

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

**Einfluß der thorakalen Periduralanästhesie auf die Sekretion pro- und
antiinflammatorischer Zytokine bei aortokoronarer Bypassoperation**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Obermann, Carsten

aus Bielefeld

2005

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Berendes

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Schmid

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.05

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Van Aken -

Referent: Prof. Dr. med. E. Berendes
Koreferent: Prof. Dr. med. C. Schmid

ZUSAMMENFASSUNG

Einfluß der thorakalen Periduralanästhesie auf die Sekretion pro- und antiinflammatorischer Zytokine bei aortokoronarer Bypassoperation

Carsten Obermann

Herzchirurgische Eingriffe werden häufig mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) durchgeführt und können zu einer systemischen Inflammation mit Organdysfunktion oder Multiorganversagen mit deletärem Ausgang führen. Dieses „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) unterliegt einer multifaktoriellen Genese aus chirurgischem Trauma, Kontakt des Patientenblutes mit der Herz-Lungen-Maschine, einer Minderperfusion des Intestinaltraktes und daraus folgender Endotoxinämie durch eine geschädigte Mucosa-Barriere und der Reperfusion ischämischer Organbereiche. SIRS wird durch Zytokinsekretion vermittelt und unterhalten.

Der Verlauf und die exakte Genese der Zytokinsekretion von Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10) und Tumor Necrosis Factor α (TNF α) ist in zahlreichen Studien untersucht worden. Eine verbesserte Perfusion des Intestinaltraktes durch eine größere hämodynamische Stabilität und verminderte sympathoadrenerge Reaktion mittels einer thorakale Periduralanästhesie (PDA) wurde diskutiert, um eine Reduzierung der Morbidität und Mortalität durch SIRS nach kardiochirurgischen Eingriffen zu erreichen.

Zu diesem Zweck wurden diese Zytokinkonzentrationen bei Patienten, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unterzogen, prä-, intra- und postoperativ untersucht. Die Konzentrationsverläufe einer Patientengruppe, die eine kombinierte Narkose aus Allgemeinanästhesie und thorakaler PDA erhielt, wurde mit einer Patientengruppe, die eine Allgemeinanästhesie erhielt, verglichen.

In dieser Studie zeigte sich ein verminderter bzw. fehlender Anstieg von TNF α im Verlauf bei der Patientengruppe mit der ergänzenden thorakalen PDA im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die Sekretionsverläufe der anderen Zytokine zeigten keine signifikanten Unterschiede. Es kann vermutet werden, daß die thorakale PDA mit der bekannten höheren hämodynamischen Stabilität und reduzierten sympathoadrenergen Reaktion zu einer besseren Perfusion des Intestinaltraktes führt und somit eine Endotoxinämie und die daraus folgende TNF α Sekretion verhindert wird oder zumindest vermindert werden kann.

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.05

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Koronare Herzerkrankung und aortokoronarer Bypass	1
1.2	Extrakorporale Zirkulation und systemische Inflammation	3
1.3	Immunabwehr und Zytokine	5
1.3.1	<i>Tumor Necrosis Factor α (TNFα)</i>	6
1.3.2	<i>Interleukin-6</i>	6
1.3.3	<i>Interleukin-10</i>	7
1.4	Thorakale Periduralanästhesie und herzchirurgische Operationen	8
1.5	Problemstellung	9
2	Material und Methodik	10
2.1	Studiendesign	10
2.2	Patienten	10
2.3	Anästhesie	11
2.4	Operation und extrakorporale Zirkulation	12
2.5	Intensivstation	12
2.6	Meßzeitpunkte	13
2.7	Probengewinnung	14
2.8	Labormethodik	14
2.9	Statistik	15
3	Ergebnisse	16
3.1	Patientencharakteristika	16
3.2	Temperaturverlauf bei Allgemeinanästhesie und Allgemein- anästhesie/PDA	17
3.3	Konzentrationsverlauf von TNF α bei Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/PDA	19
3.4	Konzentrationsverlauf von Il-6 bei Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/PDA	21

3.5	Konzentrationsverlauf von Il-10 bei Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/PDA	23
3.6	APACHE II-Score im Verlauf bei Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/PDA	25
3.7	Goris-Score im Verlauf bei Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/PDA	27
3.8	Modifizierter Cleveland-Score nach Higgins bei Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/PDA	29
4	Diskussion	30
5	Zusammenfassung	35
6	Literaturverzeichnis	37
7	Abbildungsverzeichnis	45
8	Anhang	46
8.1	Lebenslauf	46
8.2	Danksagung	48

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzerkrankung und aortokoronarer Bypass

Bei der koronaren Herzerkrankung handelt es sich um eine Stenosierung der Koronararterien durch atheromatöse Plaques, bestehend aus Lipiden, Bindegewebe und Kalk, die in der Gefäßwand entstanden sind.[17]

