmung der Leukozytenadhäsion und Migration sind vermindert.

Während der postischämischen Reperfusion nach Defibrillation am Ende der Operation können vermehrt Rhythmusstörungen auftreten. Diese sind meist Ausdruck nicht ausreichender Äquilibration oder anhaltender Perfusionsschäden [140].

1.2 Hämodynamik

Der linke Ventrikel pumpt das Blut in den Körperkreislauf, dem Hochdrucksystem und muss dabei während der Systole einen Druck von ca. 120 mmHg überwinden, der 6-mal höher ist, als der Druck im Lungenkreislauf. Das Schlagvolumen von ca. 70 ml ist für beide Ventrikel gleich und so errechnet sich eine deutlich größere Herzarbeit für den linken Ventrikel über die Formel: Arbeit = Volumen (Schlagvolumen) * Druck (arterieller, beziehungsweise venöser Mitteldruck) [35]. Bei Belastungsänderungen stehen dem Herzen Regulationsmechanismen zur Verfügung. Determinanten für die Pumpfunktion sind die Herzfrequenz, die Kontraktilität und die Nachlast. Über die Aktivierung des Sympathikus und Katecholaminausschüttung werden Herzfrequenz und Kontraktionskraft gesteigert. Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt eine Kraft-Spannungs-Beziehung. Die Vorlast, definiert als die enddiastolische Wandspannung oder Ventrikel-füllung ist abhängig von der zirkulierenden Blutmenge, der Blutverteilung und der Vorhofkontraktion. Sie kann bei Anstieg des linksventrikulären Drucks, Dilatation des Ventrikels oder Verdünnung der Ventrikelwand zunehmen. Über erhöhte Vordehnung wird mit Hilfe des Troponin C die Empfindlichkeit für Calciumionen erhöht und somit das Schlagvolumen durch Steigerung der Kontraktilität konstant gehalten.

Als Nachlast wird die aktiv entwickelte systolische Wandspannung bezeichnet, die vor allem vom systemisch vaskulären Widerstand abhängig ist, also vom Widerstand, den der Ventrikel überwinden muss. Hämodynamische Parameter werden in erster Linie vom vegetativen Nervensystem kontrolliert. Daueraktivität des Sympathikus hält einen Grundtonus im Gefäßsystem aufrecht, welcher durch vagale Einflüsse, zirkulierende Katecholamine, Kreislaufreflexe und zahlreiche vasoaktive Peptide modifiziert wird. Hämodynamisch bedeutsam ist auch die Virchow'sche Trias, bestehend aus Blutvolumen, Blutzusammensetzung und Viskosität des Blutes [57].

1.3 Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α)

1.3.1 Hintergrund und allgemeine Funktion

In den letzten zehn Jahren wurde eine Reihe von Mediatoren (Botenstoffen) identifiziert, die für die Mediation (Übermittlung) von schädlichen Auswirkungen der EKZ mitverantwortlich sind. Eine Untergruppe davon sind die Zytokine [20, 63, 167]. Zytokine sind lösliche nichtimmunglobulinartige Proteine, die zusammen mit anderen Klassen von Signalmolekülen wie Hormonen, Neurotransmittern und Autakoiden [2] eine zentrale Rolle bei der Kommunikation, Proliferation und Differenzierung von Zellen vermutlich aller Lebewesen spielen. Sie nehmen eine zentrale Rolle bei der unspezifischen Entzündungsantwort und der antigenspezifischen Immunantwort ein. Ihre Funktion ist die bidirektionale Kommunikation nicht nur zwischen verschiedenen Gruppen von Leukozyten, sondern auch zwischen Leukozyten und parenchymatösen Zellen des Körpers. Sie üben ihren Einfluss durch Bindung an spezifische Rezeptoren, entweder in autokriner oder parakriner Weise, aus. Dabei sind ihre drei Hauptwirkungen der Differenzierung/Aktivierung, Gewebszerstörung (Zelltod=Apoptose) und Regulation zu unterscheiden [1, 4]. Sie dienen Zellen, die mit Immunabwehr und Entzündungsreaktionen zu tun haben, zur Kommunikation [71]. Es wird angenommen, dass Zytokine in der Pathophysiologie von Komplikationen der EKZ wie Schock und Multiorganversagen eine wichtige Rolle spielen. Beispielsweise weiß man, dass Leukozyten unter dem Einfluss der EKZ Zytokine wie Interleukine und TNF- α freisetzen können [20, 63, 167].

Der Tumor-Nekrose-Faktor wurde erstmalig 1985 als Substanz beschrieben und bekam seinen Namen wegen seiner ursprünglich entdeckten zytotoxischen Wirkung auf Tumorzellen [1]. Heute ist das Zytokin als Hauptmediator des endotoxämischen Schocks bekannt und identisch mit einem Protein namens Kachektin. Kachektin wurde charakterisiert als eine endogen produzierte Substanz, die für die „Auszehrung“ (Kachexie) verantwortlich ist, die man zum Beispiel bei chronischen Infektionserkrankungen wie Tuberkulose beobachtet.

TNF- α ist ein 17 kDa-Protein, welches überwiegend von Monozyten und Makrophagen produziert wird. Vor allem Endotoxin (ein bakterielles Zerfallsprodukt) stimuliert diese Zellen zur Bildung von TNF- α [40]. TNF- α ist ein Chemotaxin und kann neutrophile

Granulozyten und Endothelzellen aktivieren. Systemische Effekte von TNF- α sind Fieber, Gewichtsverlust, Zytokinfreisetzung (zum Beispiel IL-1), gesteigerte Wundheilung, Leukopenie, Hypotension und septischer Schock [40, 72]. TNF- α ist ein extrem pleiotropes Zytokin, das heißt besitzt eine Vielzahl biologischer Wirkungen [4].

Wie viele andere Prozesse im menschlichen Körper werden Antworten auf Entzündungsreize sowohl durch positive als auch negative Signale gesteuert, die koordiniert in Aktion treten. Viele der für die Aktivierung von Entzündungszellen bedeutsamen Interaktionen finden im Lumen von regionalen Blutgefäßen statt. In dieser Mikroumgebung können bereits chemische und physikalische Veränderungen des Blutes zu Leukokonzentration und Produktion von proximalen Mediatoren führen. Zu diesen frühen inflammatorischen Signalen gehört unter anderem TNF- α . Es induziert die Bildung von chemotaktischen Faktoren wie Interleukin-8, wodurch Entzündungszellen in Bewegung gesetzt werden [85]. Außerdem ist in den letzten Jahren klar geworden, dass TNF bei der Anheftung dieser Entzündungsstellen ans Endothel eine Schlüsselrolle spielt [120]. Die Tatsache, dass diese Adhäsion zur Ermöglichung der Diapedese und Emigration zwar fest genug, andererseits aber auch reversibel sein muss, illustriert die Organisiertheit allein der Regulierung dieses einen Aspektes der insgesamt weit komplexeren Entzündungsantwort.

Wenn der systemische Plasmaspiegel ansteigt, aktiviert der Tumor-Nekrose-Faktor direkt Stammzellen und stimuliert T-Lymphozyten, Endothelzellen und Fibroblasten zur Bildung von weiteren Mediatoren wie IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, Granulocyte-Makrophage colony stimulating factor (GM-CSF) und Macrophage colony stimulating factor (M-CSF). Diese Faktoren wiederum stimulieren die Produktion von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und Monozyten. Diese nicht eben übersichtlichen Verhältnisse werden dadurch nicht einfacher, dass die meisten Zytokine auch von anderen Zellen produziert werden können [31].

1.3.2 TNF- α und EKZ

TNF- α -Erhöhungen im systemischen Kreislauf nach EKZ konnten mehrfach demonstriert werden [20, 38, 73, 99]. Kürzlich fand eine Arbeitsgruppe außerdem TNF-Messenger-RNA in Leukozyten von Patienten, die mit EKZ operiert wurden. Bei Bypass-Zeiten von eineinhalb Stunden und länger wurde mehr Messenger-RNA nachgewiesen als bei kürzeren Operationen [52]. Es gibt aber auch Studien, deren Autoren keine TNF- α -Anstiege nachweisen konnten [19, 166]. Dies schließt aber eine lokale Ausschüttung und Aktivierung von TNF- α , etwa in Kardiomyozyten nicht aus.

Auch bei Kunstherzeinpflanzungen als Überbrückung zur Herztransplantation liegen Berichte über eine Aktivierung des Immun-, insbesondere des Zytokin-Systems vor, die prognostische Bedeutung zu haben scheint [69]. In der Phase nach Abgang von der extrakorporalen Zirkulation findet sich eine charakteristische Erhöhung proinflammatorischer Zytokine [38]. In dieser Phase, in der sich häufig eine vorübergehende Verschlechterung der Ventrikelpumpfunktion im Zusammenhang mit der so genannten „reperfusion injury“ (=Reperfusionsschaden) findet, ist die Untergruppe von Patienten mit präoperativ bereits eingeschränkter Pumpfunktion einem besonderen Risiko ausgesetzt. In den letzten Jahren finden sich zunehmend Hinweise auf eine kausale Beteiligung proinflammatorischer Zytokine an dieser Pumpfunktionsstörung [56]. Insbesondere in der Untergruppe von Patienten mit präoperativ eingeschränkter Pumpfunktion besteht dabei ein erhöhtes Zytokinprofil [36]. Unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation findet die Zytokinproduktion im Myokard selbst statt [118].

Versucht man eine Synopsis der Mediatorenantwort und der bekannten schädlichen Effekte der EKZ, stellt sich diese etwa wie in Abbildung 1-2 dar. Ähnliche kaskadenartige Aktivierungswege von Entzündungsvorgängen werden bei Polytrauma, Verbrennung und Sepsis beobachtet [109].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass TNF eine wichtige Komponente der Entzündungsantwort nach EKZ ist. Das Netzwerk der Zytokine und anderer beteiligter Parameter ist noch längst nicht entwirrt; ihm dürfte jedoch sicherlich eine tragende Rolle in der Entstehung und Unterhaltung von entzündlichen Prozessen allgemein und im Fall der EKZ zukommen.

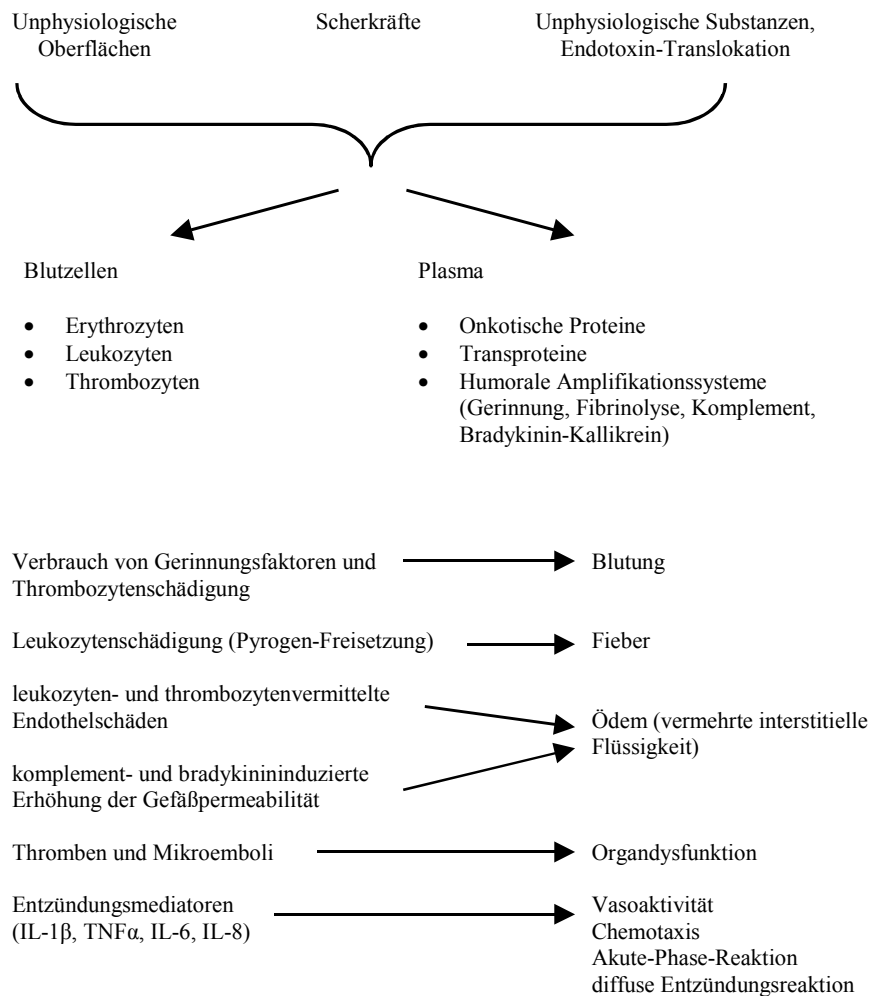


Abbildung 1-2: Derzeitiges Konzept der schädlichen Effekte der EKZ auf das Blut nach [80].

1.3.3 TNF- α und Herzfunktion

Die Beteiligung immunologischer Mechanismen bei Krankheitsbildern mit Störung der kardialen Pumpfunktion ist in den letzten Jahren verstärkt in den Vordergrund gerückt [34]. In verschiedenen pathophysiologischen Situationen wie Herzinsuffizienz, Herzoperation, Herztransplantation, Herzinfarkt und Angina pectoris wurden Muster mit Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α und reversibler kardialer Dysfunktion beschrieben. Dabei legen die verfügbaren Daten eine Beeinflussung wichtiger Determinanten der Pumpfunktion, das heißt von Kontraktilität, Vorlast, Nachlast und

Herzfrequenz durch Zytokine nahe. Mögliche Mechanismen schließen den β -Adrenozeptor-Weg, den Stickstoff-Monoxid-Weg sowie eine direkte Wirkung auf die Kalzium-Homöostase ein [108].

Je länger die Dauer der kardialen Ischämie, um so höhere Plasmaspiegel finden sich für TNF- α . Das Myokard wird als überwiegende Quelle dieser Zytokinsynthese während der kardiopulmonalen Bypass-Phase angesehen [166].

Bereits vor mehr als 30 Jahren wurde eine kontraktilitätshemmende Wirkung durch Entzündungs- und Infektionsmediatoren beschrieben [49, 159, 165]. Eine herabgesetzte myokardiale Kontraktilität findet sich in verschiedenen Situationen, in denen Zytokine freigesetzt werden, insbesondere in der Sepsis und im Endotoxinschock [117] sowie nach Exposition von Zytokinen in vitro im Rattenmodell [66, 68, 148]. Wiederholte Infusion von TNF- α führt zu einer dauerhaften Abnahme der myokardialen Kontraktilität und letztendlich zu einer dilatativen Kardiomyopathie im Hundemodell [54, 116]. Eine herabgesetzte myokardiale Kontraktilität beim Menschen findet sich ebenfalls in verschiedenen Situationen, in denen Zytokine freigesetzt werden [146]. Die Applikation von Endotoxin mit konsekutiver Erhöhung von TNF- α bei gesunden Probanden führt nicht nur über veränderte Last- und Frequenzbedingungen zu einer Herabsetzung der myokardialen Pumpfunktion, sondern ruft auch eine reversible intrinsische Abnahme der myokardialen Leistung hervor [155].

Ferner ist gezeigt worden, dass TNF- α im Säugetier-Kardiomyozyten [152] und im isolierten Hamsterpapillarmuskelpräparat eine negativ inotrope Wirkung entfaltet [44], die durch Stickstoff-Monoxid über die NOS (Nitric-Oxide-Synthase) vermittelt wird. Das Hinzufügen von rekombinantem TNF- α zu dem Lösungsmedium der isolierten Papillarmuskel führte zu einer konzentrationsabhängigen reversiblen negativ inotropen Wirkung, die innerhalb von 2-3 min auftrat, ihr Maximum nach 5 min erreichte, für mindestens 20 min konstant blieb und nach 40 min verschwunden war.

Die negativ inotropen Effekte der genannten Zytokine könnten entweder durch Endothelzellen des Endokards, durch immunkompetente Zellen oder durch Myokardzellen vermittelt werden [34].

Die Vasodilatation und damit Nachlastsenkung ist ein Kardinalzeichen der lokalen Entzündungsreaktion, und die systemische Vasodilatation ist eine Hauptkomponente des

septischen Schocks [28]. TNF- α induziert eine periphere Vasodilatation, indem er die Produktion einer induzierbaren Stickstoff-Monoxid-Synthase in Endothelzellen, glatten Gefäßmuskelzellen und aktivierten Makrophagen stimuliert [77]. Durch die Nachlastsenkung trägt das proinflammatorische Zytokin zur Senkung des Auswurfwiderstandes der Ventrikel und Verbesserung der Auswurfleistung bei. Des Weiteren führt TNF- α zu einer Erhöhung der Vorlast durch Lungenödemneigung. Der steigernde Einfluss auf die Vorlast ist wiederum eine der wichtigsten Determinanten der kardialen Pumpfunktion im Rahmen des Frank-Starling-Mechanismus [64, 67].

In einer weiteren Studie wurde nachgewiesen, dass TNF- α die Herzfrequenz erhöht [116]. Die zytokinvermittelte Frequenzbeschleunigung trägt zur Erhöhung des Herzzeitvolumens bei. Im Tiermodell [116, 117, 148] und in klinischen Studien [37, 160] sind Zusammenhänge zwischen proinflammatorischen Zytokinen und diastolischen Funktionsstörungen beschrieben worden.

Fasst man die Effekte zusammen, kommt man zu dem Ergebnis, dass TNF- α einerseits kontraktilitäts- und -nachlastsenkende Eigenschaften, andererseits herzfrequenz- und -vorlaststeigernde Eigenschaften vereint.

Bei der häufig deskriptiven Natur der vorliegenden Studien ist die Frage der Kausalität, nämlich der Frage, ob Zytokine Ursache, Folge oder lediglich Indikator der kardialen Pathologie sind, vielfach noch nicht zu beantworten.

1.4 Transösophageale Echokardiographie (TEE)

1.4.1 Hintergrund und Bedeutung der TEE

Die Überwachung des herzkranken Patienten stellt in der Intensivmedizin eine besondere Herausforderung dar. Der klinische Zustand dieser Patienten kann sich rasch ändern und der intensivmedizinische Verlauf ist häufig von unvorhersehbaren, zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen geprägt. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) und insbesondere die transösophageale Echokardiographie (TEE) inklusive der Dopplerechokardiographie besitzen in der Intensivmedizin als bettseitig einsetzbare bildgebende Verfahren einen zentralen Stellenwert, da akute kardiale und kardiovaskuläre Erkrankungen schnell und einfach diagnostiziert werden können. Gerade bei herzkranken Intensivpatienten ist dieses diagnostische Verfahren unverzichtbar [75].

Die Ansätze der TEE lassen sich bis in die frühen 70iger Jahre zurückverfolgen. Die unzureichende Bildauflösung sowie die Größe der TEE-Sonden erlaubten jedoch nur einen beschränkten Einsatz dieser Methode. Erst die weitere Miniaturisierung der Sonden sowie die Einführung von monoplanen Echosonden führten zu einer weiteren Verbreitung der TEE [95].

Mit der TEE können (abhängig vom Kenntnisstand des Untersuchers) nahezu alle Parameter, die mit dem Pulmonalarterienkatheter bestimmt werden können, ermittelt oder zumindest abgeschätzt werden. Neben der Messung des Herzzeitvolumens, erlaubt die TEE die Quantifizierung der kardialen Volumina. Durch die Visualisierung der kardialen Strukturen können regionale Wandbewegungsstörungen sowie die Morphologie und Funktion der Herzklappen beurteilt werden. Mögliche Pathologien der großen thorakalen Gefäße und des Herzbeutels können sichtbar gemacht werden. Mit Hilfe der TEE kann die Ventrikelfunktion und der Effekt von Therapiemaßnahmen wie Volumen- oder Katecholamingabe unmittelbar beobachtet werden [132]. Die Herzfüllung und das Schlagvolumen können „online“ beurteilt werden, Interventionen können sofort auf ihren therapeutischen Effekt untersucht werden. Die Untersuchung ist ein semiinvasives Verfahren [48].

Überlegenheit bietet die Methode der TEE in der Diagnostik von Ischämien, die durch regionale Wandbewegungsstörungen in der TEE schon lange vor einer Veränderung im Elektrokardiogramm bemerkbar sind und einen hohen Vorhersagewert für postoperative

Komplikationen haben [27]. In einer Studie von Savage et al. wird der positive Einfluss der TEE auf anästhesiologisches, wie auch chirurgisches Vorgehen bestätigt, es werden jedoch auch tendenzielle, aber nicht signifikante Verminderungen im Auftreten perioperativer Infarkte und Todesfälle durch die Erkenntnisse der TEE beschrieben. Diese Studie schließt jedoch nur Hochrisikopatienten [135] ein, was die Bedeutung einer guten Indikationsstellung betont. Neben den hohen Anschaffungskosten ist sicherlich ein Nachteil der TEE, dass die Methode in hohem Maße von der Erfahrung des Anwenders abhängig und nicht für ein kontinuierliches Monitoring geeignet ist [96].

1.4.2 Grundlagen

Die TEE wird mittels flexibler Instrumente, vergleichbar den Gastroskopen, durchgeführt. In dem Ultraschallkopf befindet sich ein Transducer, der elektrische Spannung in Ultraschallwellen umwandelt und vom Gewebe reflektierte Ultraschallwellen in elektrische Spannung zurückverwandelt. Durch die transösophageale und transgastrale Position des hochauflösenden Schallkopfes ist vor allem bei beatmeten Patienten eine gegenüber der transthorakalen Darstellung verbesserte zweidimensionale Bildwiedergabe gegeben. Kardiale Strukturen in unmittelbarer Nähe zum Schallkopf, wie Vorhöfe, Herzklappen und basale Myokardwandabschnitte, sind mittels TEE genauer darstellbar [48]. Schallwellen, die von sich bewegenden Körpern (hier Erythrozyten) reflektiert werden, verändern die Wellenlänge und somit ihre Frequenz abhängig von der Geschwindigkeit und Flussrichtung der reflektierenden Substanzen. Die Schallwellen unterliegen Reflexion, Absorption und Streuung. Aufgezeichnet werden die Ergebnisse auf drei verschiedene Arten:

Im A-Mode werden mit Hilfe von horizontalen Linien die Abstände vom Transducer angegeben. Der B-Mode stellt die Amplitudenhöhe über die Bildschirmhelligkeit von Punkten dar, während im M-Mode eine zeitlich kontinuierliche Darstellung eines B-Modus aufgezeichnet wird. In diesem „motion“-Mode wird jede Struktur, die entlang eines Ultraschallstrahls liegt, dargestellt. Das hat den Nachteil, dass immer nur ein kleines Areal des Herzens untersucht werden kann, aber den Vorteil, dass zeitliche Abläufe im Herzen, auch mit Hilfe der Doppler-Techniken, exakt angegeben werden können. Im

2D-Modus werden in einem Teil des Herzens in alle Richtungen schnelle, sich wiederholende Ultraschallwellen abgegeben und ermöglichen so eine Echtzeitdarstellung dieses Herzabschnitts [83]. Mit Hilfe des Doppler-Effekts lassen sich Flussgeschwindigkeiten, Flussrichtungen und Flussqualitäten bestimmen. Der Doppler-Shift ist gleich der Frequenzänderung der Signale der Schallwellen, die auf einen Reflektor treffen und linear proportional der Geschwindigkeit des Reflektors, hier der einzelnen roten Blutkörperchen. Dopplerfrequenzen liegen im hörbaren Bereich und über die Lautstärke der Signale lassen sich Aussagen über die Geschwindigkeit der reflektierenden Teilchen machen. Aufgrund unterschiedlicher Geschwindigkeiten einiger Erythrozyten, vor allem in kleinen Blutgefäßen, werden Frequenzgemische analysiert [81].

Durch diesen Effekt (Doppler-Shift) kann die Geschwindigkeit des Blutflusses bestimmt werden und im so genannten PW- (pulsed wave)- oder CW- (continuous wave) Dopplerverfahren berechnet und in Fluss/Zeit-Diagrammen visualisiert werden. Mittels Farbdopplerechokardiographie können Geschwindigkeit und Richtung des Blutstroms in Farbkombinationen visualisiert werden, Blutfluss zur Sonde wird mit rötlichen Farbtönen, Blutfluss in die entgegengesetzte Richtung mit bläulichen Farbtönen kodiert [48].

1.4.3 Indikationen und Kontraindikationen

Der Indikationskatalog der TEE umfasst die Bereiche Anästhesie, Intensivtherapie und Notfallmedizin. Für die Vereinigten Staaten haben die amerikanischen Gesellschaften für Anästhesiologie und Kardioanästhesie gemäß ihren Richtlinien für perioperative TEE die Indikationen drei Kategorien zugeordnet [3]:

Kategorie I: Sinnvolle Indikation mit einem wahrscheinlich positiven Einfluss auf das Patientenoutcome;

Kategorie II: Indikation, die möglicherweise zur Steigerung des Outcome beiträgt;

Kategorie III: Es besteht bisher nur eine gering belegte Indikation ohne gesicherten Einfluss auf das Patientenoutcome;

Die hier genannten Indikationen beziehen sich zum größten Teil auf operative Prozedere [48].

Die TEE-Indikationen wurden aufgrund strenger Plausibilität oder aufgrund allgemein akzeptierter Expertenmeinungen den entsprechenden Kategorien zugeordnet. Für den deutschen Sprachraum sind bislang keine einheitlichen Indikationslisten für den Einsatz der TEE publiziert worden [95].

Mehrere Studien bestätigen den Nutzen der TEE, insbesondere bei kritisch kranken Patienten. Hier liefert sie einen wesentlichen Beitrag zur Diagnosefindung und Therapie [55, 70, 144, 162]. So zeigten Khoury et al. in einer retrospektiven Untersuchung, dass für über 80% aller echokardiographisch herbeigeführten Änderungen des Therapieregimes ausschließlich die TEE verantwortlich war [79]. Durch den konsequenten Einsatz der Echokardiographie in der Anästhesie und Intensivmedizin erfüllt somit der Anästhesist zunehmend die Aufgabe eines „cardiac diagnostician“ [65].

Um größtmögliche Sicherheit für den Patienten zu gewährleisten, sind vor dem Einlegen der Sonde Kontraindikationen auszuschließen. Beim Vorliegen von Divertikeln, Tumoren oder Strikturen des Ösophagus ist auf eine Untersuchung mit der transösophagealen Sonde zu verzichten. Hiatushernien, Entzündungen des Ösophagus oder ungeklärte gastrointestinale Blutungen gelten als relative Kontraindikationen [84]. Zusammenfassend gestehen Greim et al. den Komplikationen des Verfahrens nur geringe Bedeutung zu [47]. Nachteile der TEE liegen, wie weiter oben bereits erwähnt, vor allem im Kostenaufwand dieser Methode. Außerdem ist keine Messung von Drücken möglich und es werden daher kombinierte Verfahren benötigt [6].

1.4.4 Grenzen der TEE

Praktisch ist es nicht möglich zu jeder Phase der Narkose Ischämiediagnostik mit Hilfe der TEE durchzuführen. Es besteht keine Möglichkeit der Messung während Intubation, Einleitung, Extubation und im Notfall. Durch Drehungen des Herzens während bestimmter Reize, wie der Sterniotomie, wird die Beurteilung der einzelnen Abschnitte erschwert und für die Vergleichbarkeit ist die genaue Kenntnis dieser Rotationsbewegungen wichtig [92].

Der Untersucher entscheidet sich intraoperativ häufig für eine Ebene, um Ischämien zu identifizieren. Nach Chung et al. [26] kann dies ein Problem darstellen, wenn Durchblutungsstörungen von Gefäßen auftreten, deren Myokardanteile aus diesem Blickwinkel nicht gut zu beurteilen sind. Schwierigkeiten in der Beurteilung des Ausmaßes von infarziertem Muskel beschreiben Liberman und Luma et al. [93, 98]. Sie finden heraus, dass auch das an den ischämischen Bereich grenzende Gebiet Wandbewegungsstörungen aufweist und somit die Größe des Verschlusses nicht eindeutig festzulegen ist. Auch gesunde Herzen weisen ungleichmäßige und schlecht vergleichbare Kontraktilität auf, was Pathologien verschleiern kann [143]. Bei Differenzierungen zwischen künstlich bedingter Kardioplegie und akuter Ischämie mit der TEE entstehen Probleme, ebenso wie bei der Ursachenforschung zwischen vergrößertem Sauerstoffverbrauch oder vermindertem Sauerstoffangebot [16]. Des Weiteren wird eine Schwierigkeit in der sicheren Zuordnung von Kontraktionsstörungen zur Koronaranatomie durch unter anderem bestehende Unterschiede in der Versorgung des Herzmuskels beschrieben [131]. Weiterentwicklungen der Verfahren, wie intrakardiale Ultraschallkatheter oder intraoperative Stressechokardiographie und Erweiterung des Einsatzgebietes auf zum Beispiel große orthopädische Operationen oder bei Traumatpatienten werden die Bedeutung der TEE noch erweitern [17, 88, 122, 141]. Neuere Geräte mit verkleinertem Schallkopf und vereinfachter Handhabung zum Beispiel zur intranasalen Anwendung verringern das Risiko und ermöglichen die Messung auch bei Kindern [169].

1.4.5 TEE und Herzfunktion

1.1.1.1 Aufgabe und Mechanik des Herzens

Bei Operationen am offenen Herzen haben Hämodynamik und linksventrikuläre Funktion große Bedeutung für die postoperative Regeneration und Morbidität.

Dem Herzen kommt im Kreislauf eine zentrale Funktion zu, indem es die Energie bereitstellt, mit der Blut von der venösen auf die arterielle Seite des Kreislaufs gepumpt wird. In funktioneller Hinsicht besteht das Herz aus zwei getrennten Pumpensystemen, wobei der rechten und linken Kammer je ein Vorhof vorgeschaltet ist. Die Kontraktion von linkem und rechtem Herzen erfolgt gleichzeitig. Die Pumpwirkung des Herzens be-

ruht auf der rhythmischen Abfolge von Kontraktion (Systole) und Entspannung (Diastole). In der Diastole werden die Herzkammern mit Blut gefüllt, in der Systole wird ein Teil des in den Ventrikeln vorhandenen Blutes, das Schlagvolumen (normalerweise ca. 70 ml), ausgeworfen.

Dass der linke Ventrikel wesentlich muskelstärker als der rechte Ventrikel ist, liegt in der Tatsache begründet, dass der linke Ventrikel das gleiche Schlagvolumen gegen einen hohen arteriellen Druck (systolischer Druck 120 mmHg) pumpen muss. Der muskelschwächere rechte Ventrikel hingegen muss lediglich den Druck in der Pulmonalarterie (systolischer Druck 20 mmHg) überwinden.

Jede Herzaktion besteht aus vier Phasen, wobei die Systole unterteilt wird in eine Anspannungs- und eine Austreibungsphase (die Anspannungsphase beträgt rund 1/4 der Systolendauer), die Diastole wird unterteilt in eine Entspannungs- und eine Füllungsphase.

Die isovolumetrische Anspannungsphase beginnt, wenn die AV-Klappen geschlossen sind und stellt den Anfang der Systole dar. Die Kontraktionsform wird als isovolumetrisch bezeichnet, weil bei dieser Kontraktionsform die Länge des sich kontrahierenden Muskels gleich bleibt und er nur Kraft entwickelt. Übersteigt der Druck in den Ventrikeln den Druck in Aorta und Pulmonalarterie, beginnt die Austreibungsphase, bis zum erneuten Schluss der Taschenklappen. Daran schließt sich die isovolumetrische Erschlaffungsphase an, während der das Herz nur mit dem endsystolischen Volumen gefüllt ist. Die sich anschließende Füllungsphase ist in zwei Phasen unterteilt, in die rasche Phase, in der sich aufgrund des Ventilmechanismus die Ventrikel zu 80% füllen und die langsame Füllungsphase, in der das restliche Volumen ins Herz strömt. Bei Ruhe beträgt die Systolendauer $1/3 - 1/4$ der gesamten Herzaktion. [138, 154]

1.4.5.1 Die Durchblutung der Koronararterien

Der myokardiale Sauerstoffverbrauch wird über die Herzfrequenz, die linksventrikuläre intramyokardiale Wandspannung und die Kontraktilität definiert. Er liegt schon in Ruhe bei 8-12 ml/min/100g Herzgewicht und kann bei starker Belastung auf das fünffache ansteigen. Steigt eine der drei Hauptdeterminanten an, resultiert auch ein höherer Bedarf. Entscheidend ist das myokardiale Sauerstoffgleichgewicht zwischen Sauerstoffan-

gebot und Sauerstoffbedarf [57]. Der Herzmuskel wird über die linke und die rechte Koronararterie versorgt, wobei die hämodynamisch bedeutsame linke Hinterwand gemeinsam aus der rechten Koronararterie und dem Ramus circumflexus der linken Koronararterie Blut erhält [126]. Je nach Versorgungstyp überwiegt ein Ast bei der Versorgung, was im Falle eines Verschlusses oder einer Stenose entscheidend für die linksventrikuläre Funktion sein kann.

Die häufigste Ursache von Koronarstenosen ist die Koronarsklerose. Prädilektionsstellen sind die Anfangsteile der drei großen Kranzarterien. Bei Sauerstoffmangel bilden sich Nekrosen aufgrund des hohen intramuralen Drucks primär in den Innenschichten des Myokards der linken Kammerwand. In der TEE zeigen sich Koronarverschlüsse in Form von Verlusten der Kontraktilität mit Abnahme, beziehungsweise Verschwinden der systolischen Wandverdickung [86].

Der Perfusionsdruck der Koronargefäße entspricht physiologisch dem proximalen Aortendruck. Bei Stenosen stellt der poststenotische Druck den Perfusionsdruck für die myokardiale Durchblutung dar. Reduzieren Tachykardien die Diastolendauer und damit die Zeit für den Koronareinstrom, kann es zu Minderdurchblutungen kommen. Hier greift die Autoregulation der Koronardurchblutung ein, die über die Widerstandsgefäße reguliert wird [41]. Diese können Änderungen des koronaren Perfusionsdruckes und Widerstandes auffangen und das myokardiale Sauerstoffgleichgewicht bis zu einem kritischen Perfusionsdruck aufrechterhalten, welcher zwischen 40 und 130 mmHg variiert. Zusätzlich wird die Perfusion des Myokards über Kollateralenbildung gesichert, bis der Gefäßdurchmesser um 80-90% reduziert ist [137]. Die Koronarreserve gibt die mögliche Steigerung der Koronardurchblutung wieder. Diese liegt beim gesunden Herzen beim Vier- bis Fünffachen der Normaldurchblutung. Lokale, endotheliale, humorale und neuronale Komponenten spielen eine zusätzliche Rolle, die aber noch nicht endgültig geklärt ist [110]. Die „Hibernation“ ist ein weiterer Schutzmechanismus und beschreibt eine Art Winterschlaf des Myokards bei längerem Missverhältnis des Sauerstoffgleichgewichts. Dabei werden nur strukturerhaltende Stoffwechselprozesse aufrechterhalten und das Herz kann bei Beseitigung des Problems wieder in vollem Umfang arbeiten [14].

1.4.5.2 TEE zur Evaluation der linksventrikulären Funktion

Auf herkömmliche Weise wird die linksventrikuläre Funktion intraoperativ mittels eines Swan-Ganz-Katheters (jugulärer pulmonaler Katheter, über den Parameter des kleinen Kreislaufs und des linken Herzens bestimmt werden) überwacht. Neuere Untersuchungen haben ergeben, dass die TEE mit ihrer Möglichkeit der instantanen Beurteilung der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion der invasiven intraoperativen Druckmessung überlegen ist [145]. TEE liefert akkurat Informationen zur Anatomie und strukturellen Integrität des Herzens und der großen Gefäße. Im weiteren können das Zusammenspiel von Vorhöfen, Ventrikeln und Gefäßsystem sowie verschiedene Parameter zur ventrikulären Performance und Funktion analysiert werden.

Die TEE zusammen mit der Dopplersonographie ermöglicht eine rasche Differentialdiagnose von hämodynamischen Störungen. Die globale linksventrikuläre Funktion und deren Determinanten Vorlast, Nachlast und Kontraktilität sind sofort bestimmbar. Bei der Bestimmung der linksventrikulären Vorlast liegt die Stärke des TEE in einer Integration der Information bezüglich Druck und Volumen [121].

Die Beurteilung der regionalen Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels ist der empfindlichste Parameter einer regionalen Myokardischämie. EKG-Veränderungen beziehungsweise Veränderungen des pulmonalen Kapillardrucks sind weniger sensitive Parameter. So erklärt sich, dass der Nachweis einer regionalen Myokardischämie aus dem TEE gegenüber dem EKG mit ca. 3-4 mal höherer Sensitivität gelingt. Anhaltende regionale Wandbewegungsstörungen haben einen hohen Vorhersagewert für postoperative Komplikationen (zum Beispiel perioperativer Infarkt) [145].

Zusammenfassend kann man also festhalten, dass alle Parameter, die mit dem Pulmonalarterienkatheter bestimmt werden können, mit der TEE ermittelt oder zumindest abgeschätzt werden können. Auch erlaubt die TEE die Quantifizierung der kardialen Volumina. Durch die Visualisierung der kardialen Strukturen können regionale Wandbewegungsstörungen sowie die Morphologie und Funktion der Herzklappen beurteilt werden. Mit Hilfe der TEE kann die systolische und diastolische Ventrikelfunktion und der Effekt von Therapiemaßnahmen wie Volumen- oder Katecholamingabe unmittelbar beobachtet werden [132].

1.5 Problemstellung

Bei Operationen am offenen Herzen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine, zum Beispiel bei aorto-coronar-venösen Bypassoperationen, steht der Wunsch nach größtmöglicher Myokardprotektion im Vordergrund. Einerseits ist der Herzmuskel durch Hypoxie (verminderte Sauerstoffversorgung), andererseits durch Ischämie (verminderte Durchblutung) gefährdet. Besonders deutlich wird dieser Aspekt bei der Beurteilung des Patientenguts, denn alle Patienten haben eine KHK (Koronare Herzkrankheit) und haben schon Vorschäden im Sinne eines Infarktes oder rezidivierender kurzzeitiger Verschlüsse der Koronararterien durchgemacht. Dadurch bestehen Kontraktionsschwäche des Herzens, mit ansteigendem linksventrikulären enddiastolischen Druck, erhöhtem Koronarwiderstand und Einschränkung des koronaren Perfusionsdrucks hinter bestehenden Stenosen. Gefürchtet sind vor allem die Tachykardien, durch die die Diastole aufgrund längerer Relaxationszeiten verkürzt wird und eine ausreichende Koronardurchblutung nicht gewährleistet ist.

Bedeutsam ist vor allem die Funktion des linken Ventrikels, da dieser den Körperkreislauf und somit die meisten Organe mit Blut versorgt. In der Reperfusionphase nach extrakorporaler Zirkulation muss das Herz sich von der Ischämie erholen und wieder anfangen zu schlagen. Trotz Verlängerung der Ischämietoleranz durch Kardioplegie und andere Maßnahmen, sollte die Ischämiezeit so kurz wie möglich gehalten werden, um Untergang von Myokardgewebe zu verhindern. Schnelle Erholung des Herzens ist ein Zeichen für bestmögliche Myokardprotektion. Ein weiteres Problem nach extrakorporaler Zirkulation ist eine allgemeine Entzündungsreaktion des Körpers, die in der Regel milde verläuft, aber zu vorübergehenden oder bleibenden Organschäden führen kann. Diese systemische Inflammation ist multifaktorieller Genese; der in dieser Studie untersuchte Mediator Tumor-Nekrose-Faktor- α ist eine wichtige Komponente der Entzündungsantwort nach extrakorporaler Zirkulation und kann zu einer erhöhten Inzidenz postoperativer Komplikationen führen. In tierexperimentellen Studien konnte ein negativ inotroper Effekt auf das Myokard allein durch TNF- α -Infusion induziert werden.

Systole und Diastole spiegeln die myokardiale Funktion wider, wobei bislang der systolischen Funktion mehr Beachtung zugekommen ist als der diastolischen Funktion, zum Beispiel als prognostischer Faktor bei angeborenen Herzfehlern, inotroper medikamen-

töser Unterstützung nach EKZ und für die Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen. Seit Einführung echokardiographischer Methoden erhält zunehmend auch die diastolische Funktion mehr Aufmerksamkeit. Einschränkungen in der diastolischen Funktion werden als früheste Marker einer myokardialen Ischämie angesehen.

Auf herkömmliche Weise wird die linksventrikuläre Funktion intraoperativ mittels eines Pulmonalarterienkatheters überwacht. Neuere Untersuchungen haben ergeben, dass das TEE mit seiner Möglichkeit der instantanen Beurteilung der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion der invasiven intraoperativen Druckmessung überlegen ist. Das intraoperative Monitoring der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion wird aus diesem Grunde in der vorliegenden Studie transösophageal echokardiographisch durchgeführt.

Welche Fragen sollen in dieser Studie beantwortet werden?

- Kommt es zur Freisetzung von TNF- α in die systemische Zirkulation nach Anwendung der extrakorporalen Zirkulation?
- Gibt es eine Korrelation zwischen der Höhe der TNF- α -Konzentration und der postoperativen globalen (FS, EF und LVESWS) und regionalen (wall motion Index) systolischen und diastolischen (E-Welle, A-Welle, E/A-Ratio, isovolumentrische Relaxationszeit und Dezelerationszeit) linksventrikulären Herzfunktion?
- Ist die bereits präoperativ bestehende linksventrikuläre Dysfunktion, also die präoperativ eingeschränkte Pumpfunktion (Gruppe B im Vergleich zu Gruppe A) mit einem signifikant erhöhten Serumspiegel von TNF- α während anschließender folgender elektiver Bypasschirurgie assoziiert?
- Kann man bei den verstorbenen Patienten rückblickend ein auffälliges Zytokinprofil (im gesamten Untersuchungszeitraum) aufzeigen? Überlebende und Verstorbene im Vergleich. Stichwort: Mortalität.

2 Material und Methode

2.1 Studiendesign

Die vorliegende klinische Studie wird als prospektive Untersuchung durchgeführt. Das Vorgehen erfolgt nach klinisch anerkannten Richtlinien und unterliegt keiner Randomisierung. Es ist eine diagnostische Studie, das heißt weder ein Heilversuch, noch ein Experiment.

Nach Genehmigung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission, Aufklärung der Patienten über Ziel und Risiken und deren schriftlichem Einverständnis (siehe vorgedrucktes Formular im Anhang) werden insgesamt 57 Patienten untersucht, die sich einer elektiven Myokardrevaskularisation (bzw. Anlage eines aorto-coronar-venösen Bypasses) unterziehen müssen. 32 Patienten (im weiteren Gruppe A genannt) weisen eine *gute* präoperative linksventrikuläre Funktion, das heißt eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von über 50% auf und werden verglichen mit 25 Patienten, die eine *schlechte* präoperative linksventrikuläre Funktion (im weiteren Gruppe B genannt), das heißt eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von unter 50% aufweisen. Von den 32 Patienten in Gruppe A versterben 2 Patienten, in Gruppe B versterben 7 Patienten. In die Studie eingeschlossen werden Patienten, die das 18. Lebensjahr erreicht haben, bei denen präoperativ keine Lungen-, Leber oder Nierenerkrankungen bekannt sind und keine neurologischen Ausfälle und präoperative Infektionskrankheiten haben. Ein weiteres Einschlusskriterium sind prä-, intra-, und postoperativ stabile hämodynamische Parameter.

2.2 Studienablauf

2.2.1 Prämedikation und Narkoseeinleitung

Am Vorabend der Operation und am OP-Tag selbst erhalten die Patienten 0,03 mg/kg Flunitrazepam (Rohypnol®, Fa. Hoffmann-La Roche) und 150mg Ranitidin (Zantic®) per os.

Zu Beginn werden alle Patienten über ein 5-Kanal-EKG (Sirecust® 1280, Siemens AG, Erlangen, D) und einen Pulsoxymeter (Radiometer Copenhagen®) per Monitor überwacht. Der Blutdruck wird zunächst manuell mit einer Manschette kontrolliert. Die Patienten erhalten einen peripheren venösen Zugang (Abbocath-T®, 14G), sowie eine Verweilkanüle (Quick-Cath®, Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA, USA; 20 G) zur kontinuierlichen intravasalen Blutdruckmessung in der Arteria radialis.

2.2.2 Anästhesie

Eine standardisierte Anästhesie wird bei allen Patienten durchgeführt. Nach Einleitung der Narkose 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) und Präoxygenation mit 100% Sauerstoff, erfolgt die orotracheale Intubation mit einem Magill-Tubus, Größe 8-8,5, mit Super-Safety-cuff (Fa. Rüscher, Kern, D). Danach werden die Patienten mit einem Sauerstoff-Luft-Gemisch (Anästhesie Ventilator 1, Drägerwerk AG, Lübeck) mit einem inspiratorischem Sauerstoffgehalt (FiO₂) von 50% beatmet. Das Atemzugvolumen beträgt 10-15 ml/kg bei einer Atemfrequenz von 8-15/min, mit dem Ziel den endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdruck zwischen 35 und 40 mmHg zu halten. Die Anästhesie wird während der gesamten Operation mit intravenösen Gaben von Midazolam, Fentanyl und Pancuronium mit Repetitionsdosen je nach Gebrauch aufrechterhalten. Nun erfolgt die weitere Instrumentierung der narkotisierten Patienten mit einem zweiten großlumigen venösen Zugang (Abbocath-T®, 18G), einer zweiläufigen- 16 Ch - Magensonde (Mallinckrodt®) und einem Harnblasenkatheter (Fa.Kendall). Die Patienten werden in der Folge in Kopftieflage gebracht und an der linken Vena jugularis interna in der

Technik nach Seldinger punktiert. Ein 8,5 F Kathetereinführungsbesteck (p.v.b. Medizintechnik, Fa. Smiths Industries®) wird als Schleuse für den fünf-lumigen 7.5 F-Thermodilutions-Einschwemmkatheter nach Swan-Ganz® (Modell 93 A 831, Fa. Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA, USA) benutzt. Unter kontinuierlicher Kontrolle der Druckkurven wird der Katheter in einen Ast der Arteria pulmonalis eingeschwemmt. Über den Swan-Ganz-Katheter wird der systolische und diastolische Pulmonaldruck kontinuierlich, das Herzzeitvolumen, der zentralvenöse Druck und der Wedge-Druck intermittierend gemessen.

Vor Operationsbeginn werden 2.000.000 IE Aprotinin intravenös über eine zwanzigminütige Infusion verabreicht. Anschließend werden 10.000 IE Aprotinin/kgKG/h bis zum Ende der EKZ infundiert.

Vor dem Beginn der EKZ wird eine Antikoagulation durch die intravenöse Gabe von 300 IE/kgKG Heparin erzielt und durch die Messung der Activated clotting time (ACT) überprüft. Der ACT-Wert wird während der EKZ intermittierend gemessen und über 400 Sekunden gehalten. Es folgt die Kanülierung der Gefäße. In die obere und untere Hohlvene wird jeweils eine Kanüle gelegt, durch die das Blut passiv, aufgrund der höheren Lage des Patienten in die Maschine strömt. Durch eine Kanüle in der Aorta ascendens wird das Blut zurück in den Körper gepumpt. Während des partiellen Bypasses strömt immer noch ein Teil des Blutes durch den Lungenkreislauf und es wird mit 100% Sauerstoff beatmet, im weiteren Verlauf wird mit Beginn des totalen Bypasses die Beatmung abgestellt, das gesamte Blut läuft durch die Herz-Lungen-Maschine.

Nach Entfernung der Aortenklemme wird die Beatmung mit 100% Sauerstoff und einem endexpiratorischen Druck von 5 cm H₂O fortgesetzt und so angepasst, dass eine arterielle Sauerstoffsättigung von 95% erzielt wird.

Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wird eine Antagonisierung des Heparins mit Protamin durchgeführt (1,0-1,2 mg auf 1 mg Heparin).

Ferner werden regelmäßig Hämoglobin, Hämatokrit, arterielle Blutgase, Elektrolyte und die ACT bestimmt und die Urinausscheidung mit der Einfuhr bilanziert.

2.2.3 Kardiopulmonaler Bypass

Nach Freilegung des Herzens über eine mediane Sterno- und Pericardiotomie wird mit der Präparation der großen Gefäße zur späteren Kanülierung begonnen. Simultan wird mit der Präparation einer großen Extremitätenvene, meistens der Vena saphena magna, begonnen. In seltenen Fällen dient die Arteria thoracica interna als Umgehungsgefäß beim so genannten Mammaria-Bypass. Im weiteren Verlauf werden die Patienten systemisch mit 400 i.E./kgKG Heparin antikoaguliert.

Der partielle Bypass beginnt mit der Kanülierung der Aorta ascendens und des rechten Vorhofs. Die vorher mit einer kristalloiden Lösung vorgefüllte HLM übernimmt die Funktion des Herzens und der Lunge. Die Herz-Lungen-Maschine wird vor der Operation mit 1600 ml Ringer-Lösung, 200 ml Trasylol, 250 ml Human-Albumin 5%, 20 ml Inzolen KM-21, 20 ml Natriumchlorid 20% und 5000 IE Heparin gefüllt. Dies dient der Hämodilution, einer Verdünnung des Blutes, die besonders bei erhöhter Viskosität in Hypothermie wichtig ist und die bis zu einem Hämatokrit von 20%-25% möglich ist. Probleme hierbei stellen Kalium-Verluste, eine Senkung der Sauerstoffbindungskapazität und eine Flüssigkeitsverschiebung in den Extrazellulärraum durch Senkung der Serumproteine dar. Die Beatmung wird vorübergehend eingestellt. Nach Abklemmen der Aorta wird über den arteriellen Schenkel die gekühlte Kardioplegielösung (HTK-Lösung, Custodiol®, Köhler Inc., D) in den koronaren Kreislauf infundiert. Die HTK-Lösung enthält Elektrolyte (NaCl, KCl, MgCl, CaCl), Aminosäuren (Histidin und Tryptophan) und Mannitol, was die Ischämietoleranzzeit des Herzens während des Herzstillstandes vervielfacht, da die Ischämietoleranz des Herzens nur 15-20 Minuten beträgt.

Der Gasaustausch erfolgt mittels eines Kapillarmembranoxygenators (Univox®, Inc., Baxter, USA). Bei nicht-pulsativem Flow wird eine Flussrate von 2,4 l/m² und ein mittlerer arterieller Druck von 55-65 mmHg aufrechterhalten. Die Operation wird in moderater Hypothermie (32°-34°C) durchgeführt und eine Hämodilution wird bis zu einem Hämatokrit von 20%-25% durchgeführt, um die Mikrozirkulation beziehungsweise Sauerstoffversorgung der Gewebe zu gewährleisten.

Nach Anlage der distalen Gefäßanastomose wird die myokardiale Ischämie durch Öffnen der Aortenklemme (=Reperfusion) mit Entlüftungsmanöver unter Kopftieflage und Lungenblähung beendet. Durch Lungenblähung erfolgt die Entfernung von Luft aus dem linksventrikulären Ausflusstrakt, aufgrund einer Verschiebung des Blutes aus der

Lunge in den linken Ventrikel. Während der Anlage der proximalen Anastomose wird die Beatmung wieder aufgenommen. Die Gefäßnähte werden mit Fibrinkleber gesichert und passagere Schrittmacherkabel am Perikard fixiert. Nach Entfernung der venösen Kanüle wird das Heparin mit 2mg/kg Protamin antagonisiert. Über den arteriellen Schenkel wird das restliche Blut aus der Herz-Lungen-Maschine über die Aorta dem Patienten wieder zugeführt. Substernal und retrokardial platziert der Operateur jeweils eine Jackson-Pratt-Drainage und beginnt mit dem schichtweisen Verschluss. Die mediane Sterniotomie wird mit einer Drahtcerclage stabilisiert. Über den Haemonemics® Cell-Safer Typ 4 wird das HLM-Blut zur Retransfusion aufbereitet und die Erythrozytensuspension retransfundiert. Nach entsprechender Reperfusion und bei stabilen Kreislaufverhältnissen wird die Herz-Lungen-Maschine heruntergefahren und abgestellt, unter Katecholamingabe von Dopamin mit Dosierung von 0,5 µg/kgKG pro Minute und Nitroglyzerin mit Dosierung von 0,5 µg pro Minute oder nach Bedarf höherer Dosierung. Der normothermische Zustand wird durch einen Wärmetauscher wiederhergestellt.

Nach Ende der Operation erfolgt bei stabilen hämodynamischen Parametern die Verlegung der beatmeten Patienten auf die Intensivtherapiestation.

2.2.4 Intensivtherapiestation

Nach Verlegung auf die Intensivtherapiestation und Fortsetzung der Beatmung mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 50% und einem Atemzugsvolumen von 10 ml/kg erfolgt dort die weitere Überwachung. Die Atemfrequenz richtet sich weiterhin nach der arteriellen Kohlendioxidspannung und liegt zwischen 8 und 15/min. Die Analgesiedierung mit Fentanyl und Midazolam wird für weitere 6-8 Stunden fortgeführt.

Die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung beginnt mit der so genannten „intermittent mandatory ventilation“ (IMV). Bei dieser Beatmungsform ist neben der maschinellen Beatmung auch Spontanatmung möglich. Bei weiterer Vigilanzsteigerung der Patienten wechselt der Beatmungsmodus zu CPAP (continuous positive airway pressure). Bei dieser Form der Beatmung wird die Inspiration druckunterstützt und somit die funktionelle Residualkapazität erhöht. Eine Extubation wird angestrebt, wenn die Vigilanz

ausreichend ist und die Blutgasanalysen den präoperativen Ausgangswerten entsprechen. Um die postoperative Hypovolämie und den täglichen Flüssigkeitsbedarf auszugleichen, ist die Gabe von kolloidalen und kristalloiden Infusionslösungen (Gelafundin, HAES 6%, Ringer-Lactat, Tutofosin OPG) nötig. Bei einem Hämatokrit <30% werden zusätzlich Erythrozytenkonzentrate transfundiert. In Abhängigkeit von den hämodynamischen Parametern werden Glyceroltrinitrat, Nifedipin oder Noradrenalin zur Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse eingesetzt.

2.3 Messzeitpunkte

Die Laborparameter und die hämodynamischen Messungen werden jeweils zu folgenden prä-, intra- und postoperativen Messzeitpunkten gemäß dem hier beschriebenen Protokoll durchgeführt und dokumentiert:

Prä/Intraoperativ:

- (1) Messzeitpunkt 1.0 Ausgangsmessung präoperativ (kurz vor Narkoseeinleitung)
- (2) Messzeitpunkt 1.9 20 Minuten nach Beendigung der EKZ

Postoperativ:

- (3) Messzeitpunkt 2.1 4 h nach Aufnahme auf die Intensivstation
- (4) Messzeitpunkt 2.2 8 h nach Aufnahme auf die Intensivstation
- (5) Messzeitpunkt 2.3 12 h nach Aufnahme auf die Intensivstation
- (6) Messzeitpunkt 2.4 24 h nach Aufnahme auf die Intensivstation
- (7) Messzeitpunkt 2.5 48 h nach Aufnahme auf die Intensivstation
- (8) Messzeitpunkt 2.6 72 h nach Aufnahme auf die Intensivstation

2.4 Bestimmung des Laborparameters TNF- α

2.4.1 Asservierung der Proben

Die Blutentnahmen erfolgen präoperativ, intraoperativ und postoperativ. Vor jeder Abnahme werden die Entnahmestellen sorgfältig desinfiziert und jeweils die ersten 2 ml Blut verworfen. Alle Proben zur Bestimmung der TNF- α -Konzentration werden gemischtvenös oder arteriell gewonnen und in Serumröhrchen (der Beckman Coulter GmbH) gesammelt. Die Kodierung erfolgt nach Patienten-Nummer und Messzeitpunkt. Nach Koagulation bei Raumtemperatur wird das Serum durch Zentrifugation (10 min bei 2000 U/min) separiert, abpipettiert und in EppendorfgeläÙe bis zur Bestimmung bei -70°C gelagert.

2.4.2 Methode

Die Proben werden bei Raumtemperatur erwärmt. Zur Bestimmung der Konzentration wird ein Sandwich ELISA (der Beckman Coulter GmbH) verwendet. Dabei ist die im Test-Kit enthaltene Mikrotiterplatte mit monoklonalen Antikörpern (anti-TNF- α Antikörper) gegen den zu messenden Stoff beschichtet. Zuerst werden die Standards oder Proben in die entsprechenden Vertiefungen pipettiert; sie reagieren dann mit dem ersten Antikörper. Nach Abschluss der Reaktion werden überschüssige Bestandteile der Proben und Standards durch Waschen mit einem Mikrotiterplatten-Washer entfernt. Nach Zugabe von enzymmarkierten polyklonalen Antikörpern gegen den zu messenden Stoff (Konjugat) kann sich während der anschließenden Inkubationszeit ein Sandwich-Komplex aus dem ersten Antikörper, dem zu messenden Stoff und dem Konjugat bilden.

Danach wird überschüssiges Konjugat durch Waschen entfernt. Mit der Zugabe der chromogenen Lösung beginnt die Bildung eines farbigen Endproduktes, wobei die Farbintensität zu der Menge des zu messenden Stoffes in den Standards oder Proben proportional ist. Zugabe einer Stoppreagenz beendet die Anfärbereaktion. Anschließend wird die Absorption des farbigen Endproduktes photometrisch bei einer Wellenlänge von 405

nm gemessen. Nach Erstellen der Standardkurve können die unbekanntenen Werte ermittelt werden.

2.4.3 Messung

Das Lyophilisat wird nach Protokoll des Herstellers mit destilliertem Wasser angesetzt und nach 10 min Einwirkungszeit gemischt. Die so erhaltene Konzentration der Standard-Stammlösung beträgt 10 pg/ml. Die Erstellung der Standardreihe erfolgt durch Verdünnung des 10 ng/ml Standards. Zum Ansatz des 1000 pg/ml Standards werden 50 µl des Konzentrats (10 ng/ml) zu 450 µl Diluent 2 (Serum) gegeben und auf dem Vortex gemischt. Für die weitere Verdünnungsreihe werden die Proberöhrchen mit der entsprechenden Konzentration beschriftet (250 pg/ml, 62,5 pg/ml, 15,6 pg/ml, 3,9 pg/ml, 0 pg/ml) und mit je 300 µl Diluent 2 versetzt. Für den 250 pg/ml Standard werden 100 µl des 1000 pg/ml Standard entnommen und mit 300 µl Diluent 2 vermischt, für den 62,5 pg/ml Standard 100 µl aus dem vorherigen und ebenfalls mit 300 µl Diluent 2 vermischt. Nach diesem Schema werden die übrigen Standards erstellt.

Enzymkonjugat, Diluent 2 und Kontrollserum werden nach dem TNF- α Protokoll des Herstellers angesetzt. Die Substratlösung wird 10 min vor Ende der ersten Inkubationszeit rekonstituiert und dann lichtgeschützt verwahrt.

Bei jedem Neuansatz wird ein Standard mitgeführt. Alle Proben, Reagenzien und Standards werden automatisch durch den Tecan-Mega®-Roboter pipettiert.

100 µl Standard oder Probe und 100 µl Enzymkonjugat werden nacheinander von oben nach unten in die wells pipettiert; das erste well wird freigelassen (Substratblank). Die Platte wird abgedeckt bei 18-25°C unter Schütteln (350 UpM) für 2 Stunden inkubiert. Danach erfolgt das 5-malige Waschen der MT-Platte (Waschautomat SLT). 200 µl Substrat werden in alle wells pipettiert und die Platte abgedeckt (<3 min). Nach 30 minütiger Inkubationszeit (bei 37°C mit einer Schüttelfrequenz von 350 UpM) werden 50 µl in alle wells pipettiert. Der Reader wird gegen 200 µl Substratlösung und 50 µl Stopplösung geeicht und die Absorption jedes wells gemessen. Um störende Farbentwicklung zu verhindern, wird ein Referenzfilter (620 nm) verwendet.

2.4.4 Auswertung und Leistungsmerkmale der Bestimmung

Die Auswertung und Erstellung der Standardkurven wird mit Hilfe der „Easy-Fit-Software“ vorgenommen. Zur Anwendung kommt die Spline-Funktion. Der Hersteller gibt Plasmakonzentrationen bis zu 15 pg/ml als Normwerte an. Die untere Nachweisgrenze (Sensitivität) von TNF- α liegt bei 4 pg/ml. Die photometrisch bestimmte Absorption tendiert bei einer Konzentration von 1 μ g/ml gegen Null. Es besteht keine Interferenz bei Konzentrationen kleiner als 100 ng/ml. Kreuzreaktionen sind nicht bekannt (<0,0001% gegenüber anderen Zytokinen). Der Variationskoeffizient innerhalb des Tests (intraassay CV) beträgt 6,8%, zwischen den Tests (interassay CV) 13,8%.

2.5 Transösophageale Echokardiographie (TEE)

2.5.1 Methode und Durchführung

Bei der TEE wird ein flexibles Instrument, das ähnlich wie ein Gastroskop aufgebaut ist, in den Ösophagus eingeführt. Die Sonde hat einen flexiblen Schaft mit einem miniaturisierten Ultraschallkopf an der Spitze. Der Transducer befindet sich am beweglichen, distalen Schaftende und wird durch die Steuereinheit am proximalen Kopf gesteuert. Zum Einsatz kommt ein 5-Mhz-Biplan-Transducer (HP SONOS 5500) mit integrierter Dopplereinheit für Farb-, gepulste und kontinuierliche Doppler-Aufzeichnungen. Die Steuervorrichtung besteht aus zwei Rädern, wobei der innere Regler für die Angulation nach anterior/posterior und der äußere Regler seitliche Angulationen bis zu 90° in beide Richtungen ermöglicht. Durch eine Anzeige der Neutral-Null-Stellung und einer möglichen Arretierung in allen Einstellungen wird die Handhabung erleichtert. Ein Thermistor zeigt Überhitzung an und stoppt bei Überschreiten von 42° C die Stromversorgung der Sonde. Vor dem Einführen der Sonde wird diese mit einem Gummischlauch mit Ultraschallgel vor Läsionen geschützt, dies erleichtert gleichzeitig die Reinigung der Sonden.

Über das dazugehörige Gerät werden die Signale auf den Monitor projiziert, die Bilder im A-, B-, und M-Mode ebenso, wie die PW- und CW-Doppler-Flußprofile und die mit dem Farbdoppler gemessenen Werte.

Nach Ausschluss von Kontraindikationen wird die Sonde – geschützt durch einen Beißring – nach der Intubation in Linksseitenlage oder Rückenlage bei nach vorne gebeugtem Kopf wie ein Gastroskop behutsam in den Ösophagus geschoben, eventuell mit Hilfe eines Laryngoskops.

Eine Änderung der Schnittebene kann im Ösophagus durch Vor- und Zurückschieben der Sonde, durch Rotation nach rechts oder links, durch Angulation in vier Ebenen und durch Rotation des multiplanen Transducers erreicht werden. Die zwei Messzeitpunkte werden im folgenden kurz beschrieben:

präoperativ: TEE 1, Baseline (direkt nach der Einleitung)

postoperativ: TEE 2, nach der Hautnaht

Die Untersuchung beginnt mit der Einstellung von Standardebenen zur Beurteilung der einzelnen Myokardanteile. Unterschieden wird grundsätzlich in Quer- und Längsachsenblicke. Im Querachsenblick werden die Ultraschallwellen senkrecht, im Längsachsenblick parallel zur Untersuchungssonde abgegeben. 40-45 cm von der Zahnreihe entfernt gibt der Transducer im mittleren transgastrischen Transversal- oder Kurzachsenblick einen Überblick über sämtliche Wandabschnitte des linken Ventrikels, Lateral-Vorder- Hinterwand und Septum [114]. Auch zur intraoperativen Dauerüberwachung eignet sich diese Einstellung gut, besonders aufgrund der guten Darstellung von Wandbewegungsstörungen. Auch lassen sich Ejektionsfraktion, fractional shortening, linksventrikuläre Querschnitte und die Wandspannung des linken Ventrikels aus dieser Perspektive errechnen. Die Ejektionsfraktion wird aus dem Unterschied zwischen enddiastolischem und endsystolischem Bild ermittelt. Der enddiastolische Durchmesser ist wichtig im Hinblick auf Aussagen über die Vorlast des Herzens [139]. Diastolische Störungen zeigen sich in Änderungen der Füllungsrate und der Herzraumdimensionen, während systolische Störungen vor allem über Wanddicken und Wandbewegungsstörungen identifiziert werden können. Der mittlere Longitudinalblick und der tiefe Längsachsenblick, der zur Beurteilung von Hinterwand, Vorderwand und Spitze geeignet ist, sind weitere transgastrische Positionen. Aorta ascendens, Vena cava superior, die Pulmonalarterien und Pulmonalvenen können eingestellt werden und Flussprofile mit Hilfe des Dopplers bestimmt werden. (Diese Einstellung ähnelt den transthorakal gewonnenen Bildern am meisten.)

Die transösophagealen Positionen folgen: man beginnt mit dem Transversal- oder Vierkammerblick mit Beurteilung von Lateralwand, Ventrikelseptum und Spitze. Zusätzlich werden Aortenklappe und Teile der Mitralklappe dargestellt und der linksventrikuläre Ausflusstrakt. Durch Retroflexion des Schallkopfes gelingt die Einstellung dieser Bilder bis zu 35 cm von der Zahnreihe entfernt. Wird die Sonde nun mit leichter Höhenkorrektur mit dem Uhrzeigersinn gedreht, zeigt sich der Longitudinal-oder Zweikammerblick. In dieser sagittalen Schnittführung kann die Kontraktilität von Hinter- und Vorderwand und Herzspitze beurteilt werden. Zum Abschluss der Untersuchung wird 25-35 cm distal der Zahnreihe der Basalblick, auch hoher transösophagealer Transversalblick genannt, durchgeführt.

Ein typisches Flussprofil mit der E-Welle, dem frühdiastolischen Geschwindigkeitsgipfel und der A-Welle, dem niedrigen spätdiastolischen Anstieg der Flussgeschwindigkeit, erhält man, wenn man den Strahl der Ultraschallwellen genau durch die Mitte der Mitralklappe legt und den PW-Doppler hinzu schaltet. Auch Beschleunigung und Geschwindigkeitsabnahme des Flusses können hier beurteilt werden. Die Flüsse sind abhängig von den Druckunterschieden zwischen linkem Vorhof und linker Kammer und der Druckgradient in der Beschleunigungsphase ist physiologischerweise größer als zur Dezelerationszeit [29].

2.5.2 Beurteilung

2.5.2.1 Systolische linksventrikuläre Herzfunktion

2.5.2.1.1 Regionale systolische linksventrikuläre Herzfunktion

Die regionale systolische linksventrikuläre Herzfunktion wird in der transösophagealen Echokardiographie anhand der linksventrikulären Wandbeweglichkeit überprüft.

Linksventrikuläre Wandbeweglichkeit (=LV wall motion bzw. Kontraktilität):

Wanddicke und Wandbewegung sind die Parameter, über die das Ausmaß der regionalen Wandbewegungsstörungen des Herzmuskels beurteilt wird. Zu beiden Messzeitpunkten wird die Kontraktilität der einzelnen Wandabschnitte (jeweils Hinterwand, Lateralwand, Vorderwand, Ventrikelseptum und Herzspitze) nach folgenden Kriterien beurteilt:

0=normale Wandbewegung

1=geringe Hypokinesie

2=schwere Hypokinesie

3=Akinesie

4=Dyskinesie

()=schwer beurteilbar

Normale Wandbewegung liegt bei Verringerung des Radius um über 30% vor, geringe Hypokinesie bezeichnet eine langsamere und schwächere Kontraktion des Herzens mit Radiusverkleinerung der Höhlen von 10% - 30% und bei schwerer Hypokinesie verringert sich der Radius um weniger als 10%. Bei akinetischem Befund fehlt jede Wandbewegung und beim dyskinetischen Bild liegt eine paradoxe Wandbewegung während der Systole vor. Man geht davon aus, dass hypokinetische Areale nur minimal verringert durchblutet sind, wobei Akinesie und Dyskinesie erst bei signifikanten Durchblutungsstörungen auftreten und aussagekräftiger im Hinblick auf die postoperative Mortalität sind [46]. Bei sämtlichen Beurteilungen muss der Ultraschallstrahl durch die Mitte des Ventrikels geführt werden, um aussagekräftige Ergebnisse zu liefern. Aus einigen Ebenen der TEE (siehe Anhang) lassen sich bestimmte Herzabschnitte nicht beurteilen. Diese sind im Studienprotokoll der TEE mit X gekennzeichnet. Die Gesamtbeurteilung der einzelnen Wandabschnitte erfolgt durch Addition der Einzelwerte und anschließender Division durch die Anzahl dieser. Schwer beurteilbare Werte bleiben dabei unberücksichtigt.

2.5.2.1.2 Globale systolische linksventrikuläre Herzfunktion

Die Parameter fractional shortening, Ejektionsfraktion und die linksventrikuläre endsystolische Wandspannung geben in der transösophagealen Echokardiographie die globale linksventrikuläre Herzfunktion wieder. Auch diese Parameter werden wie die gesamten Determinanten der Herzfunktion präoperativ und postoperativ bestimmt. Im folgenden werden die drei Parameter kurz vorgestellt und ihre Bedeutung erklärt.

Fractional Shortening (FS=Verkürzungsfraction):

Die Verkürzungsfraction wird in Prozent angegeben, wobei der Normalwert bei 25-45% liegt. Das FS ist ein weiterer Index der Kontraktilität. Die prozentuale Verkürzungsfraction wird errechnet aus endsystolischen und enddiastolischen Herzdimensionen im M-Mode aus dem transgastralen Kurzsachsenschnitt. Nur die kurze Achse kann beurteilt werden, die sich zwischen Systole und Diastole abspielt, nach der Formel:

$$FS = \frac{EDD - ESD}{EDD} (\%),$$

dabei ist EDD der enddiastolische Durchmesser, ESD der endsystolische Durchmesser. Es werden maximale diastolische, sowie der minimale systolische linksventrikuläre Durchmesser bestimmt.

Ejektionsfraktion (=EF):

Ebenfalls wird die EF in Prozent angegeben, der Normalwert liegt bei $68 \pm 4\%$. Errechnet wird die Auswurffraktion nach der Formel:

$$EF = (EDV - ESV) / EDV (\%),$$

dabei ist EDV das enddiastolische Volumen, ESV das endsystolische Volumen.

Die Ejektionsfraktion ist ein Index der Kontraktilität, der in zweidimensionaler Technik über endsystolische und enddiastolische Flächenverhältnisse errechnet wird [145]. Setzt man das Schlagvolumen zum enddiastolischen Volumen in Beziehung, erhält man die EF in Prozent. Sie ist abhängig von der Vorlast, der Nachlast und dem Schlagvolumen. Bei steigender Nachlast fällt die Ejektionsfraktion ab, ohne eine Änderung der Kontraktilität. Ebenso ist bei sehr geringer Vorlast mit einer erniedrigten Ejektionsfraktion zu rechnen. Trotz des Abfalls kann jedoch das Schlagvolumen normal sein.

Bei Berechnungen der EF aus dem TEE-4-Kammerblick ist zu berücksichtigen, dass in vielen Fällen die linksventrikuläre Apexregion tangential angeschnitten wird. Dabei kann es zu signifikanten Fehlmessungen kommen, die häufig zu einer Überschätzung der EF führen.

Eine bessere Beurteilung der globalen linksventrikulären Funktion gelingt im transgastrischen Querschnitt des linken Ventrikels [145].

Linksventrikuläre endsystolische Wandspannung (=LVESWS oder Nachlast):

Die endsystolische Wandspannung ist in erster Linie ein Maß für die Nachlast und wird angegeben in dyne/cm^2 , normalerweise sind Werte um $80-90 \text{ dyne/cm}^2$ zu erwarten.

Nach folgender Formel erfolgt die Berechnung:

$$LVESWS = 1,35 \times ESP \times ESD / 4 \times hes \times (1 + hes / ESD),$$

dabei ist ESP der endsystolische Druck, der bei jeder Messung aus den Werten der arteriellen Kanüle notiert wird, ESD der endsystolische Ventrikeldurchmesser und hes die endsystolische Wanddicke.

Die notwendigen Bestimmungen können in der Kurzachse auf Höhe der Papillarmuskeln durchgeführt werden. Dabei gelangen M-Mode wie auch zweidimensionale Echoabbildungen zur Anwendung. Die LVESWS ist abhängig von den diastolischen ventrikulären Dimensionen, dem systolischen Blutdruck und der Wanddicke, die aus der Differenz zwischen Epikard und Endokard berechnet wird. Die größte Wandspannung besteht während der isovolumetrischen Kontraktionsphase, also beim Vorliegen einer diastolischen Konfiguration des Ventrikels. Höhere Werte treten auf bei Ventrikelvergrößerung aufgrund von zum Beispiel Hypertonie oder Aortenstenose, im Sinne einer Druckbelastung.

2.5.2.2 Diastolische linksventrikuläre Herzfunktion

Bei der Beurteilung der diastolischen linksventrikulären Herzfunktion erfolgt keine Unterteilung in regionale oder globale Determinanten wie bei der systolischen Funktion. Im folgenden werden wiederum die fünf Parameter, die die diastolische Funktion in der transösophagealen Echokardiographie widerspiegeln, dargestellt.

Maximum E-Welle:

Angegeben wird das Maximum der E-Welle in cm/s, es wird also die maximale Geschwindigkeit gemessen. Normwerte liegen im Bereich von 60 cm/s. Die E-Welle an der Mitralklappe ist die frühe (early) diastolische Füllungswelle des linken Ventrikels.

Maximum A-Welle:

Auch hier erfolgt die Angabe des Geschwindigkeitshöhepunktes der A-Welle in cm/s, der Normwert liegt mit 30-60 cm/s allerdings niedriger als die maximale Geschwindigkeit der E-Welle. Die A-Welle an der Mitralklappe wird im gleichen Modus wie die E-Welle gemessen und beschreibt die späte diastolische Füllung, die durch die Vorhofkontraktion bewirkt wird.

Auffällige Flussprofile finden sich bei Tachykardien im Sinne von einem Zusammenfallen der beiden Wellen, Ausbleiben der A-Welle bei Vorhofflimmern oder breiter E-Welle bei Mitralinsuffizienz, beziehungsweise hoher E-Welle bei Mitralstenose.

E/A-Ratio:

Entscheidend ist das Verhältnis der E-Welle zur A-Welle (=E/A-Quotient), der physiologischerweise bei einem Wert von über 1 liegen sollte, das bedeutet, dass die maximale Geschwindigkeit der E-Welle größer sein sollte als die der A-Welle. Eine Angleichung zwischen E und A, wie sie zum Beispiel auch bei älteren Normalkollektiven zu finden ist, spricht für eine abnehmende linksventrikuläre Compliance. Bei Patienten mit schwerer Herzmuskelhypertrophie und linksventrikulärer diastolischer Einstromerschwerernis aufgrund einer arteriellen Hypertonie, einer Aortenstenose oder einer hypertrophisch obstruktiven Kardiomyopathie liegt der E/A-Quotient bei Werten kleiner als 1.

Isovolumetrische Relaxationszeit:

Dies ist die Phase zwischen dem Auftreten der Q-Welle im EKG mit dem Aortenklappenschluss und der Öffnung der Mitralklappe. Normwerte der isovolumetrischen Relaxationszeit liegen um 80 ± 10 ms. Während dieser Phase sind Aorten- und Mitralklappensegel geschlossen. Die Relaxation ist sehr wichtig für die frühe Füllungsphase des linken Ventrikels. Sie gilt als die Präejektionsphase und benötigt Energie. Daher wird im Rahmen einer Ischämie die Entspannung vermindert und die Relaxationszeit verkürzt. Dies betrifft hauptsächlich den ersten Teil der Diastole und lässt enddiastolisches Volumen und enddiastolischen Druck unbeeinflusst. Verlängert ist die Zeit der Relaxation im Rahmen von linksventrikulären Störungen, zum Beispiel bei ausgeprägter koronarer Herzkrankheit.

Dezelerationszeit:

Die Geschwindigkeitsabnahme (in ms) des Flusses an der Mitralklappe hängt vom Druckverhältnis zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel ab und hat einen Normwert von 220 ms. Eine verzögerte Dezelerationszeit findet sich zum Beispiel bei Mitralstenose.

2.6 Datenerfassung

Die Dokumentation klinischer Daten der Patienten wird anhand eines Erhebungsbogens (siehe Anhang) während der Entnahme der Blutproben durchgeführt und später mit der abgeschlossenen Patientenakte vervollständigt.

Sämtliche erhobenen Daten werden verschlüsselt und mit Hilfe des Computerprogramms SPSS (Statistical Package for the social Science) verarbeitet. Zur Erstellung der Graphiken findet zusätzlich das Kalkulationsprogramm Microsoft Excel Verwendung.

2.7 Statistik

2.7.1 Deskriptive Statistik

Von jedem Parameter werden gruppenspezifisch zu jedem Messzeitpunkt der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Anschließend werden Urlisten erstellt, welche Mittelwert, Median, Standardabweichung, Spannweite, Minimum, Maximum und die Perzentilen der beiden Gruppen beziehungsweise der Verstorbenen und Überlebenden nebeneinander stellen und einen direkten Vergleich ermöglichen (siehe Anhang). Außerdem werden Verläufe der Parameter über den Beobachtungszeitraum graphisch dargestellt.

2.7.2 Analytische Statistik

Die in Abschnitt 2.7.1 errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Messzeitpunkte werden primär mit dem nicht-parametrischen Test zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben mit dem U-Test nach Mann und Whitney analysiert. Er basiert auf einer gemeinsamen Rangreihe der Werte beider Stichproben.

Signifikante Unterschiede werden bei $\alpha < 0,005$ festgelegt.

Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Parametern werden mit dem Korrelationskoeffizienten r und der Irrtumswahrscheinlichkeit p nach Pearson geprüft. Ein statistischer Vergleich der einzelnen Korrelationskoeffizienten erfolgt nach Z-Transformation mit dem Zwei-Stichproben-t-Test für Korrelationskoeffizienten.

Zur verbalen Beschreibung der Größe des Betrages des Korrelationskoeffizienten sind folgende Abstufungen üblich:

Tabelle 2-1: Abstufungen zur verbalen Beschreibung der Größe des Betrages des Korrelationskoeffizienten nach [61].

Wert	Interpretation
bis 0,2	sehr geringe Korrelation
bis 0,5	geringe Korrelation
bis 0,7	mittlere Korrelation
bis 0,9	hohe Korrelation
über 0,9	sehr hohe Korrelation

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Untersuchungen

3.1.1 Demographische Daten und Eigenschaften der Patientengruppen

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

	Gesamt (n=57)	Gruppe A (n=32)	Gruppe B (n=25)
Geschlecht (m/w)	12w/45m	7w/25m	5w/20m
Gewicht (kg)	75,38±13,44	77,7±11,14	72,42±15,66
Größe (cm)	169,97±9,0	171,63±8,88	167,84±8,87
KOF (cm²)	1,86±0,2	1,9±0,17	1,81±0,23
Alter (Jahre)	64,75±9,43	64,19±9,53	65,48±9,46
Dauer HLM (min)	66,61±20,74	60,13±14,27	74,92±24,76
Dauer X-clamp (min)	42,16±14,12	39,59±11,76	45,44±16,32
EF (%)	52,5±17,36	65,03±10,09	35,63±8,12

KOF=Körperoberfläche; HLM=Herz-Lungen-Maschine; EF=Ejektionsfraktion; X-clamp=Aortenabklemmung

Das untersuchte Kollektiv von insgesamt 57 Patienten wird der Fragestellung gemäß in zwei Gruppen unterteilt:

Gruppe A: Patienten mit einer Ejektionsfraktion >50%, n=32 und

Gruppe B: Patienten mit einer Ejektionsfraktion <50%, n=25.

Die demographischen Daten, die Dauer von HLM und die Aortenabklemmzeit unterscheiden sich nur minimal, was die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen hervorhebt.

Die Geschlechterverteilung wird verschlüsselt mit den Werten von 1 für weibliche und 2 für männliche Studienteilnehmer. Der prozentuale Frauenanteil liegt insgesamt mit 21,1% (Gruppe A mit 21,9%, Gruppe B mit 20%) niedriger als der prozentuale Anteil männlicher Studienteilnehmer (insgesamt 78,9%, Gruppe A 78,1% Männer zu 80% Männer in Gruppe B).

Das mittlere Gewicht der Studiengruppe A beträgt 77,7±11,14 kg, im Vergleich zur Gruppe B mit 72,42±15,66 kg. Die Größe ergibt Mittelwerte von 171,63±8,88 cm in A

zu $167,84 \pm 8,87$ cm in B. Für die Körperoberflächen können Mittelwerte von $1,90 \pm 0,17$ m² (Gruppe A) und $1,81 \pm 0,23$ m² (Gruppe B) errechnet werden.

Das mittlere Alter beträgt insgesamt $64,75 \pm 9,43$ Jahre, $64,19 \pm 9,53$ Jahre in Gruppe A zu $65,48 \pm 9,46$ Jahren in Gruppe B.

Die einmalig erhobenen Werte zeigen folgende Charakteristik:

Die Zeit des Anschlusses an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) beträgt im Schnitt in Gruppe A $60,13 \pm 14,27$ min zu $74,92 \pm 24,76$ min in Gruppe B und die Dauer der Aortenabklemmung (X-clamp) $39,59 \pm 11,76$ min (Gruppe A) und $45,44 \pm 16,32$ min (Gruppe B).

Bei der Ejektionsfraktion liegen die Mittelwerte insgesamt bei $52,5 \pm 17,36$ %, es zeigen sich große Unterschiede beim Gruppenvergleich: Gruppe A ($65,03 \pm 10,09$ %) zu Gruppe B ($35,63 \pm 8,12$ %).

In der folgenden Tabelle 3-2 wird die postoperative Überlebensdauer der insgesamt neun verstorbenen Patienten aus beiden Gruppen dargestellt.

Tabelle 3-2: Postoperative Überlebensdauer (in Tagen) der verstorbenen Patienten (aus Gruppe A und B): Mittelwerte und Standardabweichung

Gruppe	ID	Überlebensdauer	Mittelwerte und Standardabweichung
A	10	2d	18,5±23,33
	76	35d	
B	1	745d	239,0±263,99
	25	16d	
	39	14d	
	47	441d	
	53	423d	
	87	173d	
	98	239d	

ID=Identifikationsnummer; d=Anzahl der Tage

In Gruppe A versterben 2 von 32 Patienten, in der Gruppe B 7 von 25 Patienten. Die Überlebensdauer (in Tagen) ergibt Mittelwerte von $18,5 \pm 23,33$ d in Gruppe A und $239,0 \pm 263,99$ d in Gruppe B. Die kürzeste Überlebensdauer liegt in Gruppe A vor, der Patient überlebt 2 Tage, in Gruppe B beträgt der kleinste Wert 14 Tage. Die längste Ü-

berlebensdauer der Verstorbenen in Gruppe A erreicht ein Patient mit 35 Tagen, in Gruppe B liegt der höchste Wert bei 745 postoperativ überlebten Tagen.

Eine tendenziell höhere Überlebensdauer der Verstorbenen liegt somit in der Gruppe B vor.

3.1.2 TNF- α -Konzentrationen

3.1.2.1 Graphische Darstellung als Boxplot

Die Werte sind in den entsprechenden Tabellen im Anhang dargestellt.

Die Anzahl der Patienten variiert zu den Messzeitpunkten zum Teil erheblich, da bei späten Messzeitpunkten (zum Beispiel ab 2.4=24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation) aus verschiedenen Gründen nicht immer eine Blutentnahme möglich ist. In den meisten Fällen ist zu den späteren Zeitpunkten der zentrale Zugang bereits entfernt, so dass auf eine Blutentnahme in diesen Fällen verzichtet wird.

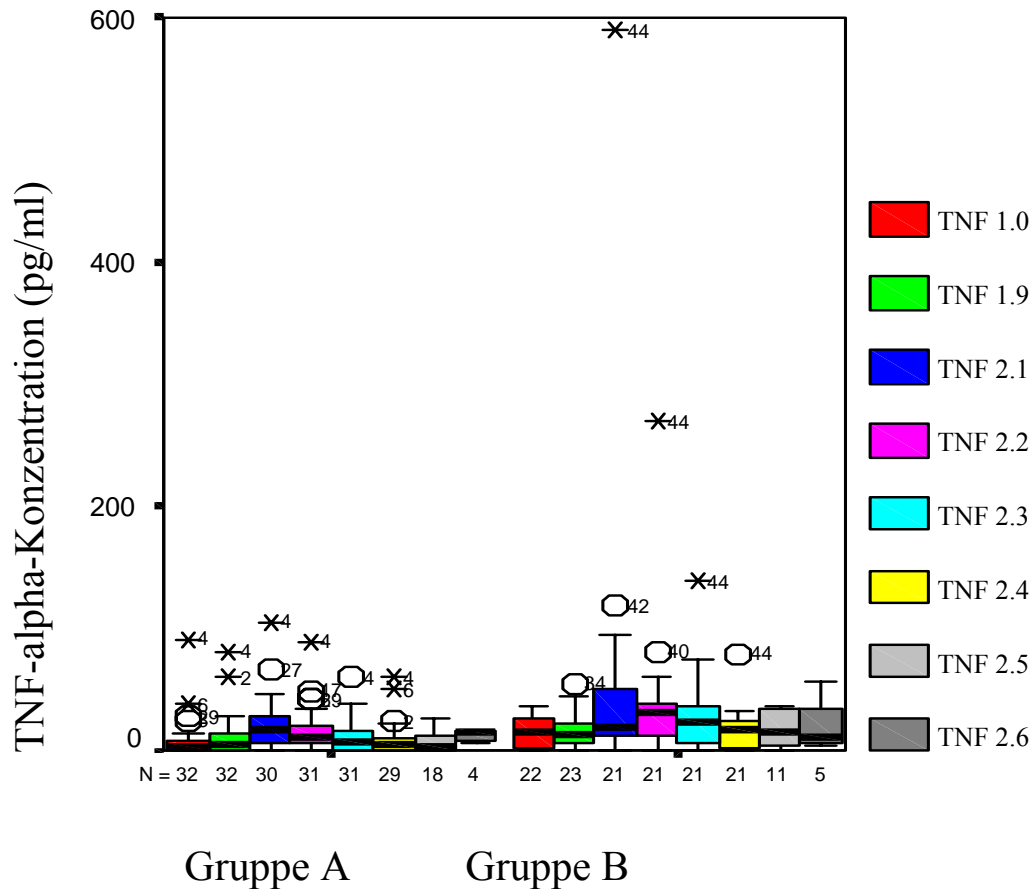
In Gruppe A (n=32) liegen bei 1.0 und 1.9 jeweils 32 Blutproben (=100%) vor, bei 2.1 sind es 30 Blutproben, das heißt, von 2 Patienten liegen keine Proben vor. Bei 2.2 und 2.3 liegen Daten von jeweils 31 Patienten vor. Bei Messzeitpunkt 2.4 fließen bereits von 3 Patienten Daten nicht mit in die Berechnung ein, bei 2.5 sind es 14, das heißt, dass nur von 18 Patienten Blutproben gewonnen werden können. Zum Messzeitpunkt 2.6 kann lediglich noch bei 4 Patienten eine Blutprobe entnommen werden, in den anderen 28 Fällen ist dies leider nicht mehr möglich.

In Gruppe B (n=25) fehlen bereits bei 1.0 Daten von 3 Patienten, gültig sind die Daten von 22 Patienten bei dem ersten Messzeitpunkt. Bei 1.9 beträgt der Verlust 2 von 23 Patienten. Von 2.1 an bis einschließlich 2.4 findet bei jeweils 4 Patienten keine Probenentnahme statt. Bei 2.5 können von 11 Patienten Blutentnahmen erfolgen, bei 14 ist dies nicht der Fall. Zum letzten Zeitpunkt (2.6) fließen nur noch Daten von 5 Patienten in die Berechnung ein, Daten beziehungsweise Blutentnahmen von den restlichen 20 Patienten können nicht mehr erhoben werden.

Die Darstellung in Form des hier gewählten Box-Whisker-Plots trägt der graphischen Veranschaulichung der Daten und Maßzahlen Rechnung. Ausgangspunkt dieser Be-

rechnung bildet die Box, deren untere und obere Begrenzungslinien durch das untere und obere Quartil der Messergebnisse festgelegt sind. Innerhalb der Box wird der Median durch eine horizontale Linie und das arithmetische Mittel durch einen Punkt markiert. Die Whiskers (vertikale Linienstücke) werden unterhalb beziehungsweise oberhalb der Box abgetragen. Die Linienendpunkte sind durch den größten und kleinsten Messwert definiert. Wenn allerdings diese Werte vom oberen beziehungsweise unteren Rand der Box zu weit entfernt liegen, endet die Linie bei dem höchsten beziehungsweise niedrigsten Messwert, der gerade noch innerhalb dieses Bereiches liegt. Alle Messwerte die extremer sind, werden einzeln dargestellt.

3.1.2.1.1 Gruppe A und Gruppe B im Vergleich



N=Anzahl der Patienten

Abb. 3-1: Boxplotdarstellung der TNF- α -Konzentration in den Gruppen A und B zu den verschiedenen Messzeitpunkten

Bei dem Messzeitpunkt 1.0 ergeben sich Messergebnisse zwischen 0,00 pg TNF- α /ml (Minimum) und 91,00 pg TNF- α /ml (Maximum) in Gruppe A, ein Median von 2,98 pg/ml und eine Spannweite von 91,00 pg/ml. Die 75-iger Perzentile (=oberes Quartil) liegt bei 8,87 pg/ml, das heißt, dass 75% der Patienten einen Wert kleiner oder gleich diesem Wert haben. In Gruppe B liegt das Minimum der TNF- α -Konzentration ebenfalls bei 0,00 pg/ml, das Maximum hingegen bei 36,00pg/ml bei einem Median von 15,50 pg/ml und einer Spannweite, die 36,00 pg/ml beträgt. Die 75-iger Perzentile liegt in Gruppe B bei 27,50 pg/ml.

Bei dem Messzeitpunkt 1.9 liegt das Minimum in Gruppe A bei 0,00 pg/ml und das Maximum bei 81,00 pg/ml. Der Median liegt bei 4,50 pg/ml, die Spannweite bei 81,00

pg/ml. Die Spannweite wird als Abstand zwischen dem größten und dem kleinsten Messwert berechnet. Die 75-iger Perzentile liegt bei 14,87 pg/ml. In Gruppe B bemessen sich die Ergebnisse auf 0,00 pg/ml (Minimum) und 55,00 pg/ml (Maximum), auf einen Median von 14,00 pg/ml und eine Spannweite von 55,00 pg/ml. Die 75-iger Perzentile bemisst sich auf 23,00 pg/ml.

Zu dem Messzeitpunkt **2.1** wird in Gruppe A ein Minimum von 0,00 pg/ml und ein Maximum von 105,00 pg/ml festgestellt. Es errechnet sich ein Median von 17,00 pg/ml und eine Spannweite von 105,00 pg/ml. 75% der Patienten haben Werte, die kleiner oder gleich 29,25 pg/ml sind (=75-iger Perzentile) In Gruppe B liegt das Minimum bei 1,00 pg/ml, das Maximum bei 589,50 pg/ml. Der Median präsentiert sich bei 20,00 pg/ml und die Spannweite beträgt 588,50 pg/ml. 75 % der Patienten haben Werte, die kleiner oder gleich 54,00 pg/ml sind (=75-iger Perzentile).

Bei dem Messzeitpunkt **2.2** werden in Gruppe A als Minimum 0,00 pg/ml und als maximaler Wert 89,00 pg/ml gemessen. Der Median befindet sich bei 12,00 pg/ml, die Spannweite hat einen Wert von 89,00 pg/ml. 20,00 pg/ml ist der Wert der 75-iger Perzentile. In Gruppe B findet man ein Minimum von 0,00 pg/ml und ein Maximum von 269,50 pg/ml vor. 31,00 pg/ml gibt die Lage des Medians an (=jener Wert, der, nachdem man alle Werte der Größe nach gelistet hat, in der Mitte steht; der Median setzt also keinerlei Berechnungen voraus), 269,50 pg/ml steht für die Spannweite. Die 75-iger Perzentile hat einen Wert von 40,50 pg/ml.

Zum Messzeitpunkt **2.3** ergeben sich für die Gruppe A folgende Messergebnisse: Das Minimum weist einen Wert von 0,00 pg/ml, das Maximum einen Wert von 60,00 pg/ml auf. Der Median kann bei 8 pg/ml festgelegt werden bei einer Spannweite von 60,00 pg/ml. Die 75-iger Perzentile errechnet sich auf einen Wert von 18,00 pg/ml. In Gruppe B ergeben sich folgende Werte: Ein Minimum von 1,00 pg/ml und ein Maximum von 138,00 pg/ml. Der Median liegt bei 24,00 pg/ml, die Spannweite bei 137,00 pg/ml. 41,50 pg/ml gibt den Wert der 75-iger Perzentile wieder.

Bei dem Messzeitpunkt **2.4** ermittelt sich für die Gruppe A ein Minimum von 0,00 pg/ml und ein Maximum von 60,00 pg/ml bei einem Median von 4,24 pg/ml bzw. einer Spannweite von 60,00 pg/ml. Der Wert für die 75-iger Perzentile beläuft sich auf 10,50 pg/ml. Der kleinste Wert (Minimum) in Gruppe B liegt bei 0,00 pg/ml, der größte Wert (Maximum) bei 79,50 pg/ml. Der Median bemisst sich auf 17,00 pg/ml und die Spann-

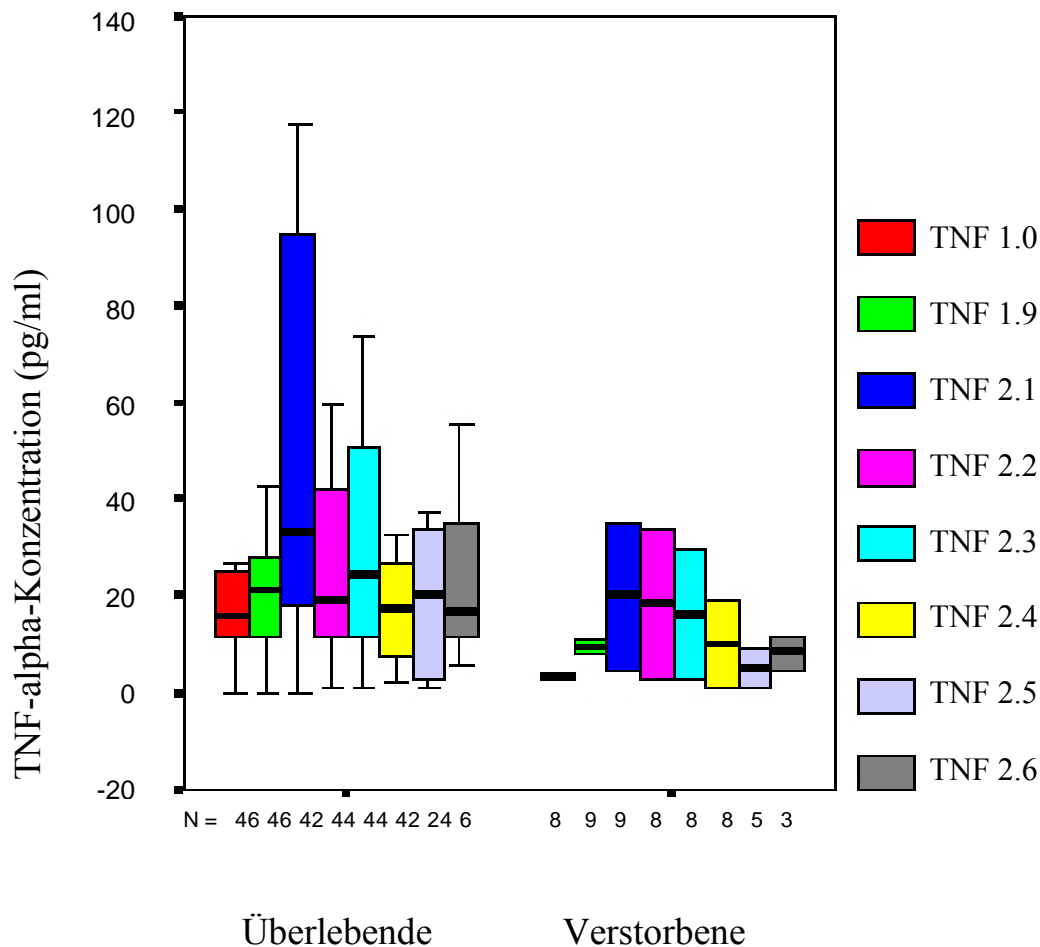
weite auf 79,50 pg/ml. Somit errechnet sich für die 75-iger Perzentile ein Wert von 25,00 pg/ml.

Zum Messzeitpunkt **2.5** liegt das Minimum bei 0,00 pg/ml und das Maximum bei 27,00 pg/ml in Gruppe A. Der Median ergibt nach der Auflistung einen Wert von 2,85 pg/ml. Die Spannweite beträgt 27,00 pg/ml. Die 75-iger Perzentile beläuft sich auf 13,75 pg/ml. In Gruppe B zeigt das Minimum einen Wert von 0,00 pg/ml auf und das Maximum 37,00 pg/ml mit einem Median, der bei 16,00 pg/ml liegt und einer Spannweite, die 37,00 pg/ml beträgt. 34,00 pg/ml ist derjenige Wert, der die 75-iger Perzentile widerspiegelt.

Bei dem Messzeitpunkt **2.6** zeigt sich in der Gruppe A ein Minimum von 6,00 pg/ml bei einem Maximum von 17,00 pg/ml. 13,00 pg/ml gibt den Wert für den Median an; die Spannweite beläuft sich auf 11,00 pg/ml, die 75-iger Perzentile auf 17,00 pg/ml. In Gruppe B liegt das Minimum bei 5,00 pg/ml, das Maximum bei 55,50 pg/ml. Der Median ergibt einen Wert von 12,00 pg/ml, die Spannweite liegt bei 50,50 pg/ml. Die 75-iger Perzentile bemisst sich auf 45,25 pg/ml.

Die Abbildung 3-1 zeigt, dass zwischen den beiden Gruppen eine große Übereinstimmung herrscht. Die Fehlerbalken sind bei beiden Gruppen fast deckungsgleich. Für diese Gruppenbildung ist wahrscheinlich eine geringe oder gar keine Signifikanz zu erwarten.

3.1.2.1.2 Überlebende und Verstorbene im Vergleich



N=Anzahl der Patienten

Abb. 3-2: Boxplotdarstellung der TNF- α -Konzentration bei den Überlebenden und Verstorbenen zu den verschiedenen Messzeitpunkten

Im folgenden werden Werte aller Überlebenden (beider Gruppen) den Werten der Verstorbenen (beider Gruppen) gegenübergestellt. Daraus ergibt sich ein Verhältnis von insgesamt 48 Überlebenden zu 9 Verstorbenen.

Bei 1.0 und 1.9 fließen bei den Überlebenden die Ergebnisse von 46 Probanden in die Statistik mit ein. Bei 2.1 sind es 42 Probanden (über 6 Patienten liegen also keine Daten vor). Zu den Messzeitpunkten 2.2 und 2.3 liegen Daten von 44 Patienten vor, bei 2.4 sind es noch 42. Bei 2.5 liegen nur Daten von 50% der Patienten vor (=24 Patienten). 6 Patienten verbleiben zum letzten Messzeitpunkt, das heißt, dass Daten der restlichen 42 Patienten fehlen.

Von den 9 Verstorbenen liegen zum Messzeitpunkt 1.0 Daten von 8 Patienten vor, zu den Zeitpunkten 1.9 und 2.1 liegen von allen Patienten Daten vor; bei 2.2, 2.3 und 2.4 konnte lediglich von einem Patienten keine Blutprobe entnommen werden. Bei 2.5 fließen Daten von 5, bei 2.6 Daten von nur noch von 3 Probanden mit in die Auswertung ein.

Bei dem Messzeitpunkt **1.0** liegt das Minimum der TNF- α -Konzentration bei den Überlebenden bei 0,00 pg/ml und das Maximum bei 91,00 pg/ml. Der Median liegt bei 4,00 pg/ml, die Spannweite bei 91,00 pg/ml. Die 75-iger Perzentile liegt bei 18,25 pg/ml. Bei den Verstorbenen bemessen sich die Ergebnisse auf 0,00 pg/ml (Minimum) und 21,00 pg/ml (Maximum), auf einen Median von 3,50 pg/ml und eine Spannweite von 21,00 pg/ml. Die 75-iger Perzentile bemisst sich auf 18,00 pg/ml.

Bei dem Messzeitpunkt **1.9** ergeben sich Messergebnisse zwischen 0,00 pg/ml (Minimum) und 81,00 pg/ml (Maximum) bei den Überlebenden, ein Median von 8,00 pg/ml und eine Spannweite von 81,00 pg/ml. Die 75-iger Perzentile liegt bei 19,25 pg/ml. Im Vergleich hierzu liegt das Minimum bei den Verstorbenen ebenfalls bei 0,00 pg/ml, maximal wird ein Wert von 45,00 pg/ml (Maximum) erreicht. Der Median beläuft sich auf 11,00 pg/ml und die Spannweite auf 45,00 pg/ml. Die 75-iger Perzentile liegt bei den verstorbenen Patienten bei 23,00 pg/ml.

Zu dem Messzeitpunkt **2.1** wird bei den Überlebenden ein Minimum von 0,00 pg/ml und ein Maximum von 589,50 pg/ml festgestellt. Es errechnet sich ein Median von 19,00 pg/ml und eine Spannweite von 589,50 pg/ml. 75% der Überlebenden haben Werte, die kleiner oder gleich 34,82 pg/ml sind (=75-iger Perzentile). Bei den Verstorbenen liegt das Minimum bei 1,00 pg/ml, das Maximum bei 35,00 pg/ml. Der Median präsentiert sich bei 13,00 pg/ml und die Spannweite beträgt 34,00 pg/ml. 75% der Verstorbenen haben Werte, die kleiner oder gleich 30,50 pg/ml sind (=75-iger Perzentile).

Bei dem Messzeitpunkt **2.2** zeigt sich bei den Überlebenden ein Minimum von 0,00 pg/ml bei einem Maximum von 269,50 pg/ml. 16,65 pg/ml gibt den Wert für den Median an; die Spannweite beläuft sich auf 269,50 pg/ml, die 75-iger Perzentile auf 34,75 pg/ml. Bei den Verstorbenen liegt das Minimum bei 0,00 pg/ml, das Maximum bei 34,00 pg/ml. Der Median ergibt einen Wert von 8,38 pg/ml, die Spannweite liegt bei 34,00 pg/ml. Die 75-iger Perzentile bemisst sich auf 33,25 pg/ml.

Zum Messzeitpunkt **2.3** liegt das Minimum bei 0,00 pg/ml und das Maximum bei 138,00 pg/ml bei den Überlebenden. Der Median ergibt nach der Auflistung einen Wert von 12,50 pg/ml. Die Spannweite beträgt 138,00 pg/ml. Die 75-iger Perzentile beläuft sich auf 29,50 pg/ml. Zum selben Messzeitpunkt zeigt das Minimum bei den Verstorbenen einen Wert von 1,00 pg/ml und ein Maximum von 32,00 pg/ml mit einem Median, der bei 6,50 pg/ml liegt und einer Spannweite, die 31,00 pg/ml beträgt. 27,75 pg/ml ist derjenige Wert, der die 75-iger Perzentile widerspiegelt.

Bei dem Messzeitpunkt **2.4** ermittelt sich für die Überlebenden ein Minimum von 0,00 pg/ml und ein Maximum von 79,50 pg/ml, bei einem Median von 6,75 pg/ml bzw. einer Spannweite von 79,50 pg/ml. Der Wert für die 75-iger Perzentile beläuft sich auf 24,00 pg/ml. Der kleinste Wert (Minimum) bei den Verstorbenen liegt bei 1,00 pg/ml, der größte Wert (Maximum) bei 22,00 pg/ml. Der Median bemisst sich auf 4,50 pg/ml und die Spannweite auf 21,00 pg/ml. Somit errechnet sich für die 75-iger Perzentile ein Wert von 18,50 pg/ml.

Zum Messzeitpunkt **2.5** ergeben sich für die Überlebenden folgende Messergebnisse: Das Minimum weist einen Wert von 0,00 pg/ml, das Maximum einen Wert von 37,00 pg/ml auf. Der Median beläuft sich auf 8,75, die Spannweite auf 37,00 pg/ml. Die 75-iger Perzentile errechnet sich auf einen Wert von 23,25 pg/ml. Bei den Verstorbenen ergeben sich folgende Werte: Ein Minimum von 1,00 pg/ml und ein Maximum von 37,00 pg/ml. Der Median liegt bei 1,00 pg/ml., die Spannweite bei 36,00 pg/ml. 23,00 pg/ml gibt den Wert der 75-iger Perzentile wieder.

Bei dem Messzeitpunkt **2.6** werden bei den Überlebenden 6,00 pg/ml als minimale Konzentration und 55,50 pg/ml als maximale Konzentration gemessen. Der Median befindet sich bei 17,00 pg/ml, die Spannweite hat einen Wert von 49,50 pg/ml. 40, 12 pg/ml ist der Wert der 75-iger Perzentile. Bei den Verstorbenen ermittelt sich ein Minimum von 5,00 pg/ml und ein Maximum von 12,00 pg/ml. Hier liegt der Median bei 6,50 pg/ml. 7,00 pg/ml steht für die Spannweite. Die 75-iger Perzentile hat einen Wert von 12,00 pg/ml.

3.1.2.2 Graphische Darstellung der Mittelwerte im Zeitverlauf

Außerdem wird der Verlauf der TNF- α -Konzentration über den Beobachtungszeitraum ausgewertet. Die Auswertung erfolgt zum einen im Gruppenvergleich (Gruppe A im Vergleich zu der Gruppe B), zum anderen werden die Mittelwerte und die Standardabweichung der TNF- α -Konzentrationen vergleichend gegenübergestellt bei den Überlebenden und Verstorbenen.

3.1.2.2.1 Zeitverlauf in den Gruppen A und B

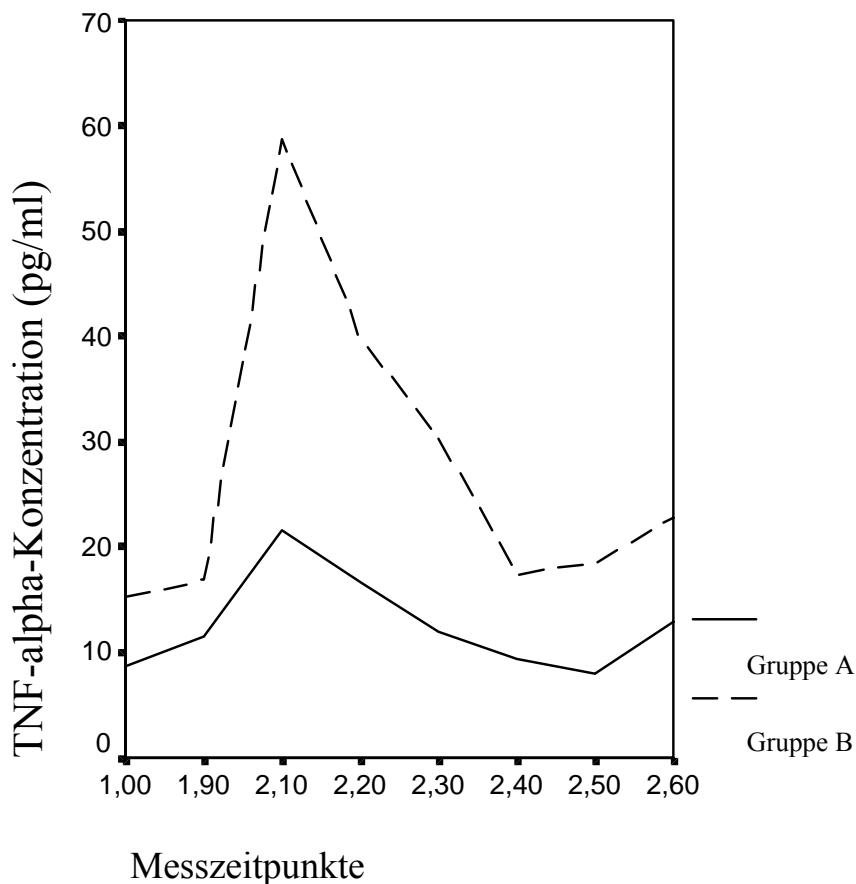


Abb. 3-3: TNF- α -Mittelwerte und Standardabweichung im Zeitverlauf: Gruppe A versus Gruppe B

Bei der Baseline 1.0, das heißt unmittelbar nach Einleitung der Narkose (=präoperativ), bewegt sich in der Gruppe A die TNF- α -Konzentration um einen Mittelwert von $8,76 \pm 17,48$ pg/ml zu $15,29 \pm 13,00$ pg/ml in der Gruppe B. Wie weiter oben bereits erwähnt, bewegt sich die Nachweisgrenze bei etwa 4 pg/ml, Plasmakonzentrationen bis zu 15pg/ml gelten als Normalwerte. Zwanzig Minuten nach Beendigung der extrakorpora-

len Zirkulation (=Messzeitpunkt 1.9) steigen in beiden Gruppen die Plasmakonzentrationen an, nämlich auf $11,45 \pm 17,75$ pg/ml in der Gruppe A und auf $16,82 \pm 14,82$ pg/ml in der Gruppe B. Nach einem steilen Anstieg der TNF- α -Konzentration in der Gruppe B werden vier Stunden postoperativ (2.1) Maximalwerte von $58,64 \pm 125,71$ pg/ml erreicht, in der Gruppe A steigen die Konzentrationen träger an, in dieser Gruppe wird ein Gipfelwert von $21,58 \pm 21,75$ pg/ml gemessen. Danach sind die Konzentrationen in beiden Gruppen zunächst wieder rückläufig. Acht Stunden nach der Operation beträgt das Ausmaß der TNF- α -Konzentration $16,60 \pm 18,72$ pg/ml in der Gruppe A und $39,91 \pm 56,39$ pg/ml in der Gruppe B. Nach weiteren vier Stunden, also zwölf Stunden postoperativ (2.3) ist die Konzentration nochmals gesunken auf $11,96 \pm 13,86$ pg/ml (Gruppe A) bzw. $30,40 \pm 31,76$ pg/ml (Gruppe B).

Am ersten postoperativen Tag (24 Stunden postoperativ=2.4) werden in der Gruppe A Normalwerte gemessen ($9,38 \pm 14,38$ pg/ml), in Gruppe B ist TNF- α noch leicht erhöht ($17,40 \pm 18,02$ pg/ml). Am zweiten Tag nach der Operation (48 Stunden postoperativ=2.5) ist in der Gruppe A die Normalkonzentration im Vergleich zum vorherigen Messzeitpunkt nochmals leicht gesunken (auf $7,92 \pm 8,88$ pg/ml), in der Gruppe B hingegen findet ein minimaler Anstieg von $1,19$ pg/ml statt (auf $18,59 \pm 15,45$ pg/ml). Am dritten postoperativen Tag (72 Stunden postoperativ=2.6) zeigt sich ein Anstieg in beiden Gruppen, wobei in Gruppe A nach wie vor eine Normalkonzentration vorliegt ($13,00 \pm 5,22$ pg/ml), in der Gruppe B aber eine erhöhte Konzentration des Parameters von $22,80 \pm 21,89$ pg/ml gemessen wird.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es in beiden Gruppen zu ansteigenden TNF- α -Konzentrationen (mit Erreichen des Höchstwertes) nach Anwendung der Herz-Lungen-Maschine kommt, wobei der Verlauf in der Gruppe B steileren Ausmaßes ist und vom ersten bis zum letzten Messzeitpunkt auf einem insgesamt höheren Konzentrationsniveau als in der Gruppe A verläuft. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes fallen in beiden Gruppen die TNF- α -Konzentrationen auf Werte etwas oberhalb der präoperativen Konzentrationen ab, bevor sie bei der letzten Blutentnahme erneut dezent ansteigen.

3.1.2.2.2 Zeitverlauf bei den Überlebenden und Verstorbenen

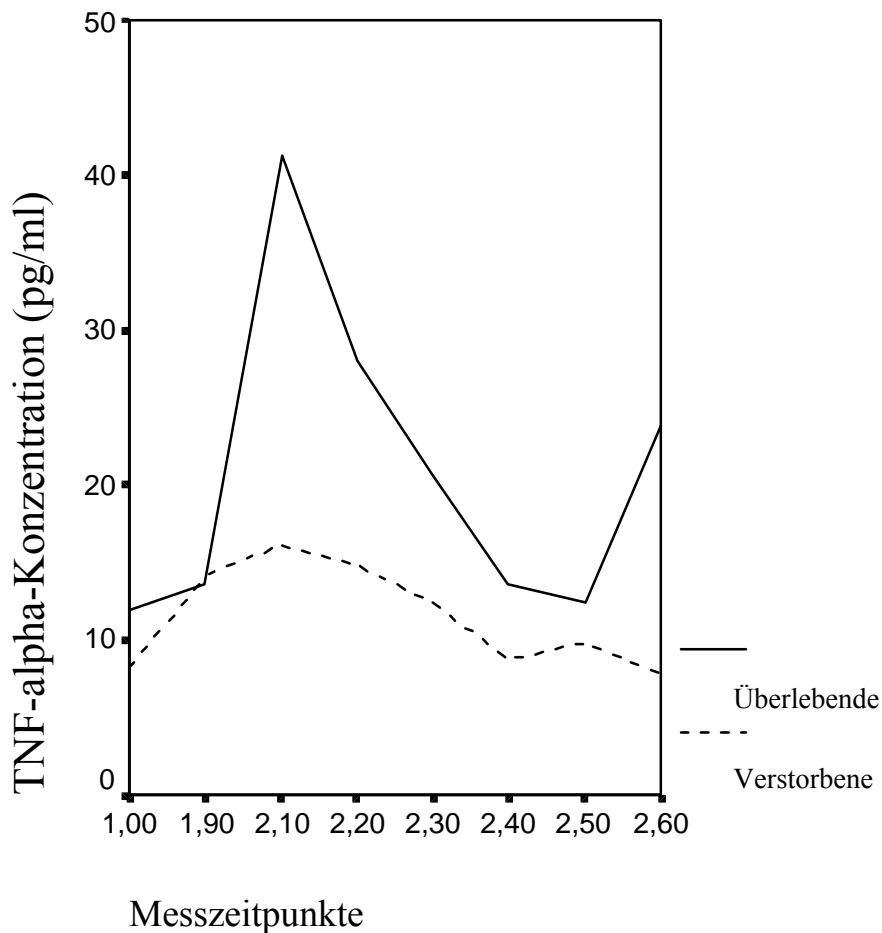


Abb. 3-4: TNF- α -Mittelwerte und Standardabweichung im Zeitverlauf: Überlebende versus Verstorbene

Bei der Baseline (1.0) liegen bei allen Probanden Normalwerte vor ($11,98 \pm 16,97$ pg/ml bei den Überlebenden zu $8,18 \pm 8,64$ pg/ml bei den Verstorbenen). Auch bei 1.9, also zwanzig Minuten nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation finden sich noch Normalwerte, ein Trend zum Anstieg ist aber bereits erkennbar ($13,61 \pm 17,16$ pg/ml bei den Überlebenden zu $14,11 \pm 14,72$ pg/ml bei den Verstorbenen). Der steile Anstieg der TNF- α -Konzentration bei den Überlebenden erreicht seinen Höchstwert von $41,28 \pm 91,15$ pg/ml zum Messzeitpunkt 2.1 (vier Stunden postoperativ), demgegenüber ist bei den Verstorbenen ein geringerer Anstieg um $2,00$ pg/ml auf $16,11 \pm 13,32$ pg/ml zu verzeichnen. Weitere vier Stunden später (2.2) sinken die TNF- α -Konzentrationen bei den Überlebenden auf $28,05 \pm 42,60$ pg/ml bzw. $14,84 \pm 15,59$ pg/ml bei den Verstorbenen, darauf folgend zum Messzeitpunkt 2.3 auf $20,69 \pm 25,73$ pg/ml bzw. auf $12,37 \pm 13,37$

pg/ml (Überlebende zu Verstorbenen). Die am ersten und zweiten postoperativen Tagen erhobenen Werte ergeben sinkende Mittelwerte von $13,51 \pm 17,34$ pg/ml zu $8,75 \pm 9,17$ pg/ml zum Messzeitpunkt 2.4 und $12,42 \pm 12,34$ pg/ml zu $9,80 \pm 15,59$ pg/ml (jeweils Überlebende zu Verstorbenen) zum Messzeitpunkt 2.5. Wie im Gruppenvergleich, so zeigt sich auch bei den Überlebenden ein erneuter Anstieg bei der letzten Blutentnahme zum Messzeitpunkt 2.6 (am dritten postoperativen Tag): $23,75 \pm 18,32$ pg/ml zu $7,83 \pm 3,68$ pg/ml bei den Verstorbenen.

Beim Vergleich der TNF- α -Mittelwerte im Zeitverlauf zeigen sich Gipfelwerte nach Anwendung der Herz-Lungen-Maschine in beiden Kollektiven; die anfangs auf einem ähnlichen Level verlaufenden Kurven trennen sich rasch, dann peakt der Zeitverlauf der Überlebenden auf hohem Konzentrationsniveau, um später wieder zum Ausgangswert zurückzukehren, während die Kurve der Verstorbenen insgesamt ein niedriges Konzentrationslevel aufzeigt (hier ist der Gipfelwert nur minimal höher als der Normalwert). Bei der letzten Blutentnahme steigt die TNF- α -Konzentration nur bei den Überlebenden nochmals an, während sie bei den Verstorbenen weiter abfällt.

3.1.3 Linksventrikuläre Herzfunktion

Die Werte sind in den entsprechenden Tabellen im Anhang dargestellt.

3.1.3.1 Systolische Herzfunktion

3.1.3.1.1 Globale systolische Herzfunktion

3.1.3.1.1.1 Fractional Shortening

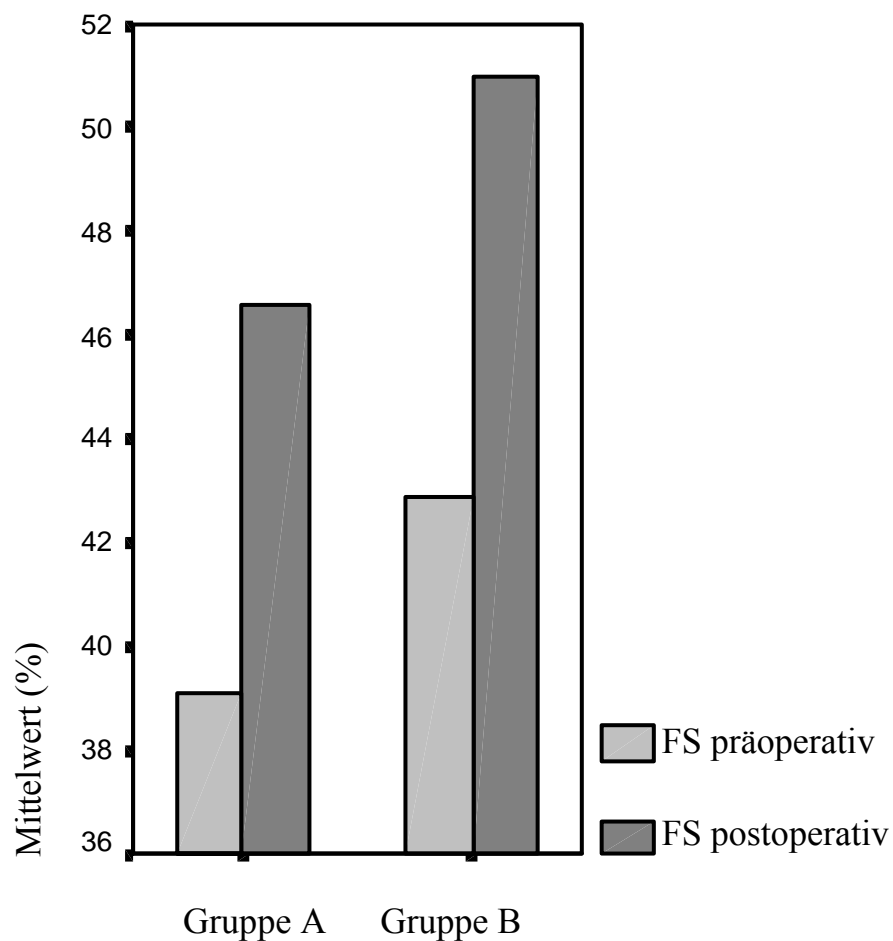


Abb. 3-5: Mittelwerte des fractional shortening (=FS) prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Während in der Gruppe A der Ausgangswert des Fractional Shortening bei $39,09 \pm 15,83$ % liegt und nach der Operation bei stabilen $46,59 \pm 14,82$ % liegt, steigt er in der Gruppe B von $42,85 \pm 62,08$ % auf $50,97 \pm 73,37$ %.

3.1.3.1.1.2 Ejektionsfraktion

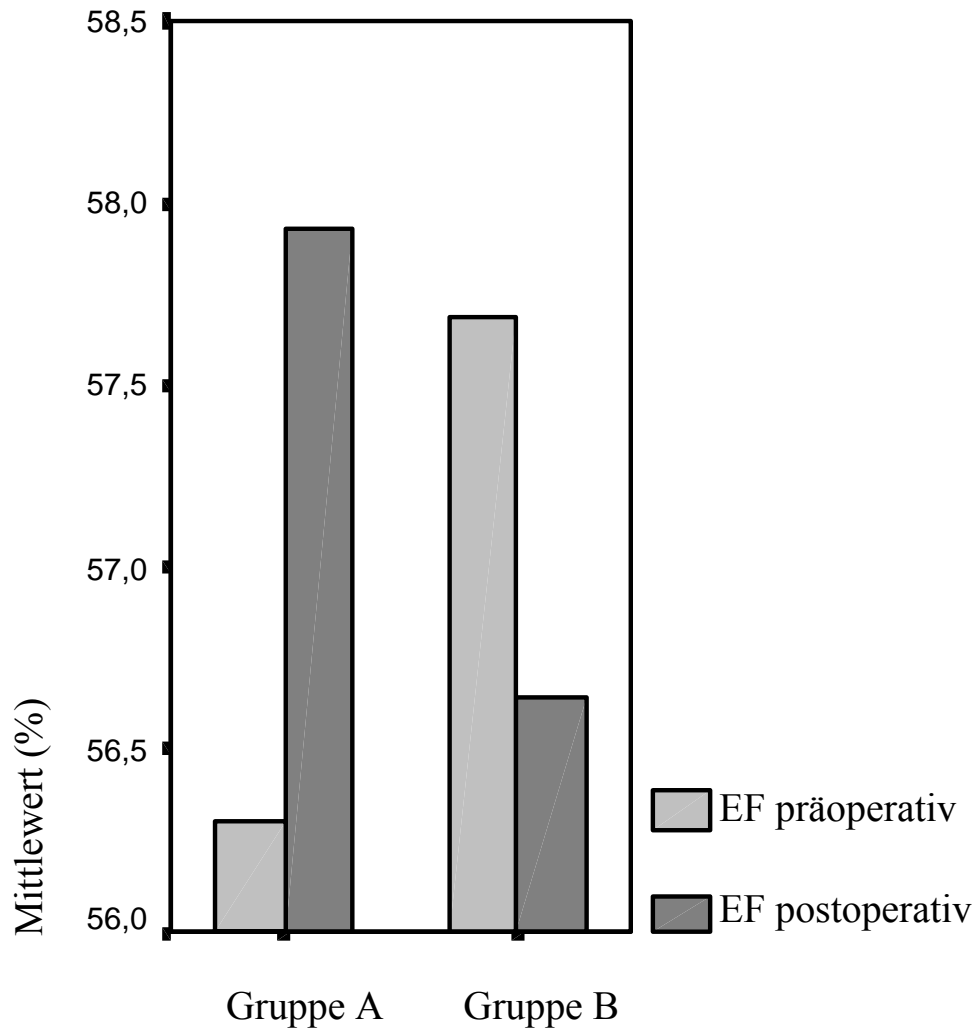


Abb. 3-6: Mittelwerte der Ejektionsfraktion (=EF) prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Die Ejektionsfraktion liegt zu Beginn in Gruppe A bei $56,29 \pm 12,97\%$ zu $57 \pm 12,09\%$ in Gruppe B und entwickelt dann Prozentzahlen von $57,92 \pm 11,36\%$ (A) zu $56,63 \pm 8,87\%$ (B).

3.1.3.1.1.3 Linksventrikuläre endsystolische Wandspannung

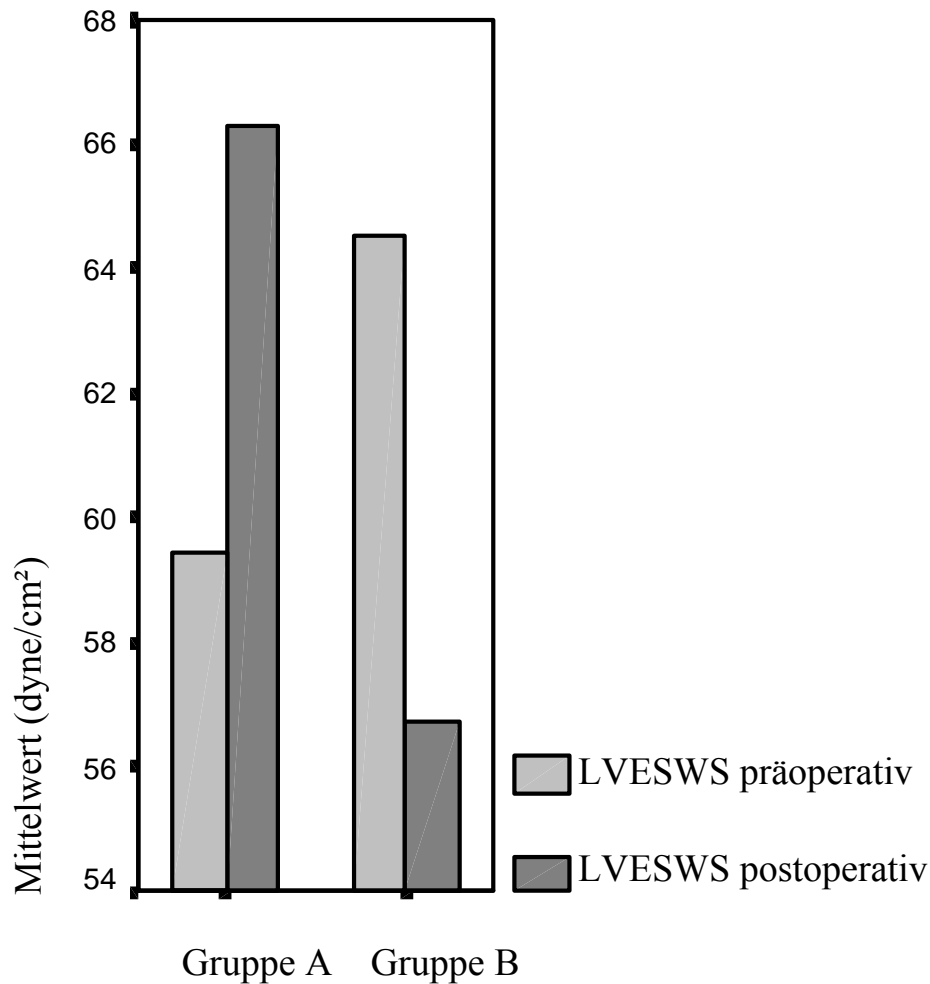


Abb. 3-7: Mittelwerte der linksventrikulären endsystolischen Wandspannung (=LVWES) prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Folgende Daten beschreiben den Verlauf der linksventrikulären endsystolischen Wandspannung: Im Unterschied zur Gruppe B steigt die linksventrikuläre endsystolische Wandspannung in A von $59,45 \pm 40,36$ dyne/cm² auf $66,26 \pm 36,02$ dyne/cm² zum zweiten Messzeitpunkt an. Dagegen sinkt die Spannung in Gruppe B primär von $64,53 \pm 35,37$ dyne/cm² auf $56,72 \pm 36,65$ dyne/cm² postoperativ ab.

3.1.3.1.2 Regionale systolische Herzfunktion

Wie bereits oben beschrieben, wird die Kontraktilität in Zahlen verschlüsselt, mit denen die statistische Auswertung erfolgt. Wiederholend gilt, je niedriger die Zahl, desto besser die Kontraktilität.

3.1.3.1.2.1 Hinterwand

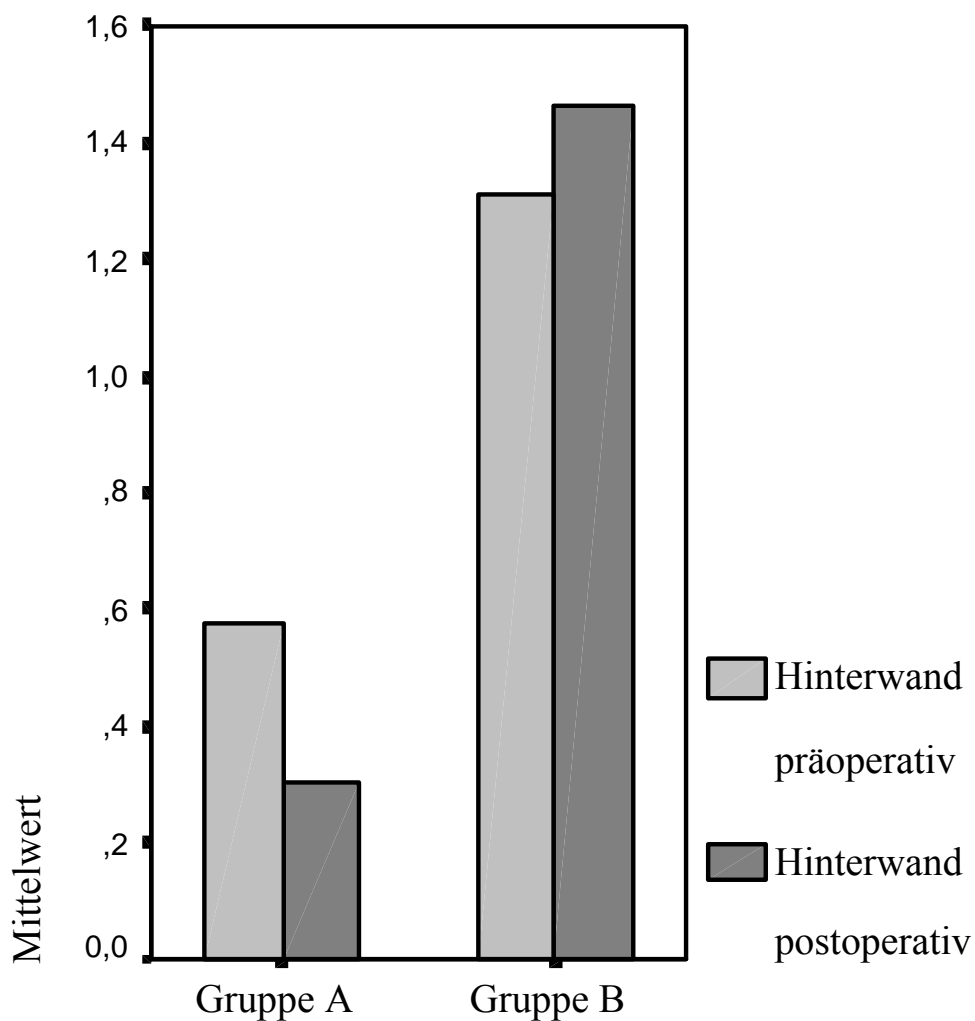


Abb. 3-8: Mittelwerte der Kontraktilität der Hinterwand prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Im Mittel verbessert sich die Kontraktilität der Hinterwand in der Gruppe A von $0,57 \pm 0,61$ auf $0,30 \pm 0,45$. Dagegen bleiben die Werte in Gruppe B stabil mit $1,31 \pm 0,94$ präoperativ und $1,46 \pm 0,99$ postoperativ.

3.1.3.1.2.2 Lateralwand

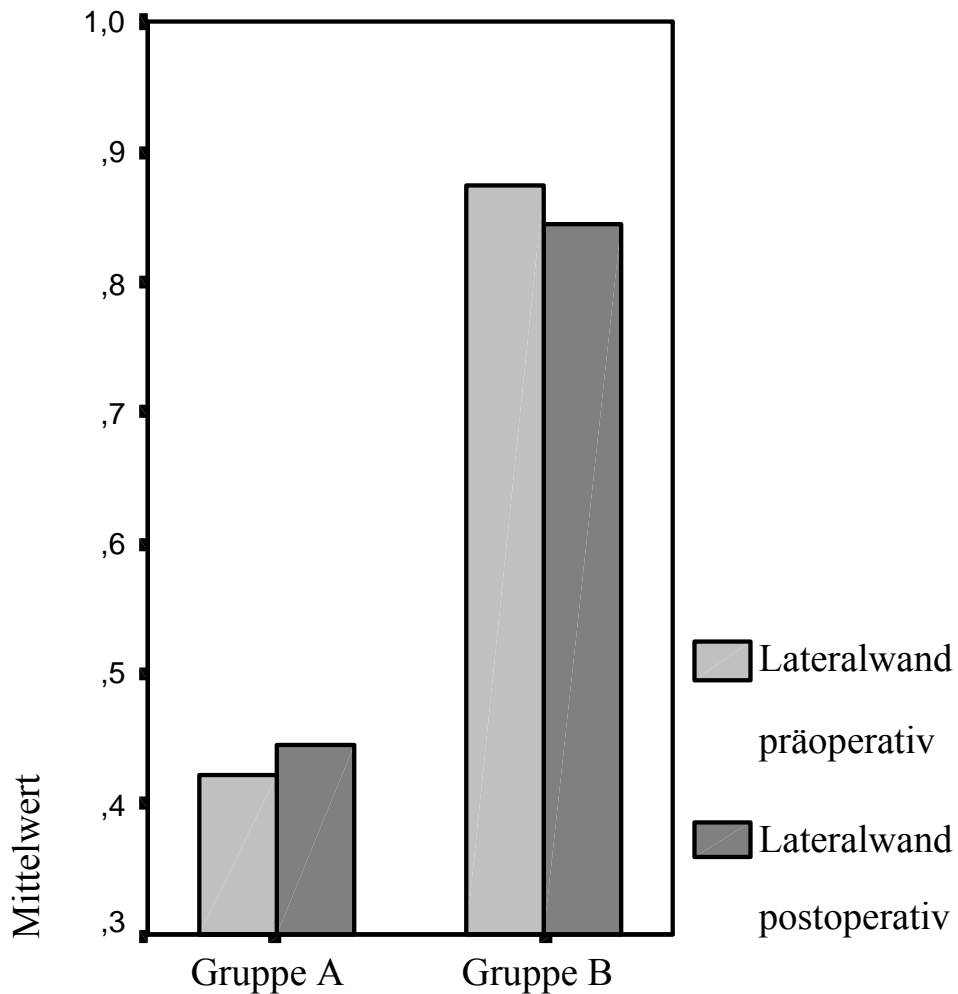


Abb. 3-9: Mittelwerte der Kontraktilität der Lateralwand prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Äußerst stabil zeigt sich die Kontraktilität der Lateralwand in den jeweiligen Gruppen. Bezüglich der Lateralwand werden in der Gruppe A Werte von $0,42 \pm 0,55$ präoperativ und $0,44 \pm 0,55$ ermittelt, für die Gruppe B $0,87 \pm 0,72$ zur Baseline und $0,84 \pm 0,82$ nach Abschluss der Operation.

3.1.3.1.2.3 Vorderwand

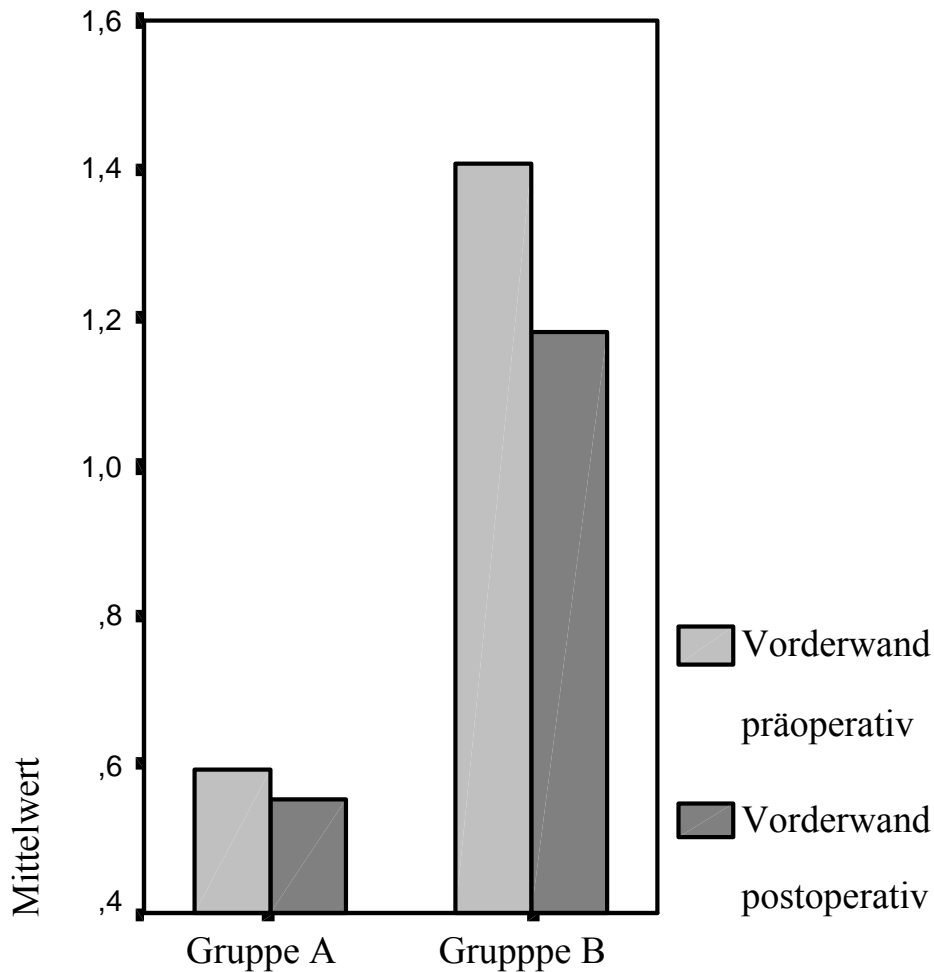


Abb. 3-10: Mittelwerte der Kontraktilität der Vorderwand prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Der zeitliche Verlauf bei der Kontraktilität der Vorderwand ist in der Gruppe A recht stabil mit $0,59 \pm 0,59$ präoperativ bei einem abschließenden Wert von $0,55 \pm 0,53$. Für die Gruppe B ergeben sich höhere Werte, nämlich im Mittel $1,40 \pm 1,01$ präoperativ und $1,18 \pm 1,04$ postoperativ.

3.1.3.1.2.4 Ventrikelseptum

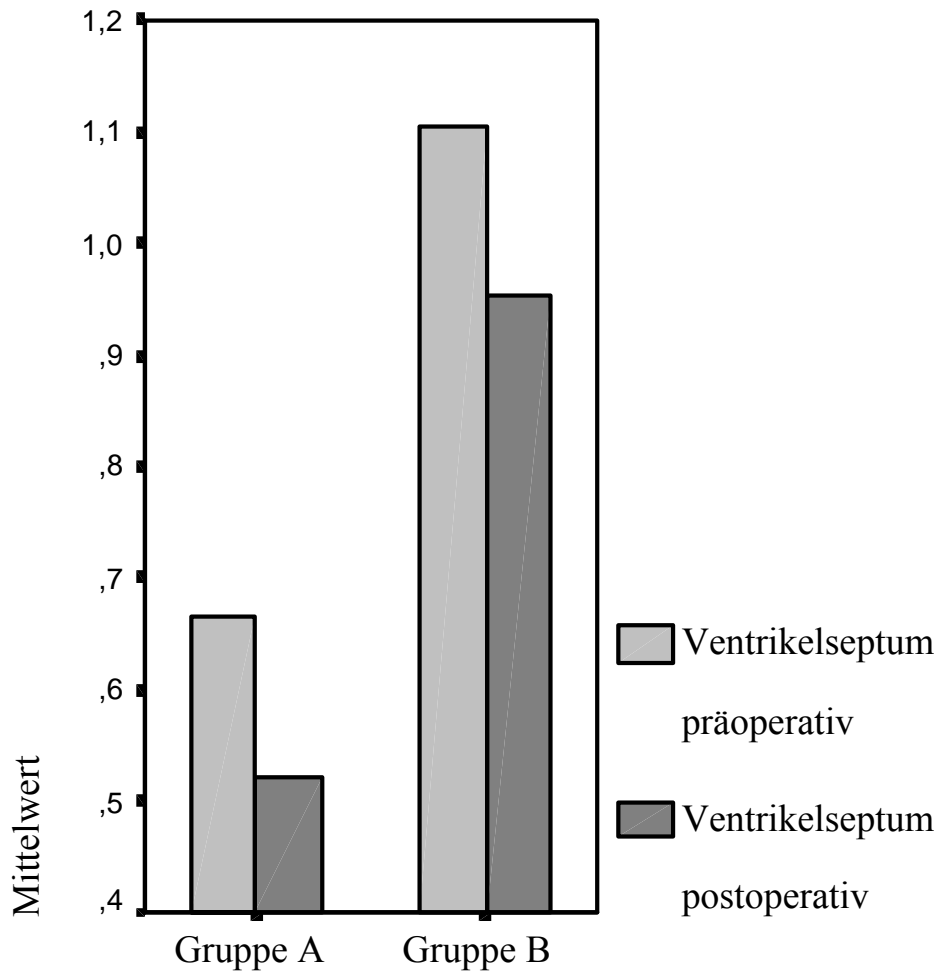


Abb. 3-11: Mittelwerte der Kontraktilität des Ventrikelseptums prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Ebenfalls für die Kontraktilität des Ventrikelseptums ergeben sich in der Gruppe A insgesamt niedrigere Werte als in der Gruppe B. Präoperativ liegen diese bei $0,66 \pm 0,48$ (A) zu $1,10 \pm 0,77$ in der Gruppe B. Postoperativ sinken die Werte in beiden Gruppen auf $0,52 \pm 0,52$ (A) bzw. $0,95 \pm 0,72$ (B).

3.1.3.1.2.5 Herzspitze

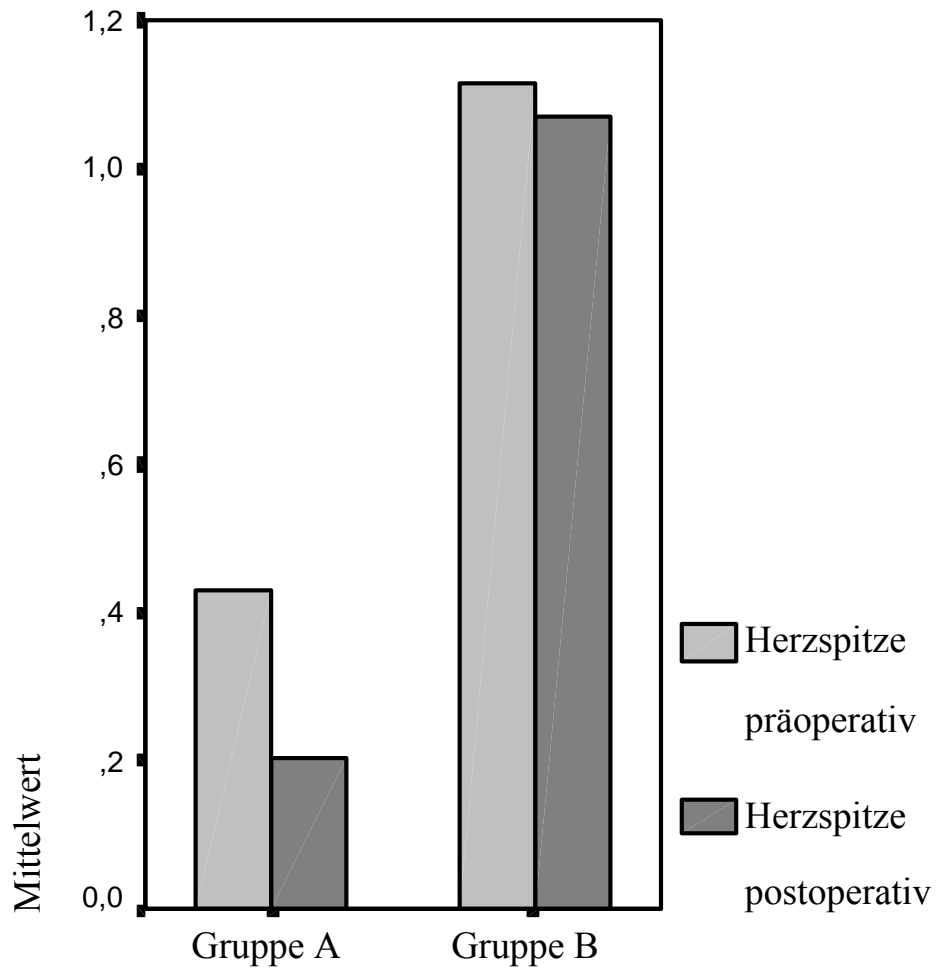


Abb. 3-12: Mittelwerte der Kontraktilität der Herzspitze prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Im Mittel verbessert sich die Kontraktilität der Herzspitze in der Gruppe A von $0,42 \pm 0,53$ auf $0,20 \pm 0,37$. Dagegen bleiben die Werte in Gruppe B stabil mit $1,11 \pm 1,13$ präoperativ und $1,07 \pm 1,01$ postoperativ.

3.1.3.2 Diastolische Herzfunktion

3.1.3.2.1 Dezelerationszeit

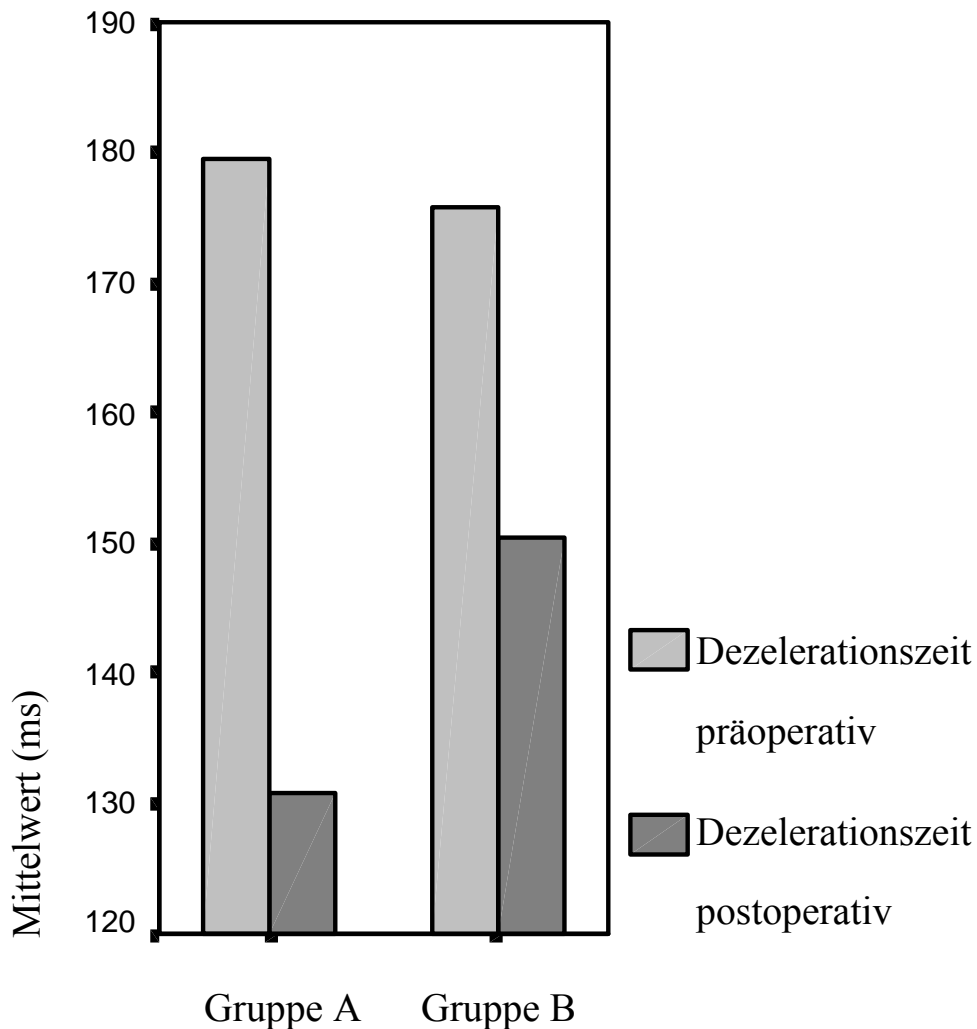


Abb. 3-13: Mittelwerte der Dezelerationszeit prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Unmittelbar nach Einleitung der Narkose liegt die Dezelerationszeit bei $179,54 \pm 75,95$ ms in der Gruppe A und B: $175,85 \pm 57,45$ ms. Postoperativ werden folgende Werte gemessen: $130,71 \pm 41,20$ ms in der Gruppe A und $150,39 \pm 88,48$ ms in der Gruppe mit der Ejektionsfraktion unter 50%.

3.1.3.2.2 Relaxationszeit

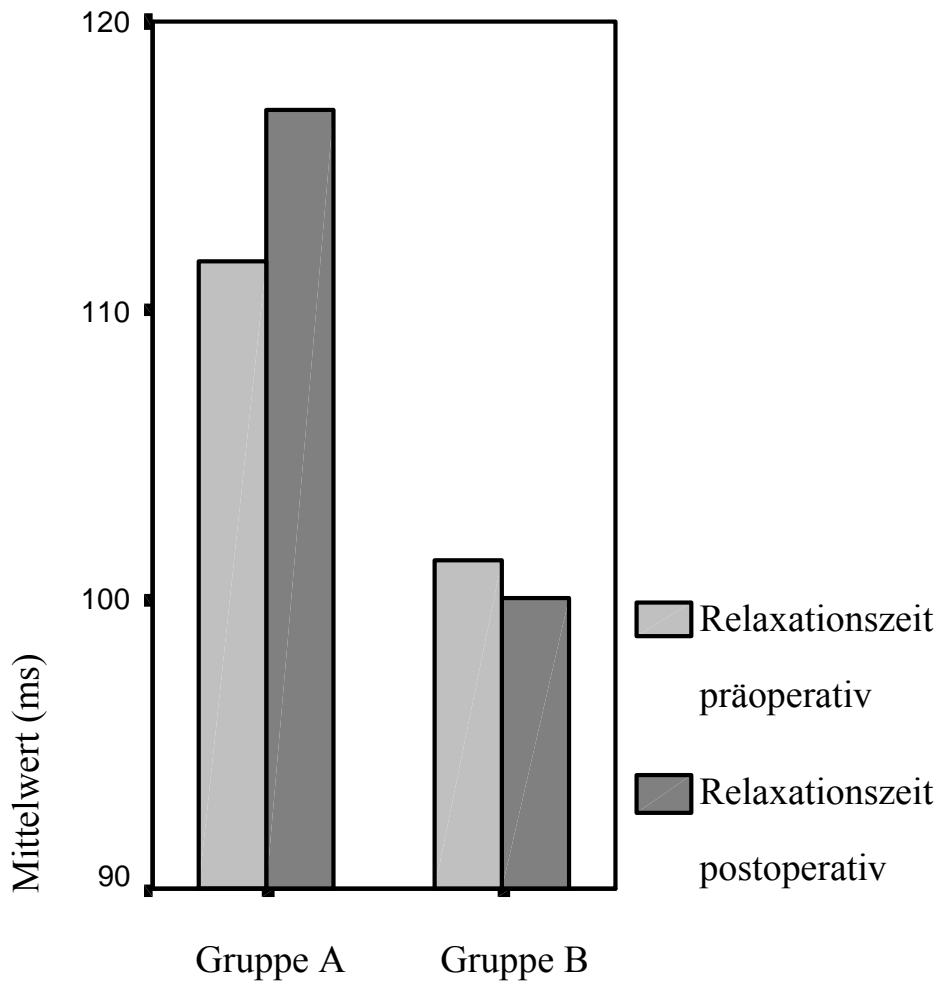


Abb. 3-14: Mittelwerte der isovolumetrischen Relaxationszeit prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Während die Relaxationszeit in der Gruppe A präoperativ bei $111,65 \pm 34,43$ ms liegt, bewegt sie sich in der Gruppe B bei Werten um $101,38 \pm 36,77$ ms. Die postoperativen Zeiten der Relaxation liegen bei $117,00 \pm 60,01$ ms (Gruppe A) zu $100,00 \pm 34,85$ ms (Gruppe B).

3.1.3.2.3 E-Welle

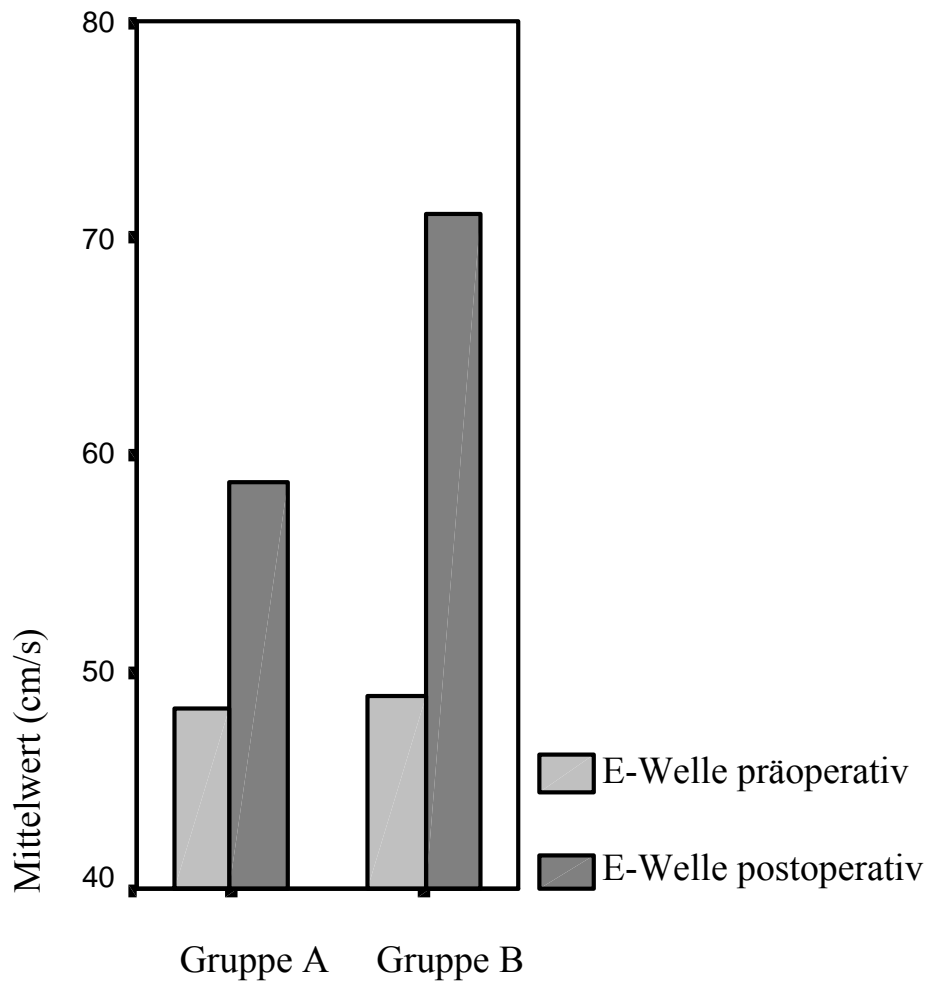


Abb. 3-15: Mittelwerte des E-Wellen-Maximums prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Die Maximalgeschwindigkeit der E-Welle beträgt im Mittel in der Gruppe A $48,31 \pm 15,49$ cm/s zu $48,93 \pm 15,99$ cm/s in der Gruppe B (präoperativ), während die Werte postoperativ in beiden Gruppen tendenziell höher liegen: $58,71 \pm 22,68$ cm/s (A) zu $71,04 \pm 23,46$ cm/s (B).

3.1.3.2.4 A-Welle

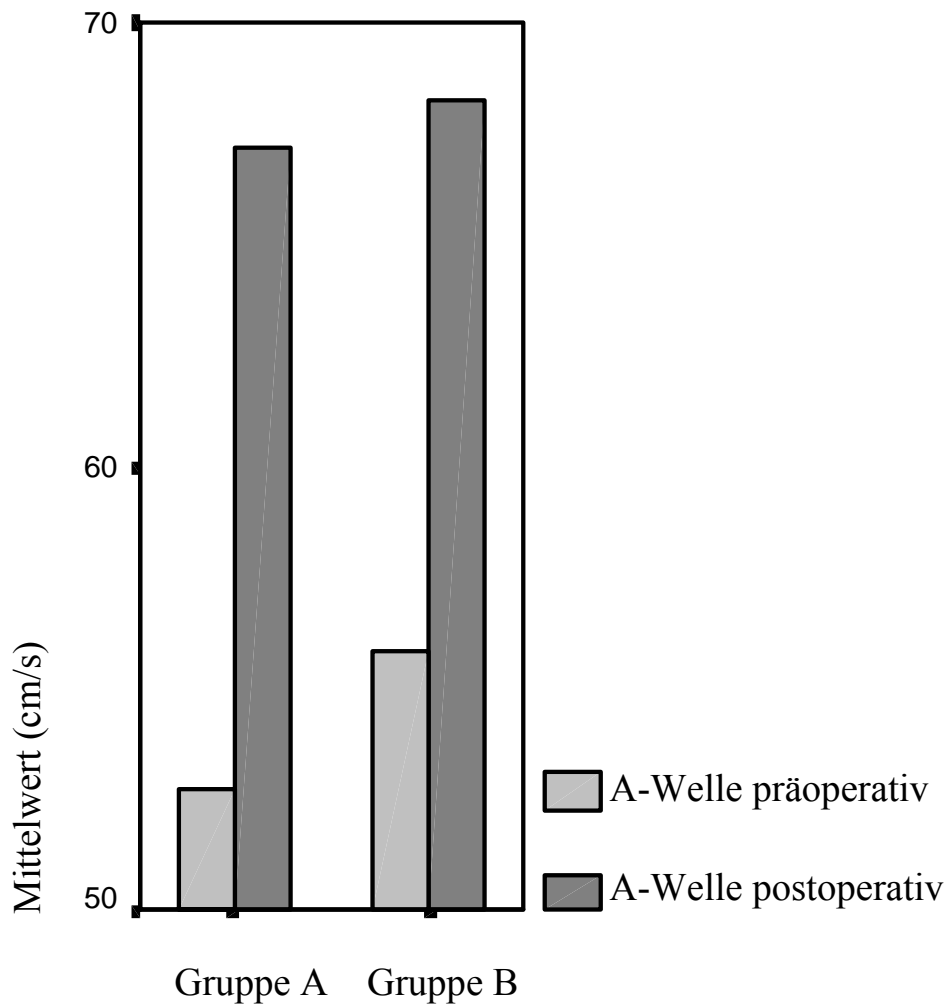


Abb. 3-16: Mittelwerte des A-Wellen-Maximums prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Die Mittelwerte der Maximalgeschwindigkeit der A-Welle weisen ähnliche Werte im Gruppenvergleich auf: $52,69 \pm 15,70$ cm/s zu $55,81 \pm 19,98$ cm/s (Gruppe A zu B), präoperativ und $67,15 \pm 24,32$ cm/s zu $68,27 \pm 25,73$ cm/s (A zu B), postoperativ.

3.1.3.2.5 E/A-Ratio

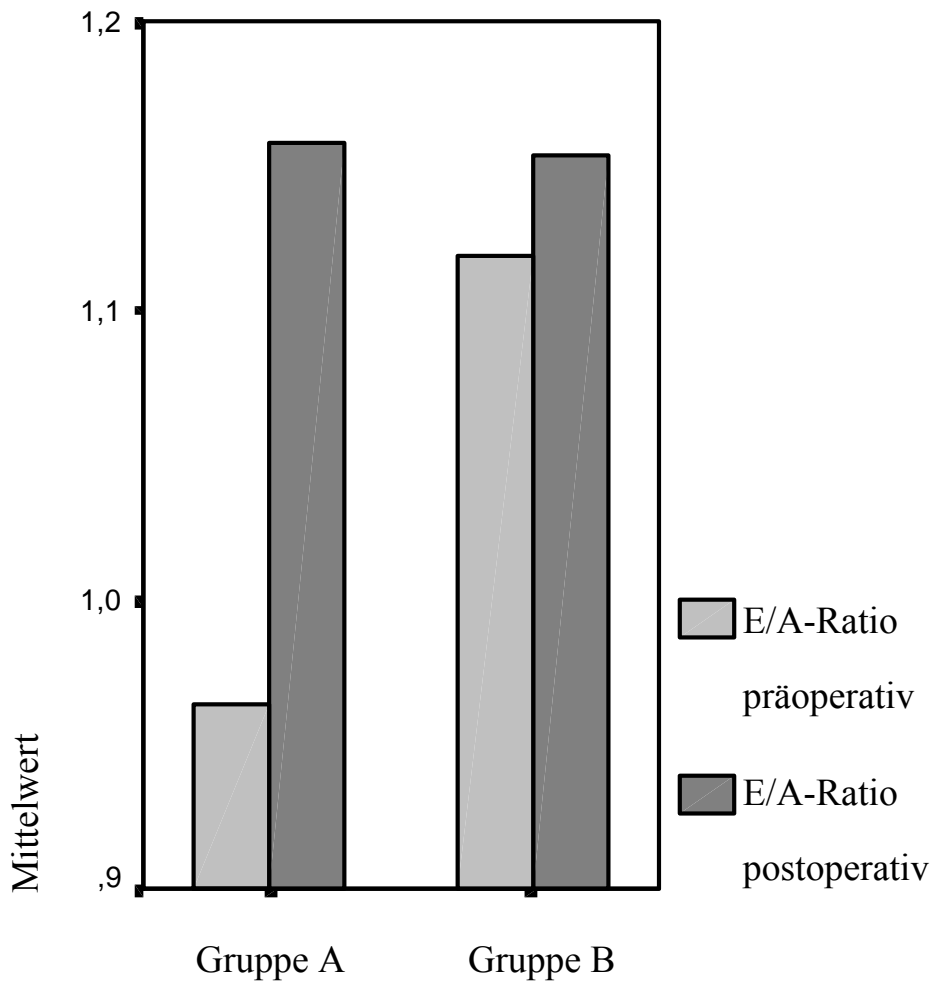


Abb. 3-17: Mittelwerte der Verhältnisse (=Ratio) des E-Wellen-Maximums zum A-Wellen-Maximum prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Der aus den Maximalgeschwindigkeiten der E- und A-Welle berechnete Quotient E/A ergibt Werte von $0,96 \pm 0,37$ (Gruppe A) bzw. $1,11 \pm 1,12$ (Gruppe B) präoperativ. Die postoperativ in der transösophagealen Echokardiographie erhobenen Werte zeigen fast identische Ergebnisse: $1,15 \pm 1,23$ in der Gruppe A zu $1,15 \pm 0,68$ in der Vergleichsgruppe.

3.2 Analytische Untersuchungen

3.2.1 Demographische Daten und Eigenschaften der Patientengruppen

In den patientenbezogenen Daten Geschlecht, Gewicht, Größe, Körperoberfläche und Alter ergeben sich im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen A und B bei einem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,005$. Aber auch die HLM-Zeit ($\alpha = 0,014$) und die X-clamp-Zeiten ($\alpha = 0,221$) unterscheiden sich nicht ausreichend.

3.2.2 TNF- α

3.2.2.1 Vergleich zwischen den Gruppen A und B

Zwischen Gruppe A und Gruppe B finden sich beim U-Test nach Mann und Whitney als Test für unpaarige (unverbundene) Stichproben im Vergleich des Parameters TNF- α zu jedem einzelnen Messzeitpunkt keine Signifikanzen. Weder bei 1.0, 1.9, noch bei 2.1-2.6 liegt α unter den geforderten 0,005.

Dabei liegen die ermittelten Signifikanzen zwischen $\alpha = 0,007$ (bei Messzeitpunkt 2.3) und $\alpha = 0,902$ (bei Messzeitpunkt 2.6). Zu keinem Messzeitpunkt unterscheidet sich also die TNF- α -Konzentration in Gruppe A signifikant von den Werten in der Gruppe B.

3.2.2.2 Vergleich zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen

Die TNF- α -Konzentration zeigt ebenfalls beim Vergleich der Überlebenden zu den Verstorbenen keine signifikanten Unterschiede im Test. Der U-Test erbringt Signifikanzniveaus von $\alpha = 0,091$ (zum Messzeitpunkt 2.6) bis $\alpha = 1,000$ (bei 1.0).

Zu keinem Messzeitpunkt unterscheidet sich also die TNF- α -Konzentration in der Gruppe der Verstorbenen signifikant von den Werten in der Gruppe der Überlebenden.

3.2.3 Transösophageale Echokardiographie: Vergleich zwischen den Gruppen A und B

Sämtliche Parameter der globalen systolischen und diastolischen linksventrikulären Herzfunktion unterscheiden sich nicht ausreichend zwischen den beiden Gruppen. Weder in der A-Welle, noch in der E-Welle, dem Quotienten aus E/A, dem fractional shortening, der Ejektionsfraktion, der linksventrikulären endsystolischen Wandspannung, noch in den gemessenen Zeiten mit Dezelerationszeit und isovolumetrischer Relaxationszeit wird das festgelegte Signifikanzniveau zu einem der Messzeitpunkte erreicht.

Beim geforderten $\alpha < 0,005$ finden sich bei einzelnen Parametern der regionalen systolischen linksventrikulären Herzfunktion zum Teil signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und B: Die Kontraktilität der Hinterwand zeigt sowohl präoperativ, als auch postoperativ in den Tests signifikante Unterschiede ($\alpha = 0,002$ zum präoperativen Messzeitpunkt und $\alpha = 0,000$ postoperativ). Außerdem finden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Kontraktilität der Vorderwand und der Kontraktilität der Herzspitze. Präoperativ besteht bei der Kontraktilität der Vorderwand ein Wert von $\alpha = 0,002$, während sich postoperativ der Wert mit $\alpha = 0,031$ nicht im signifikanten Bereich befindet. Bei der Kontraktilität der Herzspitze ist dies umgekehrt, nur postoperativ gibt es einen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen, der bei $\alpha = 0,000$ liegt.

Die restlichen Parameter der regionalen systolischen linksventrikulären Herzfunktion (Kontraktilität der Lateralwand und Kontraktilität des Ventrikelseptums) erfüllen $\alpha < 0,005$ nicht. Sie unterscheiden sich also nicht ausreichend zwischen den Gruppen A und B.

3.2.4 Korrelationsprüfung

Korreliert wird Tumor-Nekrose-Faktor- α (jeweils in den Gruppen A und B bzw. bei den Überlebenden und Verstorbenen) zum Messzeitpunkt 1.0 mit den dreizehn Parametern der systolischen und diastolischen linksventrikulären Herzfunktion zum präoperativen Zeitpunkt.

Außerdem wird eine Korrelation mit postoperativen TNF- α -Daten (zum MZP 2.1) beziehungsweise mit den entsprechenden TEE-Daten (postoperativ) durchgeführt.

Der Korrelationskoeffizient r nach Pearson, im Folgenden kurz Korrelationskoeffizient genannt, ist ein quantitatives Maß für die Beziehung zwischen zwei stetigen Merkmalen und beschreibt die lineare Komponente des Zusammenhangs. Der Koeffizient liegt zwischen -1 und $+1$, wobei ein Betrag nahe bei 1 einen starken und ein Betrag nahe bei 0 einen schwachen Zusammenhang bedeutet. Ist der Korrelationskoeffizient negativ, bedeutet dies einen gegenläufigen Zusammenhang.

3.2.4.1 TNF- α und linksventrikuläre Herzfunktion in den Gruppen A und B

Bei der Prüfung eines Zusammenhangs zwischen TNF- α und der linksventrikulären Herzfunktion zeigt sich präoperativ in der Gruppe A eine sehr geringe Korrelation von $r=0,0$ zwischen TNF- α und dem Maximum der E-Welle. Die sich bei der Absicherung von r gegen Null ergebende Irrtumswahrscheinlichkeit p liegt bei $0,942$. In derselben Gruppe findet sich eine geringe Korrelation von $r=0,5$ ($p=0,007$) zwischen TNF- α und der linksventrikulären endsystolischen Wandspannung als insgesamt höchste präoperativ gemessene Korrelation der Gruppe A. In der Gruppe B hat der Korrelationskoeffizient einen ebenfalls minimalen Wert von $r=0,0$ ($p=0,929$) bzgl. der Kontraktilität der Vorderwand, die höchste Korrelation in Gruppe B präoperativ wird erreicht zwischen TNF- α und der prozentualen Verkürzungsfraction (dem fractional shortening) mit $r=0,4$ und $p=0,108$.

Postoperativ bewegt sich der Korrelationskoeffizient in der Gruppe A zwischen $r=0,0$ mit $p=0,982$ (Kontraktilität der Hinterwand) und $r=0,4$ mit $p=0,029$ (Maximum der A-Welle). In Gruppe B liegt der Wert der geringsten postoperativen Korrelation bei $r=0,0$ ($p=0,884$) in Bezug auf das Maximum der A-Welle, jedoch kann eine sehr hohe Korre-

lation zwischen der Höhe der TNF- α -Konzentration und der prozentualen Verkürzungsfraction (FS) von $r=0,9$ mit $p=0,000$ erzielt werden.

Somit kann weder in der Gruppe A, noch in der Gruppe B ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Variablen angenommen werden. Ausnahmefall ist die Korrelation zwischen TNF- α und dem fractional shortening mit einer sehr hohen postoperativen Korrelation von $r=>0,9$ in der Gruppe B.

3.2.4.2 TNF- α und Herzfunktion bei den Überlebenden und Verstorbenen

Die Korrelation zwischen den präoperativen TNF- α -Konzentrationen und den Determinanten der Herzfunktion erbringt folgende Werte: Bei den Überlebenden berechnet sich die geringste Korrelation mit $r=0,0$ bei $p=0,882$ (E/A-Ratio), die höchste Korrelation wird bezüglich der präoperativen linksventrikulären endsystolischen Wandspannung gefunden ($r=0,3$, $p=0,040$). Bei den Verstorbenen liegt das Minimum bei $r=0,0$, $p=0,920$ (fractional shortening betreffend), das Maximum bei immerhin $r=-0,8$ mit $p=0,129$ die isovolumetrische Relaxationszeit betreffend. Das bedeutet, dass je größer der Wert von TNF- α wird, die Geschwindigkeit der isovolumetrischen Relaxationszeit umso geringer wird.

Postoperativ zeigt sich erneut bei der Korrelation mit der prozentualen Verkürzungsfraction bei den Überlebenden ein postoperativer Zusammenhang mit $r=0,9$ und $p=0,000$. Das Minimum beläuft sich auf $r=0,0$ und $p=1,000$. Bei den Verstorbenen kann postoperativ ein Korrelationskoeffizient von $r=0,0$ bei $p=0,932$ bezugnehmend auf die linksventrikuläre endsystolische Wandspannung erhoben werden. Eine mittlere Korrelation von $r=0,7$ ($p=0,060$) liegt vor bei der Korrelation der postoperativen Höhe der TNF- α -Konzentration mit dem postoperativen Maximum der E-Welle.

Ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Variablen ist nicht ersichtlich, auch wenn wiederum der höchste Wert der Korrelation zwischen TNF- α (zum Messzeitpunkt 2.1) und der postoperativen Verkürzungsfraction (bei den Überlebenden) gefunden werden kann.

4 Diskussion

4.1 Freisetzung von TNF- α nach Anwendung der EKZ

Die bisherige Studienlage ist im Hinblick auf den Tumor-Nekrose-Faktor-alpha nach Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine nicht eindeutig. Wie eingangs erwähnt, liegen bereits widersprüchliche Ergebnisse vor. Mehrfach konnten TNF- α -Erhöhungen im systemischen Kreislauf nach EKZ demonstriert werden [20, 38, 73, 99]. Es gibt aber auch Studien, deren Autoren keinen Anstieg von TNF- α nachweisen konnten [19, 153].

Die Körperkerntemperatur bei der extrakorporalen Zirkulation hat offensichtlich einen großen Einfluss auf das TNF- α -Aktivitätsmuster. Bei Patienten, die in Hypothermie operiert wurden (wie die Patienten unserer Studie), ergaben sich für die TNF- α -Plasmalevel signifikant niedrigere Ergebnisse im Vergleich zu Patienten, die in Normothermie operiert wurden, hier wird eine signifikant höhere Ausschüttung gefunden [100].

Die vorliegende Arbeit demonstriert signifikante Anstiege des Entzündungsmediators im peripheren Blut nach Einwirkung der extrakorporalen Zirkulation, sowohl in der Gruppe A mit guter präoperativer linksventrikulärer Herzfunktion (EF>50%), als auch in der Gruppe B mit schlechter präoperativer linksventrikulärer Herzfunktion (EF<50%). Die gemessenen TNF- α -Konzentrationen unserer Studie erreichen erst nach Anwendung der Herz-Lungen-Maschine Höchstwerte, was den Ergebnissen aus der Grundlagenforschung entspricht: Die Effekte der Chirurgie am offenen Herzen auf den Mediator sind typischerweise biphasisch mit einem ersten Anstieg circa 3 Stunden nach Operationsende und einem zweiten Anstieg nach ungefähr 18 Stunden nach Ende der Operation. Der Einfluss des zirkulierenden TNF- α ist demnach am größten in der frühen postoperativen Phase [42, 130]. Im Gruppenvergleich fällt auf, dass die TNF- α -Konzentrationen in der Gruppe B, der Gruppe mit der EF<50%, insgesamt auf einem höheren Konzentrationsniveau als in der Vergleichsgruppe verlaufen. In unserer Studie kommt es aber weder in Gruppe A, noch in Gruppe B zu einem zweiten signifikanten TNF- α -Anstieg nach 18 Stunden, wie in der Literatur beschrieben.

Für die Interpretation dieses Befundes ist die Kinetik des Parameters unter in vivo-Bedingungen bedeutsam: Zum einen ist TNF- α wegen der relativ kurzen Halbwertszeit im Plasma relativ kurz nachweisbar, zum anderen ist bekannt, dass TNF- α in stabiler Form trimerisiert; ein ELISA für TNF- α -Messung erkennt aber die monomere Form, wenngleich nur die trimere Form biologisch aktiv ist. So ließe sich der negative TNF-Nachweis zum Zeitpunkt 2.4 in unserer Studie und in anderen Studien erklären. Umgekehrt ist es nicht ausgeschlossen, in Körperflüssigkeiten große Mengen an TNF ohne biologische Aktivität zu messen [40]. Auch ist an eine lokale Ausschüttung und Aktivierung von TNF- α , etwa in Kardiomyozyten zu denken, wenn in Studien kein Nachweis von TNF gelingt.

Als eine andere mögliche Ursache für den fehlenden TNF- α -Peak nach 18 Stunden ist die Tatsache in Erwägung zu ziehen, dass unter Gabe von Aprotinin operiert wurde. Aprotinin ist primär für eine schützende Wirkung auf Thrombozyten und eine Verminderung des Blutverlustes bekannt [123]. Wachtvogel et al. sowie Soeparwata et al. legten aber Hinweise darauf vor, dass Aprotinin die inflammatorische Antwort auf kardio-pulmonalen Bypass abschwächen kann [149, 164].

Der Einfluss der Dauer der myokardialen Ischämie und der EKZ wurde bisher kontrovers diskutiert. Carvalho et al. fanden bei Patienten, welche sich einer extrakorporalen Zirkulation unterzogen, keine Korrelation zwischen TNF-Konzentration und der Zeitdauer der EKZ beziehungsweise myokardialen Ischämie [21]. Jansen et al. zeigten an herzchirurgischen Patienten, dass TNF-Konzentrationen erst nach dem Öffnen der X-clamp gemessen werden konnten. Auch konnte ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Herz-Lungen-Maschine und der Höhe der TNF-Konzentration nachgewiesen werden [74]. Bei Bypass-Zeiten von eineinhalb Stunden und länger wurde mehr mRNA nachgewiesen [52]. Die Dauer der X-clamp als einzigen unabhängigen Prediktor der postoperativen TNF-Konzentration zeigten Hennein et al. in ihrer Studie, der sich 22 Patienten unterzogen, auf [56]. Die enge Korrelation zwischen der Dauer der EKZ beziehungsweise myokardialer Ischämie zur TNF-Konzentration in der hier vorliegenden Studie unterstützen diese Ergebnisse. In der Gruppe B liegen höhere Konzentrationen

von TNF vor bei einer im Durchschnitt längeren Dauer der EKZ und Dauer der X-clamp als in der Vergleichsgruppe.

Fraglich ist, ob die höheren Konzentrationen in der Gruppe B tatsächlich auf die Dauer der EKZ beziehungsweise der X-clamp zurückzuführen sind. Denkbar wäre auch, dass die bereits präoperativ bestehende linksventrikuläre Dysfunktion, also die präoperativ eingeschränkte Pumpfunktion in der Gruppe B mit einem signifikant erhöhten Serumspiegel von TNF- α während anschließender folgender elektiver Bypasschirurgie assoziiert ist. Eine Studie ergab einen direkten Zusammenhang zwischen Mediatorenkonzentration und der Entwicklung einer linksventrikulären Wanddyskinesie in der postoperativen Phase [56]. Eine gute Studienlage gibt es über die Auswirkungen des Anschlusses an die Herz-Lungen-Maschine auf die Zytokine, wobei in der Literatur aber wenig zu finden ist im Hinblick auf die Auswirkungen einer präoperativ bestehenden linksventrikulären Dysfunktion auf die TNF-Ausschüttung. In diesem Zusammenhang konnten Deng et al. zeigen, dass die präoperative Dysfunktion des linken Ventrikels mit einem signifikant erhöhten Serumspiegel proinflammatorischer Zytokine während anschließend folgender elektiver Bypasschirurgie assoziiert ist [36]. Diese Zytokinantwort korreliert wiederum mit einer eingeschränkten Hämodynamik und einem höheren Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen. Unklar bleibt, ob ein gefundener Zusammenhang in irgendeiner kausalen Wechselbeziehung zwischen den Parametern steht.

4.2 Linksventrikuläre Herzfunktion und TNF- α -Konzentration

Hauptgegenstand dieser Studie ist die Frage, in welchem Ausmaß TNF- α die systolische und die diastolische Funktion während und nach EKZ beeinflusst. Dazu wird der Zeitverlauf des TNF- α -Spiegels vor und nach Einsatz der extrakorporalen Zirkulation in den verschiedenen Gruppen gemessen und danach korreliert mit der prä- und postoperativen myokardialen Ischämie und Funktion. Über den Effekt der TNF- α -Konzentration auf die linksventrikuläre Funktion, überwacht mittels der transösophagealen Echokardiographie, ist die Dichte der Studien viel geringer; dabei legen die verfügbaren Daten eine Beeinflussung wichtiger Determinanten der Pumpfunktion, das heißt von Kontraktilität, Vorlast, Nachlast und Herzfrequenz, durch Zytokine nahe. Nur wenige Autoren beschäftigen sich mit Online-Informationen über die Aktionsphasen des Herzens, Kontraktilität und definitiven Berechnungen von kardialen Volumina. In diesem Sinne soll die vorliegende Studie die Datenlage erweitern.

Noch gehört der Einsatz der transösophagealen Echokardiographie nicht zur Routinediagnostik bei aorto-coronar-venösen Bypassoperationen, aber sie besitzt eine Bedeutung für die frühe Erfassung von Komplikationen und Änderungen im anästhesiologischen und chirurgischen Therapieverlauf [30, 103, 135]. Unter Einsatz der TEE lassen sich mögliche Katecholamingaben steuern, vor allem in der Reperfusionphase.

Die transösophageale Echokardiographie hat in den letzten zwanzig Jahren die Überwachungsmöglichkeiten während und nach Operationen verbessert, wie kein anderes Verfahren. Sie ist ein gering invasives Verfahren, um genaue Messergebnisse zu erheben. Außerdem sind die Komplikationsraten gering [49].

Die Elektrokardiographie zur intraoperativen Ischämiediagnostik wurde aufgrund der limitierten Sensitivität für die Entdeckung subendokardialer Ischämien und der Beschreibung der linksventrikulären Funktion durch die transösophageale Echokardiographie abgelöst. Die Beurteilung der regionalen Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels ist der empfindlichste Parameter einer regionalen Myokardischämie. Der Nachweis einer regionalen Myokardischämie aus dem TEE gelingt gegenüber dem EKG mit ca. 3-4 mal höherer Sensitivität [145]. Dies soll jedoch nicht die Bedeutung

der Elektrokardiographie in der kardialen Routinediagnostik anzweifeln [7, 9, 156]. Auch ist die TEE ein einfaches Verfahren zur Abschätzung der linksventrikulären Funktion, zur Bestimmung der Nachlast, aber auch der Rechtsherzfunktion [83, 104, 128, 147].

Aus diesem Grunde lässt die vorliegende Studie Erkenntnisse des Elektrokardiogramms weitestgehend außer Betracht. Beim Auftreten gravierender Veränderungen wären diese jedoch notiert und in den Therapieplan einbezogen worden.

Aufwendigere Untersuchungen, wie zum Beispiel die Nuklearangiographie bieten laut Samuelson et al. keine Vorteile gegenüber der TEE [133].

Eine gründliche Ausbildung von Anästhesisten zur intraoperativen Überwachung der Patienten ist laut Benjamin et al. [10] sinnvoll und wird durch die Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin garantiert [3]. In der Zukunft werden Entwicklungen in der Echokardiographie noch weitere Vorteile bringen und den Einsatz bei aorto-coronar-venösen Bypassoperationen und anderen Einsatzgebieten unerlässlich machen [17, 47, 88, 97, 122, 141].

Die transösophageale Echokardiographie ist ein Zusatz zum Gebrauch des Pulmonalarterienkatheters und nicht ein Ersatz, nur die Kombination beider Verfahren bietet optimale Untersuchungsergebnisse [6, 51]. Die Anwesenheit eines erfahrenen Anästhesisten ist für beide Verfahren erforderlich, auch um Korrelationsunterschiede richtig deuten zu können [84, 118].

Informationen zur Relevanz von Zytokinen bei nicht-septischen Herzerkrankungen sind noch spärlich. Dass Zytokine für die Entstehung und den Verlauf von Herzkrankheiten bedeutungsvoll sind, konnte anhand wiederholter Infusionen von TNF- α im Hundemodell gezeigt werden: es kommt zu einer dauerhaften Abnahme der myokardialen Kontraktilität und letztendlich zu einer dilatativen Kardiomyopathie [54, 116]. Das Hinzufügen von rekombinantem TNF- α -Faktor, Interleukin-2 und Interleukin-6 zum Lösungsmedium des isolierten Hamsterpapillarmuskel führte zu einer konzentrationsabhängigen reversiblen negativ inotropen Wirkung, die ihr Maximum nach 5 min erreichte und nach 40 min wieder verschwand [44].

Die Applikation von Endotoxin mit konsekutiver Erhöhung von TNF- α bei gesunden Probanden führt nicht nur über veränderte Last- und Frequenzbedingungen zu einer

Herabsetzung der myokardialen Pumpfunktion, sondern ruft eine reversible intrinsische Abnahme der myokardialen Leistung hervor [155]. Induziert durch Endotoxin (zum Beispiel bei einer Sepsis, aber auch nach Kontakt mit der Herz-Lungen-Maschine) zirkuliert TNF- α im Blut und bindet im Herzen an spezifischen Rezeptoren auf der Zellmembran der Kardiomyozyten und wirkt in klinikrelevanten Konzentrationen kardio-depressiv [13]. Andererseits muss nicht jede Zytokinpiegelerhöhung eine kardiale Funktionseinschränkung bedeuten [45].

Derzeit ist bei vielen Herzkrankheiten die Frage noch unbeantwortet, ob die beobachtete Zytokinfreisetzung ursächlich für die Herzerkrankung ist, die Herzsymptomatik verschlimmert oder nur ein reines Epiphänomen darstellt und ob die Zytokinfreisetzung möglicherweise nur den schlechten Allgemeinzustand als Folge der Herzerkrankung (kardiale Kachexie, kardiogener Schock) anzeigt.

Die häufig noch fehlende Standardisierung der Zytokinanalytik und die unterschiedlichen Messmethoden erschweren die Vergleichbarkeit und damit die Aussage [45, 166].

TNF- α induziert eine periphere Vasodilatation, indem er die Produktion einer induzierbaren Stickstoff-Monoxid-Synthase in Endothelzellen, glatten Gefäßmuskelzellen und aktivierten Makrophagen stimuliert [77, 82]. Durch die Nachlastsenkung trägt das proinflammatorische Zytokin zur Senkung des Auswurfwiderstandes der Ventrikel und Verbesserung der Auswurfleistung bei.

Ebenfalls im Tiermodell [116, 117], aber auch in klinischen Studien [37, 160] sind Zusammenhänge zwischen proinflammatorischen Zytokinen und diastolischen Funktionsstörungen beschrieben worden.

Die Herzfunktion kann überprüft werden anhand der systolischen oder der diastolischen Funktion. Rückblickend haben sich viel mehr Studien mit der systolischen Funktion als mit der diastolischen beschäftigt. Die systolische Dysfunktion gilt als prognostischer Faktor im Falle des Herzversagens [127], für die inotrope medikamentöse Unterstützung nach extrakorporaler Zirkulation [129] und für die Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen [60]. Seit Einführung und Weiterentwicklung der Echokardiographie kommt nun auch der diastolischen Funktion mehr Aufmerksamkeit zu [110]. Die diastolische Dysfunktion wird sogar als frühester Marker der myokardialen Ischämie angese-

hen [22] und spiegelt genau den klinisch funktionellen Status bei Patienten mit Herzversagen [161]. In einer Studie konnte kein Zusammenhang aufgezeigt werden zwischen einer diastolischen Dysfunktion und einem postoperativ schlechteren Ergebnis.

Nichtsdestotrotz fanden die Autoren dieser Studiengruppe heraus, dass die Inzidenz der diastolischen Dysfunktion in der Gruppe der Patienten, die sich einer aorto-coronaren Bypassoperation unterzogen, bei 77% lagen [113].

Die globale linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion beziehungsweise die regionale linksventrikuläre Funktion (Kontraktilität) mit besonderer Betrachtung von Zeichen einer Ischämie beziehungsweise der Erholung von der Ischämie in Korrelation mit den TNF- α -Spiegeln werden im Folgenden besprochen.

Zunächst soll die regionale systolische linksventrikuläre Funktion untersucht werden. Die Kontraktilität (wall motion Index) liegt im Mittel zwischen 0=gute Hypokinesie und 1=geringe Hypokinesie. Beim Vergleich der Gruppen A und B finden sich bzgl. der Kontraktilität signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Hinterwand, Vorderwand und Herzspitze. Die restlichen Parameter der regionalen systolischen linksventrikulären Herzfunktion erfüllen $\alpha < 0,005$ nicht. Sie unterscheiden sich also nicht ausreichend zwischen den Gruppen A und B.

Die, für die linksventrikuläre Funktion bedeutsame Hinterwand zeigt in Gruppe B zu beiden Messzeitpunkten schlechtere Kontraktilität als in der Gruppe A. Eine Besserung der Kontraktilität der Hinterwand tritt bei Patienten der Gruppe A postoperativ auf, dieser Effekt ist eher patientenspezifisch zu beurteilen. Nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wäre eine Verschlechterung der Kontraktilität der Hinterwand auch in der Gruppe A zu erwarten gewesen, hier kann der gemessene TNF- α -Anstieg also nicht mit einer Verschlechterung der Herzfunktion in Zusammenhang gebracht werden.

Lateralwand und Herzspitze zeigen vornehmlich normale Kontraktilitäten in allen Messungen, wobei mal in der einen und mal in der anderen Gruppe geringfügig bessere beziehungsweise schlechtere Herzfunktion zu finden ist. Tendenziell eher mit geringer Hypokinesie wird die Kontraktilität der Vorderwand und des Septums in beiden Gruppen beurteilt. Mit Ausnahme der Kontraktilität der Hinterwand, verschlechtert sich die Kontraktilität postoperativ in beiden Gruppen.

Festgehalten werden kann, dass es nach dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mit einer einzigen Ausnahme zu einer Verschlechterung der einzelnen Parameter der Kontraktilität kommt, zu diesem Zeitpunkt auch erhöhte TNF-Spiegel vorliegen, es sich aber keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der TNF- α -Konzentration und der regionalen systolischen linksventrikulären Herzfunktion nachweisen lässt.

Nun zu den untersuchten Parametern der globalen systolischen linksventrikulären Funktion. Die Ejektionsfraktion liegt in beiden Gruppen zu allen Messzeitpunkten unter dem Normwert. Dies ist mit dem präoperativen Vorschaden des Herzens zu erklären, außerdem ist zu bedenken, dass die Ejektionsfraktion eine der Ausschlusskriterien für diese Studie ist. Ursächlich für die verminderte Ejektionsfraktion kann eine Änderung des Schlagvolumens, der Vorlast oder der Nachlast sein. Es fällt auf, dass in der Gruppe A, der Gruppe mit der per definitionem besseren Ejektionsfraktion minimal schlechtere Werte präoperativ im Vergleich zur Gruppe B vorliegen. Das könnte zum einen daran liegen, dass die Gruppeneinteilung schon längere Zeit vor der geplanten Operation erfolgte. Andererseits könnte sich eine durchgeführte medikamentöse Einstellung günstig ausgewirkt haben.

In Gruppe A kommt es postoperativ zu einer Verbesserung mit Zunahme der Ejektionsfraktion, was als Erfolg des operativen Eingriffs zu deuten ist, wohingegen es in der Gruppe B nur zu einer leichten Abnahme der Ejektionsfraktion kommt, was daran liegen könnte, dass die ebenfalls sinkende Nachlast das Schlagvolumen aufrechterhält. Ein Erfolg der Operation, mit Verbesserung des Auswurfvolumens, ist direkt postoperativ bei Aufnahme auf die Intensivstation noch nicht zu verzeichnen und müsste in späteren Kontrolluntersuchungen überprüft werden. Wahrscheinlich kommt es auch bei den Patienten mit der anfänglich schlechteren Ausgangsposition zu einer Zunahme der Ejektionsfraktion.

Auch im Falle der Ejektionsfraktion kann keine Veränderung festgestellt werden, die auf die TNF- α -Konzentration zurückzuführen wäre.

Ein weiterer Parameter, über den Aussagen über die Kontraktilität gemacht werden können, ist das fractional shortening. In beiden Gruppen kam es postoperativ zu einer Zunahme der Verkürzungsfraction, die leicht über dem oberen Normbereich liegt. Bei

Korrelation zwischen TNF- α und fractional shortening liegt präoperativ eine geringe Korrelation, aber postoperativ eine sehr hohe Korrelation mit $r > 0,9$ in der Gruppe B vor, das heißt, es kann ein starker Zusammenhang zwischen TNF- α und dem fractional shortening angenommen werden in der Gruppe B.

Eine Schwäche der Studie ist, dass sich die Patientengruppen eventuell doch durch unerkannte Faktoren unterscheiden. Zudem fehlt eine Langzeitbeobachtung der Patienten. Aus diesen Gründen können Schlussfolgerungen nur zurückhaltend ausfallen.

Die linksventrikuläre endsystolische Wandspannung gilt in der Literatur als anerkannter Parameter der Nachlast. Sämtliche gemessenen Werte liegen im Mittel unterhalb des Normbereichs, wobei die Wandspannung in den beiden Gruppen annähernd gleich ist. Da die Wandspannung nicht das geforderte $\alpha < 0,005$ erfüllt, unterscheidet sich die Wandspannung in den beiden Gruppen nicht ausreichend (signifikant) voneinander. Auch hier kann kein Zusammenhang zwischen Höhe des TNF- α -Spiegel und der Wandspannung angenommen werden.

Als nächstes folgt die Auswertung der diastolischen linksventrikulären Herzfunktion.

Bei der Untersuchung der Zeiten, die den Ablauf der Herzaktionen repräsentieren, fallen in beiden Gruppen zu allen Messzeitpunkten verlängerte isovolumetrische Relaxationszeiten auf, bei unter dem Normbereich liegenden Dezelerationszeiten. Die isovolumetrische Relaxationszeit dauert bei Patienten der Gruppe A im Mittel minimal länger als bei Patienten der Gruppe B an, während die Dezelerationszeit im Mittel bei den Patienten der Gruppe A kürzer ist. Eine verlängerte Relaxationszeit ist ein Zeichen für linksventrikuläre Störungen, wie die koronare Herzkrankheit, die alle untersuchten Patienten haben. Die Ischämie in den Koronararterien vermindert die Entspannung des Myokards und verlängert somit die Relaxationszeit durch eine erschwerte frühe Füllungsphase. Da aber keine signifikante Korrelation zwischen TNF- α und den beiden Zeiten vorliegt, kann nicht von einem direkten Einfluss von der Höhe der TNF- α -Konzentration auf die Relaxationszeit oder die Dezelerationszeit ausgegangen werden.

Über den Fluss an der Mitralklappe können durch die E- und A-Welle genauere Aussagen erfolgen. Die frühe Füllungswelle (E) ist präoperativ in beiden Gruppen fast identisch und hat eine verminderte maximale Geschwindigkeit, die unter dem Normwert liegt. Postoperativ erreicht sie bei Patienten der Gruppe A den Normwert, in der Gruppe

B werden höhere Werte erreicht. Die maximale Geschwindigkeit der späten Füllungswelle (A) verhält sich in den Gruppen nahezu identisch. Präoperativ werden Normalwerte gemessen, postoperativ liegt sie über dem oberen Normwert in den Gruppen A und B. Bei Prüfung der Korrelation kommt es zu keinerlei Korrelierbarkeit zwischen Zytokin und Maximalgeschwindigkeit der frühen Füllungswelle (E) beziehungsweise zwischen Zytokin und Maximalgeschwindigkeit der späten Füllungswelle (A).

Daraus resultiert eine Umkehr des E/A-Quotienten präoperativ in der Gruppe A, der Wert liegt deutlich unter dem Normwert. Zum Vergleich liegt der E/A-Quotient postoperativ in beiden Gruppen und präoperativ auch in der Gruppe B im Normbereich.

Die Verminderung des E/A-Quotienten zeigt eine schlechte linksventrikuläre Compliance, die durch die koronare Herzkrankheit bedingt sein kann. Zusätzlich leiden viele der Patienten an Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit, also auch an der Hypertonie, was ebenfalls eine Angleichung der beiden Wellen hervorrufen kann. Die postoperative signifikante Erhöhung der Quotienten in der Gruppe A ist ein Zeichen für die Besserung des Flussprofils an der Mitralklappe, ist aber auch hier nicht im Zusammenhang mit TNF zu sehen.

Daraus ergibt sich, dass sich sämtliche Parameter der globalen und diastolischen linksventrikulären Funktion nicht ausreichend unterscheiden in den Gruppen A und B. Bei der regionalen systolischen linksventrikulären Funktion sieht dies anders aus: Die Kontraktilität der Hinterwand zeigt prä- und postoperativ, die der Vorderwand präoperativ und die Kontraktilität der Herzspitze postoperativ signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen. Das Ausmaß der Veränderungen der Herzfunktion unterscheidet sich demnach nicht mehr von dem der Kontrollen in zehn von insgesamt dreizehn bestimmten Parametern.

In beiden Gruppen kommt es zwar zu einer postoperativen Verschlechterung der Herzfunktion nach Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine, die vorliegende Studie zeigt aber nicht auf, dass Patienten mit präoperativ schlechter Ejektionsfraktion schlechtere Werte in der Herzfunktion erzielen.

Bei der Korrelation ergibt sich lediglich ein positives Ergebnis: Ein starker Zusammenhang besteht zwischen der TNF- α -Konzentration und dem fractional shortening mit ei-

ner sehr hohen postoperativen Korrelation in der Gruppe B. Zur Verschlechterung der myokardialen Funktion kommt es erstens gruppenunabhängig und zweitens ohne ersichtlichen Zusammenhang mit TNF- α .

Auf eine Untersuchung des Elektrokardiogramms auf ischämische Ereignisse wurde im Hinblick auf die Studienlage verzichtet, da die transösophageale Echokardiographie als Untersuchungsmethode mehrfach favorisiert wurde.

4.3 Auswirkungen von TNF- α auf die Mortalität

Von besonderer Bedeutung ist die Frage, ob rückblickend ein auffälliges Zytokinprofil aufgezeigt werden kann bei den verstorbenen Patienten. Hierzu vergleicht man die TNF-Konzentrationen der überlebenden Patienten mit denen der verstorbenen Patienten. Bei dem Vergleich der Konzentrationen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede, zu keinem Messzeitpunkt unterscheidet sich also die TNF- α -Konzentration in der Gruppe der Verstorbenen signifikant von den Werten in der Gruppe der Überlebenden, auch wenn eine relativ höhere Ausschüttung bei den Überlebenden beobachtet werden kann. Auffällig ist, dass der Gipfelwert in der Gruppe der Verstorbenen nur minimal über dem Normalwert liegt. Diese Beobachtung entspricht nicht den Ergebnissen der Literatur. Es konnte vielmehr in einer Studie mit aufgezeigt werden, dass erhöhte Baseline-Spiegel von TNF- α bei den Patienten, die später verstarben, signifikant höher lagen als in der Kontrollgruppe. In derselben Studie kam man zu dem Ergebnis, dass Patienten mit TNF-Spiegeln, die über der 75. Perzentile lagen, die geringste Überlebensrate aufzeigten [39].

Wahrscheinlich ist, dass die niedrigen Werte bei den Verstorbenen unserer Studie auf einer zufallsbedingten Streuung beruhen.

Nun kurz zur Überprüfung der Korrelation zwischen TNF- α und Herzfunktion bei den Überlebenden im Vergleich zu den Verstorbenen. Eine negative Korrelation von $r=-0,8$ wird präoperativ bei den Verstorbenen gefunden, die TNF- α und die isovolumetrische Relaxationszeit betreffend. Je höher die Konzentration von TNF- α , desto geringer wird die Geschwindigkeit der isovolumetrischen Relaxationszeit. Eine mittlere Korrelation von $r=0,7$ liegt ebenfalls in der Gruppe der Verstorbenen vor, wenn man TNF- α zum Zeitpunkt 2.1 mit dem postoperativen Maximum der E-Welle korreliert.

Der Literatur entsprechend wäre eine Verschlechterung der Herzfunktion bei erhöhten TNF-Spiegeln zu erwarten gewesen, die sogar zu einer erhöhten Mortalitätsrate führt. Demnach führen persistierende hohe Konzentrationen von proinflammatorischen Mediatoren wie TNF zu einer erhöhten Mortalität [111]. Ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Variablen der Herzfunktion und TNF im Vergleich der Überlebenden zu den Verstorbenen ist in der vorliegenden Studie nur bei einem von den dreizehn Variablen,

die die Herzfunktion beschreiben, ersichtlich. Im Falle der Relaxationszeit kommt es sogar zu einer Verkürzung der Zeit.

Der Stichprobenumfang von nur neun Werten ist sicherlich zu gering, um generalisierende Aussagen machen zu können. Um Störfaktoren auszuschließen, wäre es sinnvoll die Untersuchung an einem größeren Patientenkollektiv durchzuführen. Im Falle einer Bestätigung erhöhter Mortalität bei erhöhten TNF-Spiegeln, gilt es als nächstes die Frage zu beantworten, ob dies als direkte beziehungsweise kausalistische Folge der Zytokine anzusehen ist.

4.4 Therapeutische Perspektiven

Durch die Schlüsselfunktion der Zytokine als Mediatoren inflammatorischer Reaktionen scheint die Therapie mit spezifischen Antikörpern gegen TNF Erfolg versprechend [112, 134]. Hierdurch ist eine therapeutische Intervention auf der Ebene zentraler Mediatoren, unabhängig von den auslösenden Stimuli möglich. Experimentelle Untersuchungen ergaben einen protektiven Effekt monoklonaler TNF-Antikörper auf die durch *Escherichia coli*-Infektion bedingten letalen Effekte bei verschiedenen Spezies [12, 159]. Die Schwierigkeit der Auswahl einer aussichtsreichen Wirksubstanz liegt an unserem unvollständigen Verständnis der Rolle verschiedener Komponenten des Immunsystems in diesen Syndromen. Die Identifikation der verantwortlichen Zellen, Zytokine, ihrer Rezeptoren und Signaltransduktionswege stellt die Voraussetzung für eine rationale Therapie dar.

Klinische Daten stützen sich bisher auf nur wenige Phase I-Studien mit einem murinen TNF-Antikörper. Dieser zeigte benefizielle Effekte auf hämodynamische Funktionen im septischen Schock [43]. Zur Zeit werden TNF-Antikörper in kontrollierten klinischen Multi-Center-Studien getestet. Da TNF seine Effekte auch über die Freisetzung von Interleukinen ausübt, wurde der monoklonale humane Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1ra) für den klinischen Einsatz entwickelt [5]. Bei der Beurteilung der Therapie mit Zytokin-Antikörpern ist zu berücksichtigen, dass das Wirkungsspektrum der Zytokine neben deletären Effekten bei protrahierten inflammatorischen Prozessen auch benefizielle Eigenschaften für den Organismus umfasst. TNF- α ist für die lokale inflammatorische Reaktion und Infektabwehr sowie für die metabolische Immunantwort in der Frühphase von Infektionen von elementarer Bedeutung [53, 58]. Weiterhin fördert TNF- α die Wundheilung. Daraus resultiert, dass eine Therapie mit TNF-Antikörpern nicht zu jedem Zeitpunkt des Krankheitsgeschehens für den Patienten von Vorteil ist. Problematisch für die klinische Anwendung ist auch die Tatsache, dass die meisten bisher publizierten Ergebnisse protektive Effekte der Therapie mit Endotoxin - beziehungsweise Zytokin-Antikörpern nur nach Vorbehandlung oder nach sehr frühem Therapiebeginn zeigten. Bei der Applikation erst nach Ausbildung eines septischen Schocks waren keine signifikanten Effekte mehr nachweisbar. Weitere Studien, die eine exakte Definition der verschiedenen systemischen und lokalen Effekte auf die verschiedenen Organsys-

teme in vivo erlauben, sind zur Abschätzung des therapeutischen Stellenwertes erforderlich.

Transforming-Growth-Factor- β wirkt der kardiotoxischen Wirkung von TNF- α auf ischämisches Myokard entgegen [91].

Die Gabe von Pentoxiphyllin kann in vivo die Freisetzung von TNF- α herabregulieren [136]. Außerdem inhibiert Pentoxiphyllin die inflammatorische Aktivität von TNF- α auf die Funktion der Neutrophilen.

Die Gabe von Steroiden vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation in der Herzchirurgie ist in der Lage, die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine zu verhindern [158]. Dies geht mit einer geringeren Zytokin-assoziierten Alteration der Hämodynamik einher, insbesondere mit einem geringeren postoperativen Abfall des Systemgefäßwiderstandes.

Welchen Stellenwert etablierte kardiale Pharmaka vom Typ der Kalzium-Antagonisten, der Nitrates, der β -Blocker, des Digitalis, der Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer oder der Phosphodiesterase-III-Hemmer vom Typ des Milrinon in der Modulation proinflammatorischer Zytokine besitzen [105], müssen klinische Studien erweisen. Wegen der Interaktion zwischen sympathoadrenergem System und Immunsystem [25] bringt möglicherweise der Einsatz von β -Blockern wie Carvedilol [115] eine günstige Beeinflussung des Immunsystems mit sich. Diese Hypothese wird gegenwärtig in einer europäischen Multi-Center-Studie (EFICAT) geprüft.

Hämofiltration verbessert die Parameter der Hämodynamik und der Koagulation, vermindert den postoperativen Blutverlust und verkürzt die Zeit bis zur Extubation nach extrakorporaler Zirkulation bei Kindern. Es konnte gezeigt werden, dass Hämofiltration signifikant die Spiegel von Komplement C3a, C5a, TNF und Interleukin-6 reduziert [78]. Die hämofiltrationsbedingte Verbesserung des linksventrikulären Schlagvolumens und des kardialen Auswurfvolumens in einer Studie mit Kaninchen im septischen Zustand lässt vermuten, dass die Hämofiltration in der Lage ist, sepsisinduzierende Zytokinpiegel herabzusetzen mit daraus resultierender Verbesserung der kardiovaskulären Leistung [102]. Andere Untersuchungen ergaben keinerlei Nutzen der Hämofiltration im Hinblick auf die Sepsisbehandlung [163].

Eine andere Alternative stellt die „low-dose“-Verabreichung von Aprotinin dar. Daten belegen, dass Aprotinin bei Patienten, die sich einer myokardialen Revaskularisation unterziehen (unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine), die TNF- α -Konzentration im Blut dieser Patienten reduziert werden kann [62]. Nach Meinung einer anderen Studie können hohe Dosen von Aprotinin zwar die inflammatorische Antwort abschwächen, aber das Medikament ist nicht potent genug, großen Einfluss auszuüben [42].

Gegenwärtig konnte in keiner der Studien eine klare Überlegenheit einer der genannten Strategien aufgezeigt werden. Da aber eine erhöhte und prolongierte Zytokinsynthese eine chronische Entzündung oder sogar Letalität zur Folge haben kann, ist es von oberster Dringlichkeit weitere Untersuchungen bezüglich der Diagnostik und Therapie durchzuführen.

4.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es zu einem signifikant monophasischen Anstieg der TNF- α -Konzentration sowohl in der Gruppe der Patienten mit einer Ejektionsfraktion von über 50% (Gruppe A) als auch in der Vergleichsgruppe mit einer Ejektionsfraktion von unter 50% (Gruppe B) kommt. Das steht im Einklang mit den Ergebnissen jüngerer Studien, soweit diese einen Konzentrationsanstieg nachweisen konnten. Allerdings zeigte die Grundlagenforschung im Unterschied zu der vorliegenden Studie zumeist einen biphasischen Anstieg.

Dass TNF- α als Repräsentant der primären Inflammation nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine möglicherweise zu einer kardialen Pumpfunktionsstörung beiträgt, wird anhand des systolischen globalen Parameters der linksventrikulären Herzfunktion deutlich. Korrespondierend zur erhöhten TNF- α -Konzentration findet sich eine deutliche Abnahme des fractional shortening in der Gruppe B. Bei den anderen Parametern kommt es zwar ebenfalls zu einer Verschlechterung der postoperativen Werte nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, aber bei der Korrelation ergeben sich keine weiteren Signifikanzen.

Die Studie zeigt ansatzweise und tendenziell einen negativen Einfluss von TNF- α auf das Myokard auf, das heißt, die Patienten, die myokardial kranker sind und eine deutliche Ischämie haben, sind nach EKZ schlechter und zeigen ausgeprägtere laborchemische Parameter. Die Frage der Kausalität, nämlich der Frage, ob Zytokine Ursache, Folge oder lediglich Indikatoren der kardialen Pathologie sind, ist noch nicht zu beantworten.

Das in der Gruppe B im Vergleich zur Gruppe A vorliegende höhere Zytokinprofil könnte auf die in dieser Gruppe ebenfalls längere Dauer der extrakorporalen Zirkulation beziehungsweise Dauer der X-clamp zurückgeführt werden. Denkbar ist auch, dass die bereits präoperativ bestehende linksventrikuläre Dysfunktion der Gruppe B mit einem signifikant erhöhten Serumspiegel von TNF- α während anschließender folgender elektiver Bypasschirurgie assoziiert ist.

In der Gruppe B versterben absolut 7 von 25 Patienten, diese haben aber eine tendenziell höhere Lebensdauer als die zwei verstorbenen Patienten der Gruppe A. Rückblickend unterscheidet sich zu keinem Messzeitpunkt die TNF- α -Konzentration der Ver-

storbenen signifikant von den Patienten, die überlebt haben. Bei der Überprüfung der Korrelation zwischen TNF- α und Herzfunktion bei den Überlebenden im Vergleich zu den Verstorbenen ist kein deutlicher Zusammenhang zwischen erhöhter TNF-Konzentration und schlechter Herzfunktion auf der einen und erhöhter Mortalität auf der anderen Seite ersichtlich. Wahrscheinlich handelt es sich um eine zufallsbedingte Streuung bei insgesamt zu geringer Probandenzahl bzgl. der Mortalität.

Den bisher noch nicht ausreichend untersuchten Vorgängen und ihrer prognostischen Bedeutung kann vermutlich ein großer Anteil der Komplikationen und somit der Morbidität und auch Letalität bei kardiochirurgischen Eingriffen zugeschrieben werden. Es gilt, dass Netzwerk der Zytokine und anderer beteiligter Parameter in Zukunft weiter zu erforschen.

Man sollte bedenken, dass die extrakorporale Zirkulation einen Entzündungsreiz darstellt, auf den der menschliche Organismus entwicklungs geschichtlich keine spezifische Antwort entwickeln konnte, sie repräsentiert somit ein besonderes klinisch reproduzierbares Modell der systemischen Inflammation.

5 Literaturverzeichnis

- 1) Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE (1985): Human tumor necrosis factor: production, purification, and characterization. *J Biol Chem* 260: 2345-2354.
- 2) Aggarwal BB, Pocsik E (1992): Cytokines: From Clone to Clinic. *Arch Biochem Biophys* 292 (2): 335-359.
- 3) American Society of Anesthesiologists (1996): Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. A report by the American society of anesthesiologists and the society of cardiovascular anesthesiologists task force on transesophageal echocardiography. *Anesthesiology* 84: 986-1006.
- 4) Arai KI, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, Yokota T (1990): Cytokines: Coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem* 59: 783-789.
- 5) Arend WP (1991): Interleukin 1 receptor antagonist. A new member of the interleukin 1 family. *J Clin Invest* 88: 1445-1451.
- 6) Baillard C, Cohen Y, Fosse JP, Karoubi P, Hoang P, Cupa M (1999): Haemodynamic measurements (continuous cardiac output and systemic vascular resistance) in critically ill patients: transesophageal Doppler versus continuous thermodilution. *Anaesth Intensive Care* 27 (1): 33-37.
- 7) Barnard RJ, Buckberg GD, Duncan HW (1980): Limitations of the standard transthoracic electrocardiogram in detecting subendocardial ischemia. *Am Heart J* 99: 476-482.
- 8) Bassenge E, Heusch G (1990): Endothelial and neuro-humeral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 116: 77-165.

-
- 9) Battler A, Froelicher VF, Gallagher KP, Kemper WS, Ross J (1980): Dissociation between regional myocardial dysfunction and EKG changes during ischemia in the conscious dog. *Circulation* 62 (4): 735-744.
 - 10) Benjamin E, Griffin K, Leibowitz AB, Manasia A, Oropello JM, Geffroy V, Del Giudice R, Hufanda J, Rosen S, Goldmann M (1998): Goal-directed transeophageal echocardiography performed by intensivists to assess left ventricular function: comparison with pulmonary artery catheterisation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12 (1): 10-15.
 - 11) Bennett-Guerrero E, Ayuso L, Hamilton-Davies C, White WD, Barclay GR, Smith PK, King SA, Muhlbaier LH, Newman MF, Mythen MG (1997): Relationship of preoperative antiendotoxin core antibodies and adverse outcomes following cardiac surgery. *JAMA* 277 (8): 646-650.
 - 12) Beutler B, Milsark IW, Cerami AC (1985): Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effects of endotoxin. *Science* 229: 869-871.
 - 13) Boekstegers P, Kainz I, Giehl W, Peter W, Werdan K (1996): Subchronic exposure of cardiomyocytes to low concentrations of tumor necrosis factor alpha attenuates the positive inotropic response not only to catecholamines but also to cardiac glycosides and high calcium concentrations. *Mol Cell Biochem* 156 (2): 135-143.
 - 14) Bolli R (1990): Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 82: 723-738.
 - 15) Boyle EM Jr., Pohlmann TH, Johnson MC, Verrier ED (1997): Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 63: 277-284.
 - 16) Braunwald E, Kloner RA (1982): The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66: 1146.

-
- 17) Bruce CJ, Packer DL, Belohlavek M, Seward JB (2000): Intracardiac echocardiography: newest technology. *J Am Soc Echocardiogr* 13 (8): 788-795.
 - 18) Bruins P, te Velthuis H, Eerenberg-Belmer AJ, Yazdanbakhsh AP, de Beaumont EM, Eijsmann L, Trouwborst A, Hack CE (2000): Heparin-protamine complexes and C-reactive protein induce activation of the classical complement pathway: Studies in patients undergoing cardiac surgery and in vitro. *Thromb Haemost* 84 (2): 237-243.
 - 19) Butler J, Pillai R, Rucker GM, Westaby S, Parker D, Shale DJ (1993): Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105: 25-30.
 - 20) Butler J, Rucker GM, Westaby S (1993): Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 55 (2): 552-559.
 - 21) Carvalho MV, Maluf MA, Catani R, La Rotta CA, Gomes WJ (2001): Cytokines and pediatric heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Cardiol Young* 11 (1): 36-43.
 - 22) Castello R, Pearson AC, Kern MJ, Labovitz AJ (1990): Diastolic function in patients undergoing coronary angioplasty: influence of degree of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 15: 1564-1569.
 - 23) Cavarocchi NC, England MD, Schaff HV, Russo P, Orszulak TA, Schnell WA Jr., O'Brien JF, Pluth JR (1986): Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass: Correlation with complement activation. *Circulation* 74: III 130-133.
 - 24) Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE (1981): Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of C3a and C5a anaphylotoxins. *N Engl J Med* 304: 497-503.

- 25) Chrousos GP (1995): The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation (review article). *N Engl J Med* 332: 1351-1361.
- 26) Chung F, Seyone C, Rakowski H (1991): Transesophageal echocardiography monitoring may fail to diagnose perioperative myocardial infarction. *Can J Anaesth* 38: 98.
- 27) Clements FM, de Bruijn NP (1987): Perioperative evaluation of regional wall motion by transesophageal two-dimensional echocardiography. *Anesth Analg* 66: 249-261.
- 28) Cohnheim J (1889): *Lectures in General Pathology* (translated by AP Mc Kee from the second German Edition, Vol. 1). New Sydenham Society, London.
- 29) Courtois M, Kovacs SJ, Ludbrook PA (1988): Transmitral pressure flow relation. *Circulation* 78: 661.
- 30) Couture P, Denault AY, Mc Kenty S, Boudreault D, Plante F, Perron R, Babin D, Normandin L, Poirier N (2000): Impact of routine use of intraoperative transesophageal echocardiography during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 47 (1): 20-26.
- 31) Dale DC (1991) Leukocytosis, leukopenia, and eosinophilia. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK (Eds.): *Harrison's principles of internal medicine*, Mc Graw-Hill, New York: 359-362.
- 32) Dapper F, Nepl H, Wozniak G (1991): EKZ- Humorale Systeme und Mediatoren. In: Preuß CJ, Schulte HD (Hrsg.): *EKZ heute*. Steinkopf Verlag, Darmstadt: 31-36.

-
- 33) Davies GD, Sobel M, Salzman EW (1980): Elevated Plasma fibrinopeptide A and thromboxane B2 levels during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 61: 808-814.
 - 34) De Belder AJ, Radomski MW, Why HJF, Richardson PJ, Bucknall CA, Salas E, Martin JF, Moncada S (1993): Nitric oxide synthase activities in human myocardium. *Lancet* 341: 84-85.
 - 35) Deetjen P, Speckmann EJ (1994): *Physiologie*. Urban & Schwarzenberg, 2. Auflage, München-Wien-Baltimore.
 - 36) Deng MC, Dasch B, Erren M, Mollhoff T, Scheld HH (1996): Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 62 (1): 184-190.
 - 37) Deng MC, Kämmerling L, Erren M, Günther F, Kerber S, Assmann G, Breithardt G, Fahrenkamp A, Scheld HH (1995): Relation of interleukin (IL)-6, tumor-necrosis factor- α , IL-2, and IL-2-receptor levels to cellular rejection, allograft dysfunction and mortality early after cardiac transplantation. *Transplant* 60: 1118-1124.
 - 38) Deng MC, Wiedner M, Erren M, Mollhoff T, Assmann G, Scheld HH (1995): Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG and relation to hemodynamics. *Eur J Cardio-thorac Surg* 9 (1): 22-29.
 - 39) Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL (2001): Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 103 (16): 2055-2059.

-
- 40) Dinarello CA (1992): Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor in systemic responses to infection and inflammation. In: Gallin JI, Goldstein IM, Synderman R (Eds.): *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, Raven Press, New York: 211-232.
 - 41) Dole WP (1987): Autoregulation of the coronary circulation. *Prog Cardiovasc Dis* 29 (4): 293-323.
 - 42) Edmunds LH Jr. (1998): Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 66 (Suppl.5): 6-12.
 - 43) Exley AR, Cohen J, Buurman W, Owen R, Hanson G, Lumley J, Aulakh JM, Bodmer M, Riddell A, Stephens S, Perry M (1990): Monoclonal antibody to TNF in severe septic shock. *Lancet* 335: 1275-1277.
 - 44) Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL (1992): Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 257: 387-389.
 - 45) Fraunberger P, Walli AK, Seidel D (2001): Cytokine analysis. What is feasible – What is useful? *Internist (Berl)* 42 (1): 35-46.
 - 46) Gewertz BL, Kremser PC, Zarins CK, Smith JS, Ellis JE, Feinstein SB, Roizen MF (1987): Transesophageal echocardiographic monitoring of myocardial ischemia during vascular surgery. *J Vasc Surg* 5 (4): 607-613.
 - 47) Greim CA, Brederlau J, Roewer N (2001): Ultraschall in der Anästhesie und perioperativen Intensivmedizin. *Dt. Ärzteblatt* 98: A (Heft 30): 1963-1967.
 - 48) Große J, Braun J, Heymann C, Schröder T, Spies C, Kox WJ (2001): ITS-Monitoring. *Transösophageale Echokardiographie in der Intensivmedizin. J An Ints* 3: 83-85.

-
- 49) Guntheroth WG, Jacky JP, Kawalori I, Stevenson JG, Moreno AH (1982): Left ventricular performance in endotoxin shock in dogs. *Am J Physiol* 242: H 172-H 176.
 - 50) Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Bowers TK, Lammi-Keefe CJ, Kurth DM, Ozalins A, Nicoleff DM, Lillehei RC, Craddock PR, Jacob HS (1981): Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81 (3): 370-377.
 - 51) Hansen RM, Viquerat CE, Matthay MA, Wiener-Kronish JP, De Marco T, Bahtia S, Marks JD, Botvinick EH (1986): Poor correlation between pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end-diastolic volume after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 64 (6): 764-770.
 - 52) Hattler BG, Zeevi A, Oddis CV, Finkel MS (1995): Cytokine induction during cardiac surgery: analysis of TNF-alpha expression pre-and postcardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 10 (Suppl.): 418-422.
 - 53) Havell EA (1989): Evidence that tumor necrosis factor has an important role in antibacterial resistance. *J Immunol* 143: 2894-2899.
 - 54) Hegewisch S, Weh HJ, Hossfeld DK (1990): TNF-induced cardiomyopathy. *Lancet* 335: 294-295.
 - 55) Heidenreich PA, Stainback RF, Redberg RF, Schiller NB, Cohen NH, Foster E (1995): Transesophageal echocardiography predicts mortality in critically ill patients with unexplained hypotension. *J Am Coll Cardiol* 26: 152-158.
 - 56) Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS (1994): Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularisation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108: 626-635.

-
- 57) Herold G (2000): Innere Medizin. G. Herold (Hrsg.). Köln-Belgien-Italien.
 - 58) Hershman MJ, Pietsch JD, Trachtenberg L, Mooney THR, Shields RE, Sonnenfeld G (1989): Protective effects of recombinant human tumor necrosis factor α and interferon gamma against surgically stimulated wound infection in mice. *Br J Surg* 76: 1282-1286.
 - 59) Herzkowitz A, Mangano DT (1996): Inflammatory cascade: a final common pathway for perioperative injury? *Anesthesiology* 85 (5): 957-960.
 - 60) Higgins TL, Yared JP, Ryan T (1996): Immediate postoperative care of cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10: 643-658.
 - 61) Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V (2000): Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York: 27-45.
 - 62) Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, Stammers AH, Robbins RA (1995): Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110 (6): 1658-1662.
 - 63) Hill GE, Whitten CW, Landers DF (1997): The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 11 (3): 367-368.
 - 64) Hocking DC, Phillips PG, Ferro TJ, Johnson A (1990): Mechanisms of pulmonary edema induced by tumor necrosis factor α . *Circ Res* 67: 68-77.
 - 65) Hodgkins L, Kisslo JA, Mark JB (1995): Perioperative transesophageal echocardiography: The anesthesiologist as cardiac diagnostician. *Anesth Analg* 80: 4-6.
 - 66) Hollenberg SM, Cunnian RE, Lawrence M, Kelly JL, Parrillo JE (1989): Tumor necrosis factor depresses myocardial cell function. Results using an in vitro assay of myocyte performance. *Clin Res* 37: 528 A.

-
- 67) Horgan MJ, Palace GP, Everitt JE, Malik AB (1993): TNF- α release in endotoxemia contributes to neutrophil – dependent pulmonary edema. *Am J Physiol* 264: H 1161-H 1165.
- 68) Hosenpud JD, Campbell SM, Mendelson DJ (1989): Interleukin-1-induced myocardial depression in an isolated beating heart preparation. *J Heart Transplant* 8: 460-464.
- 69) Hummel M, Czerlinski S, Friedel N, Liebenthal C, Hosper D, van Baehr R, Hetzer R, Volk HD (1994): Interleukin-6 and interleukin-8 concentrations as predictors of outcome in ventricular assist device patients before heart transplantation. *Crit Care Med* 22: 448-454.
- 70) Hwang JJ, Shyn KG, Chen JJ, Tseng YZ, Kuan P, Lim WP (1993): Usefulness of transesophageal echocardiography in the treatment of critically ill patients. *Chest* 104: 861-866.
- 71) Ibelgaufts H (1992): *Lexikon Zytokine*. Medikon Verlag, München
- 72) Isuji Y, Torti FM (1992): Tumor necrosis factor. Structure and function. In: Kunkel SL, Remick DG (Eds.): *Cytokines in Health and Disease*, Marcel Dekker, New York: 131-150.
- 73) Jansen NJG, van Oeveren W, Gu YJ, van Vliet MH, Eijssman L, Wildevuur CRH (1992): Endotoxin release and tumor necrosis factor forming during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54: 744-748.
- 74) Jansen NJG, van Oeveren W, v.d. Broek L, Stoutenbeck CP, Joen MC, Roozendaal KJ, Eysman L, Wildevuur CR (1991): Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102 (4): 515-525.

-
- 75) Janssens U (2001): Monitoring des herzkranken Intensivpatienten. *Intensivmedizin - Notfmed* 38 (4): 232-240.
- 76) Jones HM, Mathews N, Vaughan RS, Stark JM (1982): Cardiopulmonary bypass and complement activation: Involvement of the classical and alternative pathways. *Anaesthesia* 37 (6): 629-633.
- 77) Joulou-Schäffer G, Gray GA, Fleming I, Schott C, Parrot JR, Stoclet JC (1991): Activation of the L-arginine-nitric-oxide pathway is involved in vascular hyporeactivity induced by endotoxin. *J Cardiovasc Pharmacol* 17 (Suppl. 3): 207-212.
- 78) Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, Vouhe P, Safran D (1994): Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components. *Anesthesiology* 81 (5): 1181-1189.
- 79) Khoury AF, Afridi I, Quinones MA, Zoghbi WA (1994): Transesophageal echocardiography in critically ill patients: feasibility, safety, and impact on management. *Am Heart J* 127 (5): 1363-1371.
- 80) Kirklin JW (1986): II. Hyperthermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. *Cardiac Surgery*, John Wiley & Sons (Edts.), New York: 29-82.
- 81) Kisslo J (1986): *Basic Doppler echocardiography*. Churchill Livingstone (Edt.), New York.
- 82) Knowles RG, Salter M, Brooks SL, Moncada S (1990): Anti-inflammatory glucocorticoids inhibit the induction by endotoxin of nitric-oxide synthase in the lung, liver and aorta of the rat. *Biochem Biophys Res Comm* 172: 1042-1048.

-
- 83) Kobayashi T, Horiouchi T, Ejima Y, Kato M, Matsukawa S, Hashimoto K (1999): Evaluation of left ventricular function during coronary artery bypass grafting by color M-mode Doppler echocardiography. *Masui* 48 (10): 1096-1104.
- 84) Krishnamurthy B, Mc Murray TJ, Mc Clean E (1997): The perioperative use of the oesophageal Doppler monitor in patients undergoing coronary artery revascularisation. A comparison with the continuous cardiac output monitor. *Anaesthesia* 52 (7): 624-629.
- 85) Kunkel SL, Standiford TJ, Chensue SW, Strieter RM, Westwick J (1992): Interleukin-8 and the inflammatory response. In: Kunkel SL, Remick DG (Edts.): *Cytokines in Health and Disease*, Marcel Dekker, New York: 121-130.
- 86) Labovitz A (1986): Evaluation of left ventricular diastolic function: clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. *Amer Heart J* 114: 836-851.
- 87) Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC (2002): The systemic Inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 97 (1): 215-252.
- 88) Lafont ND, Kalonji MK, Barre J, Guillaume C, Boogaerts JG (1997): Clinical features and echocardiography of embolism during cemented hip arthroplasty. *Can J Anaesth* 44 (2): 112-117.
- 89) Lange LG, Schreiner GF (1994): Immune mechanisms of cardiac disease. *N Engl J Med* 330: 1129-1135.
- 90) Larsen R (1995): Herzchirurgie. In: Larsen R (Hrsg.) *Anästhesie*. Urban und Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore, 5. Auflage, 759-810.

-
- 91) Lefer AM, Tsao P, Aoki N, Palladino MA Jr. (1990): Mediation of cardioprotection by transforming growth factor-beta. *Science* 249: 61-64.
 - 92) Lehmann KG, Korrester AL, Mac Kenzie WB (1990): Onset of altered intraventricular septal motion during cardiac surgery. *Circulation* 82: 1325.
 - 93) Libermann AN, Weiss JL, Judutt BD (1981): Two-dimensional echocardiography and infarct size: Relationship of regional wall motion and thickening to the extent of myocardial infarction in the dog. *Circulation* 63: 739.
 - 94) Livelli FD, Johnson RA, Mc Enany MT, Sherman E, Newell J, Block PC, De Sanctis RW (1978): Unexplained in-hospital fever following cardiac surgery: Natural history, relationship to postpericardiotomy syndrome, and a prospective study of therapy with indomethacin versus placebo. *Circulation* 57 (5): 968-975.
 - 95) Loick HM, Kehl G, Schmidt C (1998): Transösophageale Echokardiographie (TEE) in der Anästhesie und Intensivmedizin - Grundlagen und Indikationen -. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 6 (39): 288-296.
 - 96) Loick HM, Poelaert J, Van Aken H (1997): TEE in Anästhesie und Intensivmedizin. Der diagnostische Stellenwert der transösophagealen Echokardiographie. *Anästhesie* 46: 504-514.
 - 97) Lu L, Ko E, Schwartz GG, Chou TM (1997): Transesophageal echocardiography in rats using an intravascular ultrasound catheter. *Am J Physiol* 273 (4Pt2): H 2078-2082.
 - 98) Luma JAC, Becker LA, Melin JA, Lima S, Kallmann CA, Weisfeldt ML, Weiss JL (1985): Impaired thickening of non-ischemic myocardium during acute regional ischemia in the dog. *Circulation* 71 (5): 1048-1059.

-
- 99) Marti F, Munoz J, Peiro M, Bertran E, Ferran C, Octavio C, Garcia J, Ruedan F (1995): Higher cytotoxic activity and increased levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Am J Hemat* 49: 237-239.
- 100) Menasche P, Haydar S, Peynet J, Du Bruit C, Merval R, Bloch G, Piwnica A, Tedgui A (1994): A potential mechanism of vasodilatation after warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107 (1): 293-299.
- 101) Miholic J, Hiertz H, Hudec M, Laczkovics A, Domanig E (1984): Fever, leucocytosis and infection after open heart surgery. A log-linear regression analysis of 115 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 32 (1): 45-48.
- 102) Mink SN, Jha P, Wang R, Yang J, Bose D, Jacobs H, Light RB (1995): Effect of continuous arteriovenous hemofiltration combined with systemic vasopressor therapy on depressed left ventricular contractility and tissue oxygen delivery in canine *Escherichia coli* sepsis. *Anesthesiology* 83 (1): 178-190.
- 103) Mishra M, Chauhan R, Sharma KK, Dhar A, Bhise M, Dhole S, Omar A, Kasliwal RR, Trehan N (1998): Real-time intraoperative transesophageal echocardiography – how useful? Experience of 5016 cases. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12 (6): 625-632.
- 104) Mishra M, Swaminathan M, Malhotra R, Mishra A, Trehan N (1998): Evaluation of right ventricular function during CABG: transesophageal echocardiographic assessment of hepatic venous flow versus conventional right ventricular performance indices. *Echocardiography* 15 (1): 51-58.
- 105) Molnar-Kimber K, Yonno I, Heaslip R, Weichman B (1993): Modulation of TNF alpha and IL-1-beta from endotoxin-stimulated monocytes by selective PDE isoenzyme inhibitors. *Agents Actions* 39: C77-C79.

-
- 106) Moore FD, Warner KG, Assousa S, Valeri CR, Khuri SF (1987): The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution. *Ann Surg* 208 (1): 95-103.
- 107) Müller-Werdan U, Prondzinsky R, Witthaut R, Stache N, Heinroth K, Kuhn C, Schmidt H, Busch I, Werdan K (1997): Das Herz bei Sepsis und MODS. *Wien Klin Wochenschr* 109 (Suppl. 1): 3-24.
- 108) Nathan C, Sporn M (1991): Cytokines in context. *J Cell Biol* 113 (5): 981-986.
- 109) Neuhofer H (1991): Actions and interactions of mediator systems and mediators in the pathogenesis of ARDS and multiorgan failure. *Acta Anesthesiol Scand* 35 (Suppl. 95): 7-14.
- 110) Nishimura RA, Tajik AJ (1997): Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 30: 8-18.
- 111) Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL (2000): Cytokine signalling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 28 (4): N3-N9.
- 112) Opal SM (1993): IL-1ra as a therapeutic modality in sepsis. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, JL Vincent (Edt.). Berlin, Heidelberg, Springer Verlag: 107-113.
- 113) Oppizzi M, Zoia E (1997): Diastolic dysfunction in cardiac surgery intensive care: study methods, changes and prognosis. *Minerva Anesthesiol* 63: 29-38.
- 114) Orihashi K, Hong Y, Sisto DA, Goldiner PL, Oka Y (1990): The anatomical location of the transesophageal echocardiographic transducer during a short-axis view of the left ventricle. *J Cardiothorac Anesth* 4 (6): 726-730.

-
- 115) Packer M, Briston MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH (1996): The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334 (21): 1349-1355.
 - 116) Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS (1992): Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor-necrosis-factor α in conscious dogs. *J Clin Invest* 90: 389-398.
 - 117) Parillo JE (1993): Pathogenetic mechanisms in septic shock. *N Engl J Med* 328 (20): 1471-1477.
 - 118) Pelletier C, Dufort G, Fortier P (1979): Cardiac output measurement by thermodilution. *Can J Surg* 22: 347-350.
 - 119) Pien DF, Ho PWL, Fergusson DJG (1981): Fever and infection after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 33: 382-384.
 - 120) Pohlmann TH, Stanness KA, Beatty PG, Ochs HD, Harlan JM (1986): An endothelial cell surface factor(s) induced in vitro by LPS, IL-1, and TNF-alpha increases neutrophil adherences by a CDW 18-dependent mechanism. *J Immunol* 136: 4548-4553.
 - 121) Poortmans G, Schupfer G, Roosens C, Poelaert J (2000): Transesophageal echocardiographic evaluation of left ventricular function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14 (5):588-589.
 - 122) Porembka DT (1997): Transesophageal echocardiography in the trauma patient. *Curr Opin Anesthesiol* 10: 130-144.
 - 123) Primack C, Walenga JM, Koza MJ, Shankey TV, Pifarre R (1996): Aprotinin modulation of platelet activation in patients undergoing cardiopulmonary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 61: 1188-1193.

-
- 124) Prodzinsky R, Müller-Werdan U, Pilz G, Witthaut R, Stabenow I, Werdan K, Zerkowski HR (1997): Systemische Entzündungsreaktionen extrakorporaler Therapieverfahren (II): Der kardiopulmonale Bypass. *Wien Klin Wochenschr* 109/110: 346-353.
- 125) Reichart, R. Weinhold P, Netzenbauer B (1986): In: *Cardiovascular Chirurgie: Erworbene Herzfehler und Transplantation*, medplan Verlag München, Knoll KG Ludwigshafen (Hrsg.), 1. Auflage: 23.
- 126) Reig J, Jornet A, Petit M (1993): Segmentary analysis of the coronary artery distribution in the left ventricle. *Surg Radiol Anat* 15: 91-97.
- 127) Rihal CS, Nishimura RA, Hattl LK (1994): Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 90: 2772-2779.
- 128) Royse CF, Barrington MJ, Royse AG (2000): Transoesophageal echocardiography values for left ventricular end-diastolic area and pulmonary vein and mitral inflow Doppler velocities in patients undergoing coronary bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14 (2): 130-132.
- 129) Royster RL, Butterworth JF, Prough DS, Johnston WE, Thomas JL, Hogan PE, Case LD, Gravlee GP (1991): Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long-term outcome in patients having coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 72 (6): 729-736.
- 130) Royston, D (1996): Systemic inflammatory responses to surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 11 (3): 177-189.
- 131) Ryan T, Segar DS, Sawada SG, Berkovitz KE, Whang D, Dohan AM; White TE, Foltz J, Donnell JA (1993): Detection of coronary artery disease with upright bicycle exercise echocardiography. *J Am Coll Echocardiogr* 6 (2): 186-197.

-
- 132) Sakka SG (2001): Monitoring – Globale Hämodynamik. *J An Ints* 2: 28-29.
- 133) Samuelsson S, Brodin LA, Broman M, Owall A, Settlergren G (1995): Comparison between transesophageal Doppler echocardiography and nuclear cardiography for the evaluation of left ventricular filling during coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 80 (1): 41-46
- 134) Saravolatz LD, Prokriefka RA, Markowitz N (1993): Monoclonal antibody against TNF: A non-antibiotic strategy for the treatment of sepsis. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, JL Vincent (Edt.). Berlin, Heidelberg, Springer Verlag: 100-106.
- 135) Savage RM, Lytle BW, Aronson S, Navia JL, Licina M, Stewart WJ, Starr NJ, Loop FD (1997): Intraoperative echocardiography is indicated in high-risk coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 64 (2): 368-374.
- 136) Schandene L, Vandenbussche P, Crusiaux A, Alegre ML, Abramowicz D, Dupont E, Content J, Goldman M (1992): Differential effects of pentoxifylline on the production of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) by monocytes and T-cells. *Immunology* 76 (1): 30-34.
- 137) Schaper W, Gorge G, Winkler B, Schaper J (1988): The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 31: 57-77.
- 138) Schettler G, Greten H (1998): *Innere Medizin*. G. Thieme (Hrsg.), 9. Auflage, Stuttgart-New York.
- 139) Schiller NB, Shah PM, Crawford M (1989): Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echo* 2: 358.

-
- 140) Schulte HP, Güttler J (1991): Grundlagen und Durchführung der extrakorporalen Zirkulation beim Erwachsenen- Das Düsseldorfer Verfahren. In: Preußé CJ, Schulte HD (Hrsg.): EKZ heute. Steinkopf Verlag, Darmstadt: 37-54.
- 141) Seeberger MD, Skarvan K, Buser P (1988): Dobutamine stress echocardiography to detect inducible demand ischemia in anesthetized patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 88: 1233-1239.
- 142) Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Faymonville ML, Messmer BJ, Buro Rathsmann K, von Bernuth G (1993): Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children: Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106 (6): 978-987.
- 143) Sheehan FH, Feneley MP, De Bruijn NP, Rankin JS, Davis JW, Bolson EL, Glass PS, Clements FM (1992): Quantitative analysis of regional wall thickening by transesophageal echocardiography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103 (2): 347-354.
- 144) Shephard JN, Brecker SJ, Evans TW (1994): Bedside assessment of myocardial performance in the critically ill. *Intensive Care Med* 20: 513-521.
- 145) Siglow V (1993): Transösophageale Echokardiographie: Indikationen, Untersuchungstechnik und Befundinterpretation. *Geleitw. von Peter Hanroth. G. Thieme (Hrsg.) Stuttgart-New York: 156.*
- 146) Smith JC, Allen PM (1992): Neutralization of endogenous tumor necrosis factor ameliorates the severity of myosin-induced myocarditis. *Circ Res* 70: 856-863.
- 147) Smith JS, Calahan MK, Benefield DJ (1985): Intraoperative detection of myocardial ischemia in high-risk patients: Electrocardiography versus two-dimensional transesophageal echocardiography. *Circulation* 72: 1015.

-
- 148) Sobotka PA, Mc Mannis J, Fisher RI, Stein DG, Thomas JX Jr. (1990): Effect of interleukin-2 on cardiac function in the isolated rat heart. *J Clin Invest* 86: 845-850.
- 149) Soeparwata R, Hartmann AR, Frerichmann U, Stefano GB, Scheld HH, Bilfinger TV (1996): Aprotinin diminishes inflammatory processes. *Int J Cardiol* 53 (Suppl.): 55-63.
- 150) Solis RT, Downing SE (1996): Effects of E.coli endotoxemia on ventricular performance. *Am J Physiol* 211 (2): 307-313.
- 151) Soulika AM, Khan MM, Hattori T, Bowen FW, Richardson BA, Hack CE, Sahu A, Edmunds LH Jr., Lambris JD (2000): Inhibition of heparin/protamine complex-induced complement activation by Campstatin in baboons. *Clin Immunol* 96 (3): 212-221.
- 152) Stein B, Frank P, Schmitz W, Scholz H, Thoenes M (1996): Endotoxin and cytokines induce direct cardiodepressive effects in mammalian cardiomyocytes via induction of nitric oxide synthase. *J Mol Cell Cardiol* 28: 1631-1639.
- 153) Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM (1993): Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106 (6): 1008-1016.
- 154) Steinhausen M (1996): *Medizinische Physiologie*. G. Fischer (Hrsg.), 4. Auflage, Stuttgart-Jena-Lübeck.
- 155) Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, Parrillo JE (1989): The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 321: 280-287.

-
- 156) Sugishita Y, Koseki S, Matsuda M (1983): Dissociation between regional myocardial dysfunction and EKG changes during myocardial ischemia induced by exercise in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 106: 1-8.
- 157) Taylor KM, Bain WH, Morton JJ (1980): The role of angiotensin II in the development of peripheral vasoconstriction during open-heart surgery. *Am Heart J* 100: 935-937.
- 158) Teoh KHT, Bradley CA, Gauldie J, Burrows H (1995): Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilatation after warm heart surgery. *Circulation* 92 (Suppl. II): II 347-II 353.
- 159) Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Monogue KR, Lee AT, Kuo GC, Lowry SF, Cerami A (1987): Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia. *Nature* 330: 662-664.
- 160) Valantin HA, Johnson F, Dong C, Lewis N, Iovey D, Puryear J, Huie P, Pratt R, Stinson E, Hunt SA, Sibley R (1994): Cytokines as potential mediators acute allograft diastolic dysfunction: A pilot study using in-situ-hybridisation (abstr). *J Heart Lung Transplant* 13: 32.
- 161) Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR (1990): Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 15 (6): 1288-1295.
- 162) Vignon P, Mentec H, Terre S, Gastinne H, Gueret P, Lemaire F (1994): Diagnostic accuracy and therapeutic impact of transthoracic and transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest* 106 (6): 1829-1834.
- 163) Vincent JL, Tielemans C (1995): Continuous hemofiltration in severe sepsis: is it beneficial? *J Crit Care* 10 (1): 27-32.

- 164) Wachtvogel YT, Kucich U, Hack CE, Gluszko P, Niewiarowski S, Colman RW, Edmunds LH (1993): Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 1-10.
- 165) Wagenstein SL, Geissinger WT, Lovell WL, Glenn TM, Lefer AM (1971): Relationship between splanchnic blood flow and a myocardial depressant factor in endotoxin shock. *Surgery* 69: 401-408.
- 166) Wan S, Le Clerc JL, Vincent JL (1996): Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 63: 269-276.
- 167) Wan S, Le Clerc JL, Vincent JL (1997): Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112: 676-692.
- 168) Waxmann K (1996): Shock: ischemia, reperfusion and inflammation. *New Horiz* 4: 153-160.
- 169) Zimmermann P, Greim C, Trautner H, Sagmeister U, Kraemer K, Roewer N (2003): Transnasal transesophageal echocardiography monitoring during induction of general anaesthesia with a miniaturized esophageal probe. *Anesth Analg* 96 (1):21-27.

6 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Bernadette Annegret Lendermann, geb. Hummelt
Geburtsdatum/ -ort	27. März 1976 / Münster
Familienstand	seit 6. Juli 2002 verheiratet mit Urs Benedikt Lendermann
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	römisch-katholisch

Ausbildung und beruflicher Werdegang

1986-1995	Mariengymnasium Warendorf
24. Juni 1995	Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
Sept. 1995-März 1996	Sozialpraktikum Alexianer Krankenhaus Münster
1996-2002	Westfälische Wilhelms-Universität Münster
19. März 1998	Ärztliche Vorprüfung
23. März 1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02. April 2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2001-2002	Praktisches Jahr Universitätsklinikum Münster: Wahlfach Pädiatrie, Innere Medizin Universitätsspital Zürich, Schweiz: Chirurgie
18. Nov. 2002	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
13. Feb. 2003	Vorläufige Approbation durch die Bezirksregierung Münster

Famulaturen

Juli 1998	Sri-Ramachandra Hospital Madras, Indien: Innere Medizin
Sept. 1998	Universitätskinderklinik Bonn: Pädiatrie
Aug. 1999	St. Franziskus Hosp. Münster und Bielefeld: Gynäkologie
März 2000	Hämatologisch-Onkologische Gem.-Praxis Münster

Münster, den 24. Mai 2003

7 Danksagung

Im Anschluss an diese Arbeit danke ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Elmar Berendes für die Bereitstellung des Themas und die wertvolle Unterstützung.

Zum reibungslosen Ablauf haben gleichermaßen die Ärzte und Pfleger der Operationssäle, der perioperativen Aufwachstation und der Intensivstation der Herz-Thorax-Chirurgie der Universitätskliniken Münster beigetragen. Mein Dank gilt insbesondere Frau Dr. Maike Große Hartlage und den Mitarbeitern des Zentrallabors, Frau Renate Kwiotek (MTA) und Herrn Dr. Michael Erren.

Für die hervorragende Zusammenarbeit bei dieser Studie möchte ich meiner Freundin und Kommilitonin Frau Sonja Kiffmeier ganz herzlich danken.

Meine Eltern gaben mir liebevolle Unterstützung und waren immer für mich da. Ihnen gilt an dieser Stelle mein herzlichster Dank und meine größte Zuneigung. Meinen Geschwistern Silvia und Hubertus danke ich für kostbare Gespräche.

Auf dem zurückliegenden Weg hat mich mein Ehemann Urs seit Beginn meines Studiums mit Zuspruch, Motivation und Liebe begleitet. Dafür danke ich ihm von ganzem Herzen.

8 Anhang

8.1 Tabellen

8.1.1 Häufigkeitsverteilung des TNF- α zu den Messzeitpunkten

Tabelle 8-1: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der TNF- α -Konzentration zum MZP 1.0 in pg/ml

Häufigkeitsverteilung der TNF- α -Konzentration bei MZP 1.0				
	Gruppe A	Gruppe B	Überlebende	Verstorbene
Mittelwert	8,76	15,29	11,98	8,18
Median	2,98	15,50	4,00	3,50
Standard-abweichung	17,48	13,00	16,97	8,64
Spannweite	91,00	36,00	91,00	21,00
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	91,00	36,00	91,00	21,00
Perzentile 25	0,00	2,12	0,00	1,37
Perzentile 50	2,98	15,50	4,00	3,50
Perzentile 75	8,87	27,50	18,25	18,00
gültig	32 n	22 n	46 n	8 n
fehlend	0 n	3 n	2 n	1 n

MZP=Messzeitpunkt; n=Patientenanzahl

Tabelle 8-2: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der TNF- α -Konzentration zum MZP 1.9 in pg/ml

Häufigkeitsverteilung der TNF- α -Konzentration bei MZP 1.9				
	Gruppe A	Gruppe B	Überlebende	Verstorbene
Mittelwerte	11,45	16,82	13,61	14,11
Median	4,50	14,00	8,00	11,00
Standard-abweichung	17,75	14,82	17,16	14,72
Spannweite	81,00	55,00	81,00	45,00
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	81,00	55,00	81,00	45,00
Perzentile 25	0,00	6,00	1,00	0,50
Perzentile 50	4,50	14,00	8,00	11,00
Perzentile 75	14,87	23,00	19,25	23,00
gültig	32 n	23 n	46 n	9 n
fehlend	0 n	2 n	2 n	0 n

MZP=Messzeitpunkt; n=Patientenanzahl

Tabelle 8-3: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der TNF- α -Konzentration zum MZP 2.1 in pg/ml

Häufigkeitsverteilung der TNF- α -Konzentration bei MZP 2.1				
	Gruppe A	Gruppe B	Überlebende	Verstorbene
Mittelwert	21,58	58,64	41,28	16,11
Median	17,00	20,00	19,00	13,00
Standard-abweichung	21,75	125,71	91,15	13,32
Spannweite	105,00	588,50	589,50	34,00
Minimum	0,00	1,00	0,00	1,00
Maximum	105,00	589,50	589,50	35,00
Perzentile 25	6,33	10,00	10,75	4,50
Perzentile 50	17,00	20,00	19,00	13,00
Perzentile 75	29,25	54,00	34,82	30,50
gültig	30 n	21 n	42 n	9 n
fehlend	2 n	4 n	6 n	0 n

MZP=Messzeitpunkt; n=Patientenanzahl

Tabelle 8-4: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der TNF- α -Konzentration zum MZP 2.2 in pg/ml

Häufigkeitsverteilung der TNF- α -Konzentration bei MZP 2.2				
	Gruppe A	Gruppe B	Überlebende	Verstorbene
Mittelwert	16,60	39,91	28,05	14,84
Median	12,00	31,00	16,65	8,38
Standard-abweichung	18,72	56,39	42,60	15,59
Spannweite	89,00	269,50	269,50	34,00
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	89,00	269,50	269,50	34,00
Perzentile 25	5,19	13,00	6,25	0,75
Perzentile 50	12,00	31,00	16,65	8,38
Perzentile 75	20,00	40,50	34,75	33,25
gültig	31 n	21 n	44 n	8 n
fehlend	1 n	4 n	4 n	1 n

MZP=Messzeitpunkt; n=Patientenanzahl

Tabelle 8-5: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der TNF- α -Konzentration zum MZP 2.3 in pg/ml

Häufigkeitsverteilung der TNF- α -Konzentration bei MZP 2.3				
	Gruppe A	Gruppe B	Überlebende	Verstorbene
Mittelwert	11,96	30,40	20,69	12,37
Median	7,00	24,00	12,50	6,50
Standard-abweichung	13,86	31,76	25,73	13,37
Spannweite	60,00	137,00	138,00	31,00
Minimum	0,00	1,00	0,00	1,00
Maximum	60,00	138,00	138,00	32,00
Perzentile 25	1,00	5,50	3,25	1,00
Perzentile 50	7,00	24,00	12,50	6,50
Perzentile 75	18,00	41,50	29,50	27,75
gültig	31 n	21 n	44 n	8 n
fehlend	1 n	4 n	4 n	1 n

MZP=Messzeitpunkt; n=Patientenanzahl

Tabelle 8-6: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der TNF- α -Konzentration zum MZP 2.4 in pg/ml

Häufigkeitsverteilung der TNF- α -Konzentration bei MZP 2.4				
	Gruppe A	Gruppe B	Überlebende	Verstorbene
Mittelwert	9,38	17,40	13,51	8,75
Median	4,24	17,00	6,75	4,50
Standard-abweichung	14,38	18,02	17,34	9,17
Spannweite	60,00	79,50	79,50	21,00
Minimum	0,00	0,00	0,00	1,00
Maximum	60,00	79,50	79,50	22,00
Perzentile 25	1,00	2,25	1,00	1,00
Perzentile 50	4,24	17,00	6,75	4,50
Perzentile 75	10,50	25,00	24,00	18,50
gültig	29 n	21 n	42 n	8 n
fehlend	3 n	4 n	6 n	1 n

MZP=Messzeitpunkt; n=Patientenanzahl

Tabelle 8-7: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der TNF- α -Konzentration zum MZP 2.5 in pg/ml

Häufigkeitsverteilung der TNF- α -Konzentration bei MZP 2.5				
	Gruppe A	Gruppe B	Überlebende	Verstorbene
Mittelwert	7,92	18,59	12,42	9,80
Median	2,85	16,00	8,75	1,00
Standard-abweichung	8,88	15,45	12,34	15,59
Spannweite	27,00	37,00	37,00	36,00
Minimum	0,00	0,00	0,00	1,00
Maximum	27,00	37,00	37,00	37,00
Perzentile 25	1,00	1,00	1,25	1,00
Perzentile 50	2,85	16,00	8,75	1,00
Perzentile 75	13,75	34,00	23,25	23,00
<i>gültig</i>	18 n	11 n	24 n	5 n
<i>fehlend</i>	14 n	14 n	24 n	4 n

MZP=Messzeitpunkt; n=Patientenanzahl

Tabelle 8-8: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der TNF- α -Konzentration zum MZP 2.6 in pg/ml

Häufigkeitsverteilung der TNF- α -Konzentration bei MZP 2.6				
	Gruppe A	Gruppe B	Überlebende	Verstorbene
Mittelwert	13,00	22,80	23,75	7,83
Median	14,50	12,00	17,00	6,50
Standard-abweichung	5,22	21,89	18,32	3,68
Spannweite	11,00	50,50	49,50	7,00
Minimum	6,00	5,00	6,00	5,00
Maximum	17,00	55,50	55,50	12,00
Perzentile 25	7,50	5,75	10,50	5,00
Perzentile 50	14,50	12,00	17,00	6,50
Perzentile 75	17,00	45,25	40,12	12,00
<i>gültig</i>	4 n	5 n	6 n	3 n
<i>fehlend</i>	28 n	20 n	42 n	6 n

MZP=Messzeitpunkt; n=Patientenanzahl

8.1.2 Häufigkeitsverteilung der Parameter der Herzfunktion prä- und postoperativ

8.1.2.1 Globale systolische linksventrikuläre Herzfunktion

Tabelle 8-9: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen des fractional shortening (FS) in Prozent prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Häufigkeitsverteilung des FS				
	Gruppe A		Gruppe B	
	präop	postop	präop	postop
Mittelwerte	39,09	46,56	42,85	50,97
Median	41,00	48,50	30,00	38,00
Standardabweichung	15,83	14,82	62,08	73,37
Spannweite	69,00	64,70	329,55	379,48
Minimum	0,00	1,30	0,45	0,52
Maximum	69,00	66,00	330,00	380,00
Perzentile 25	34,02	38,75	25,00	24,00
Perzentile 50	41,00	48,50	30,00	38,00
Perzentile 75	48,50	58,68	37,25	51,00

FS=Fractional shortening; präop=präoperativ; postop=postoperativ

Tabelle 8-10: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der Ejektionsfraktion (EF) in Prozent prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Häufigkeitsverteilung der EF				
	Gruppe A		Gruppe B	
	präop	postop	präop	postop
Mittelwerte	56,29	57,92	57,69	56,63
Median	61,00	60,00	57,50	55,50
Standardabweichung	12,97	11,36	12,09	8,87
Spannweite	56,47	50,00	58,00	28,48
Minimum	19,53	31,00	24,00	44,00
Maximum	76,00	81,00	82,00	72,48
Perzentile 25	45,50	50,50	53,00	48,25
Perzentile 50	61,00	60,00	57,50	55,50
Perzentile 75	66,00	64,00	62,77	63,00

EF=Ejektionsfraktion; präop=präoperativ; postop=postoperativ

Tabelle 8-11: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der linksventrikulären endsystolischen Wandspannung (LVESWS) in dyne/cm² prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Häufigkeitsverteilung der <u>LVESWS</u>				
	Gruppe A		Gruppe B	
	präop	postop	präop	postop
Mittelwerte	59,45	66,26	64,53	56,72
Median	48,62	57,04	60,10	56,72
Standard-abweichung	40,36	36,02	35,37	36,65
Spannweite	163,76	180,92	138,76	177,20
Minimum	12,70	12,90	0,86	0,00
Maximum	176,46	193,82	139,62	177,20
Perzentile 25	32,38	43,85	36,47	37,98
Perzentile 50	48,62	57,04	60,10	56,72
Perzentile 75	72,99	78,27	86,50	71,86

LVESWS=linksventrikuläre endsystolische Wandspannung; präop=präoperativ; postop=postoperativ

8.1.2.2 Regionale systolische linksventrikuläre Herzfunktion

Tabelle 8-12: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der Kontraktilität der Hinterwand (HW) in Zahlen verschlüsselt von 1-4 prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Häufigkeitsverteilung der Kontraktilität der <u>HW</u>				
	Gruppe A		Gruppe B	
	präop	postop	präop	postop
Mittelwerte	0,57	0,30	1,31	1,46
Median	0,49	0,00	1,08	1,45
Standard-abweichung	0,61	0,45	0,94	0,99
Spannweite	2,00	1,30	3,00	3,00
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	2,00	1,30	3,00	3,00
Perzentile 25	0,00	0,00	0,47	0,62
Perzentile 50	0,49	0,00	1,08	1,45
Perzentile 75	1,00	0,91	2,00	2,12

HW=Hinterwand; präop=präoperativ; postop=postoperativ

Tabelle 8-13: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der Kontraktilität der Lateralwand (LW) in Zahlen verschlüsselt von 1-4 prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Häufigkeitsverteilung der Kontraktilität der <u>LW</u>				
	Gruppe A		Gruppe B	
	präop	postop	präop	postop
Mittelwerte	0,42	0,44	0,87	0,84
Median	0,00	0,00	1,00	1,00
Standard-abweichung	0,55	0,55	0,72	0,82
Spannweite	2,00	2,00	2,50	2,50
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	2,00	2,00	2,50	2,50
Perzentile 25	0,00	0,00	0,00	0,00
Perzentile 50	0,00	0,00	1,00	1,00
Perzentile 75	1,00	1,00	1,00	1,50

LW=Lateralwand; präop=präoperativ; postop=postoperativ

Tabelle 8-14: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der Kontraktilität der Vorderwand (VW) in Zahlen verschlüsselt von 1-4 prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Häufigkeitsverteilung der Kontraktilität der <u>VW</u>				
	Gruppe A		Gruppe B	
	präop	postop	präop	postop
Mittelwerte	0,59	0,55	1,40	1,18
Median	0,41	0,66	1,00	1,30
Standard-abweichung	0,59	0,53	1,01	1,04
Spannweite	2,00	2,00	4,00	3,30
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	2,00	2,00	4,00	3,30
Perzentile 25	0,00	0,00	0,74	0,00
Perzentile 50	0,41	0,66	1,00	1,30
Perzentile 75	1,00	1,00	2,00	2,00

VW=Vorderwand; präop=präoperativ; postop=postoperativ

Tabelle 8-15: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der Kontraktilität des Ventrikelseptums (VS) in Zahlen verschlüsselt von 1-4 prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Häufigkeitsverteilung der Kontraktilität des <u>VS</u>				
	Gruppe A		Gruppe B	
	präop	postop	präop	postop
Mittelwerte	0,66	0,52	1,10	0,95
Median	1,00	0,50	1,00	1,00
Standard-abweichung	0,48	0,52	0,77	0,72
Spannweite	1,75	1,50	2,50	2,50
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	1,75	1,50	2,50	2,50
Perzentile 25	0,00	0,00	1,00	0,12
Perzentile 50	1,00	0,50	1,00	1,00
Perzentile 75	1,00	1,00	1,50	1,43

VS=Ventrikelseptum; präop=präoperativ; postop=postoperativ

Tabelle 8-16: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der Kontraktilität der Herzspitze (Spitze) in Zahlen verschlüsselt von 1-4 prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Häufigkeitsverteilung der Kontraktilität der <u>Spitze</u>				
	Gruppe A		Gruppe B	
	präop	postop	präop	postop
Mittelwerte	0,42	0,20	1,11	1,07
Median	0,12	0,00	1,00	1,00
Standard-abweichung	0,53	0,37	1,13	1,01
Spannweite	2,00	1,00	4,00	3,00
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	2,00	1,00	4,00	3,00
Perzentile 25	0,00	0,00	0,00	0,00
Perzentile 50	0,12	0,00	1,00	1,00
Perzentile 75	1,00	0,33	2,00	2,00

Spitze=Herzspitze; präop=präoperativ; postop=postoperativ

8.1.2.3 Diastolische linksventrikuläre Herzfunktion

Tabelle 8-17: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der Dezelerationszeit (Dezele) in ms prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Häufigkeitsverteilung der <u>Dezele</u>				
	Gruppe A		Gruppe B	
	präop	postop	präop	postop
Mittelwerte	179,54	130,71	175,85	150,39
Median	170,00	120,00	178,00	140,00
Standard-abweichung	75,95	41,20	57,45	88,48
Spannweite	270,00	200,00	200,00	454,00
Minimum	70,00	80,00	90,00	60,00
Maximum	340,00	280,00	290,00	514,00
Perzentile 25	120,00	100,00	132,50	110,00
Perzentile 50	170,00	120,00	178,00	140,00
Perzentile 75	230,00	150,00	207,50	170,00

Dezele=Dezeleration; präop=präoperativ; postop=postoperativ

Tabelle 8-18: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen der isovolumetrischen Relaxationszeit (Relaxa) in ms prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Häufigkeitsverteilung der <u>Relaxa</u>				
	Gruppe A		Gruppe B	
	präop	postop	präop	postop
Mittelwerte	111,65	117,00	101,38	100,00
Median	100,00	100,00	105,00	105,00
Standard-abweichung	34,43	60,01	36,77	34,85
Spannweite	140,00	290,00	130,00	120,00
Minimum	40,00	30,00	50,00	40,00
Maximum	180,00	320,00	180,00	160,00
Perzentile 25	88,75	70,00	68,75	68,75
Perzentile 50	100,00	100,00	105,00	105,00
Perzentile 75	140,50	154,16	130,00	130,00

Relaxa=isovolumetrische Relaxationszeit; präop=präoperativ; postop=postoperativ

Tabelle 8-19: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen des Geschwindigkeitsmaximums der E-Welle (E-Welle) in cm/s prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Häufigkeitsverteilung der <u>E-Welle</u>				
	Gruppe A		Gruppe B	
	präop	postop	präop	postop
Mittelwerte	48,31	58,71	48,93	71,04
Median	46,40	64,30	47,30	66,70
Standard-abweichung	15,49	22,68	15,99	23,46
Spannweite	68,70	91,10	55,80	90,80
Minimum	19,70	10,90	27,90	36,20
Maximum	88,40	102,00	83,70	127,00
Perzentile 25	35,97	40,32	34,70	56,65
Perzentile 50	46,40	64,30	47,30	66,70
Perzentile 75	57,97	77,07	61,90	88,10

E-Welle=Maximum der E-Welle; präop=präoperativ; postop=postoperativ

Tabelle 8-20: Deskriptive Station/Häufigkeiten und Perzentilen des Geschwindigkeitsmaximums der A-Welle (A-Welle) in cm/s prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Häufigkeitsverteilung der <u>A-Welle</u>				
	Gruppe A		Gruppe B	
	präop	postop	präop	postop
Mittelwerte	52,69	67,15	55,81	68,27
Median	50,55	68,57	50,40	67,70
Standard-abweichung	15,70	24,32	19,98	25,73
Spannweite	71,70	117,20	90,25	105,80
Minimum	23,70	10,80	6,25	27,20
Maximum	95,40	128,00	96,50	133,00
Perzentile 25	37,83	52,70	46,40	49,70
Perzentile 50	50,55	68,57	50,40	67,70
Perzentile 75	66,55	83,45	72,10	86,40

A-Welle=Maximum der A-Welle; präop=präoperativ; postop=postoperativ

Tabelle 8-21: Deskriptive Statistik/Häufigkeiten und Perzentilen des E/A-Quotienten (E/A-Ratio) prä- und postoperativ im Gruppenvergleich

Häufigkeitsverteilung des <u>E/A-Quotienten</u>				
	Gruppe A		Gruppe B	
	präop	postop	präop	postop
Mittelwerte	0,96	1,15	1,11	1,15
Median	0,93	0,90	0,85	0,92
Standard-abweichung	0,37	1,23	1,12	0,68
Spannweite	1,94	6,95	5,59	2,90
Minimum	0,51	0,13	0,44	0,57
Maximum	2,45	7,07	6,03	3,47
Perzentile 25	0,70	0,52	0,68	0,74
Perzentile 50	0,93	0,90	0,85	0,92
Perzentile 75	1,05	1,22	1,00	1,24

präop=präoperativ; postop=postoperativ

8.2 Einverständniserklärung

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

8.3 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:			
	Baseline	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 (m²):.....

Operation:.....

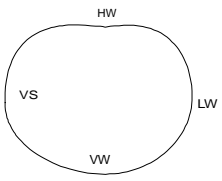
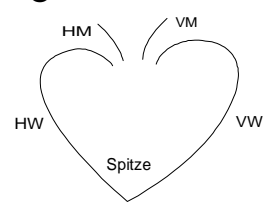
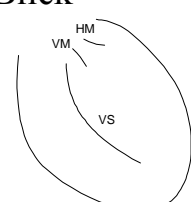
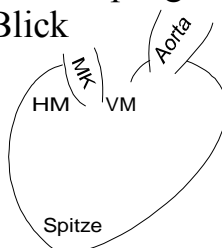
Vorerkrankungen: 1..... Medikamente: 1..... Aufnahme ICU:.....
2..... 2..... Extubation:.....
3..... 3..... Verlegung (Zeit):.....

Verlegung (Ort):.....

Gabe von _____ µg/kg/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 Gewicht (kg) x 0,452 + log Körperhöhe (cm)⁹ 0,725 + 1,8564.

Echokardiographie

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