Man unterscheidet nach der Anzahl der betroffenen atherosklerotischen Koronararterien (Ramus interventrikularis anterior, Ramus interventrikularis posterior und Ramus circumflexus) in 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung. Klinisches Symptom der Koronaren Herzkrankheit ist zumeist die Angina pectoris, welche durch ein Mißverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffnachfrage am Myokard ausgelöst wird und sich in Schmerz-, Druck- und/oder Engegefühl retrosternal oder linksthorakal beim Patienten darstellt. Teilweise sind diese Sensationen ausstrahlend in die Arme, Hals, Kiefer oder Epigastrium. In der Elektrokardiographie (EKG) finden sich ST-Streckenveränderungen

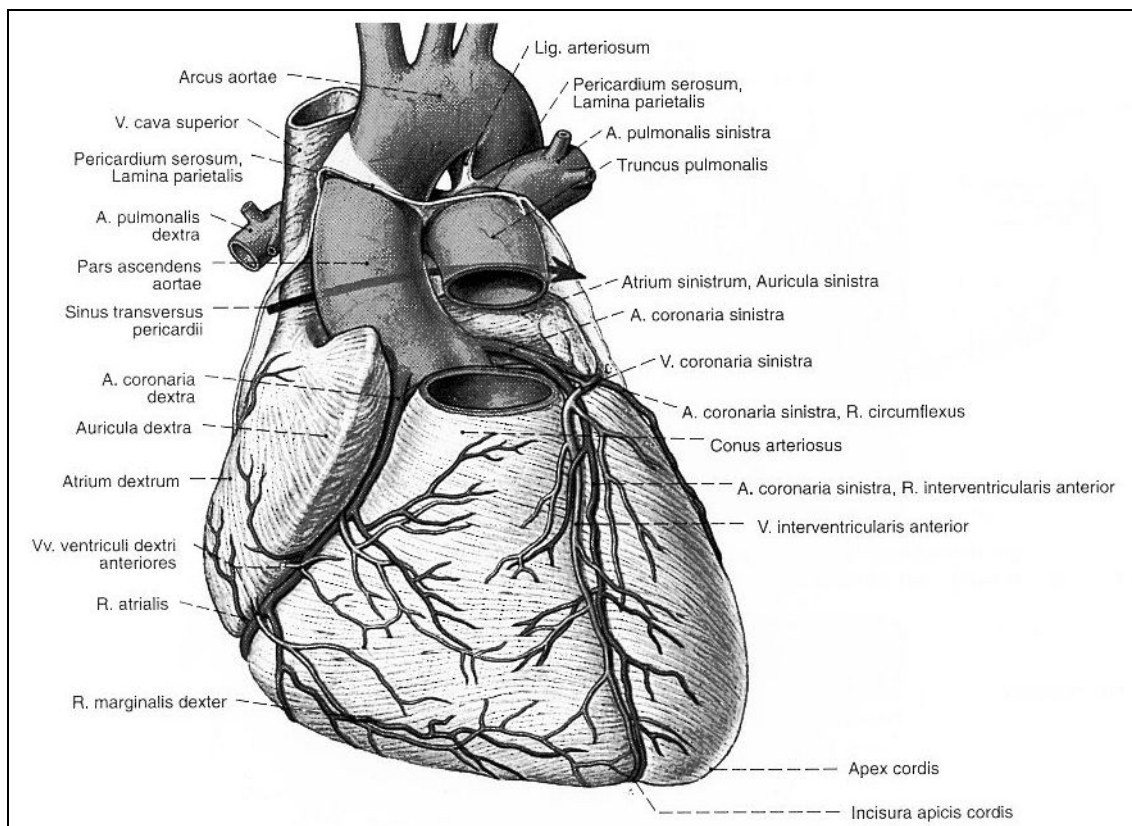


Abb. 1: Anatomie des Herzen und der Herzkranzgefäße [50]

und echokardiographisch zeigen sich häufig regionale oder globale Störungen der Kontraktilität.[17]

Folgen können der akute Myokardinfarkt, die Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder der plötzliche Herztod sein.

Die Koronare Herzkrankheit ist in Deutschland die häufigste Todesursache und die Prävalenz in der männlichen Bevölkerung liegt bei 5-10 %, Frauen erkranken deutlich seltener (Verhältnis 4:1). Typische Risikofaktoren sind Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und eine familiäre Disposition.[17]

Die konservative Therapie besteht unter anderem in der Medikation mit Langzeitnitraten, β -Blockern, Thrombozytenaggregationshemmern und der Einstellung der begleitenden Risikofaktoren. Interventionell besteht die Möglichkeit der perkutanen transluminalen Coronarangioplastie (PTCA), mit der Stenosen und Verschlüsse aufgedehnt und teilweise mit Hilfe eines Stents stabilisiert werden können.[17]

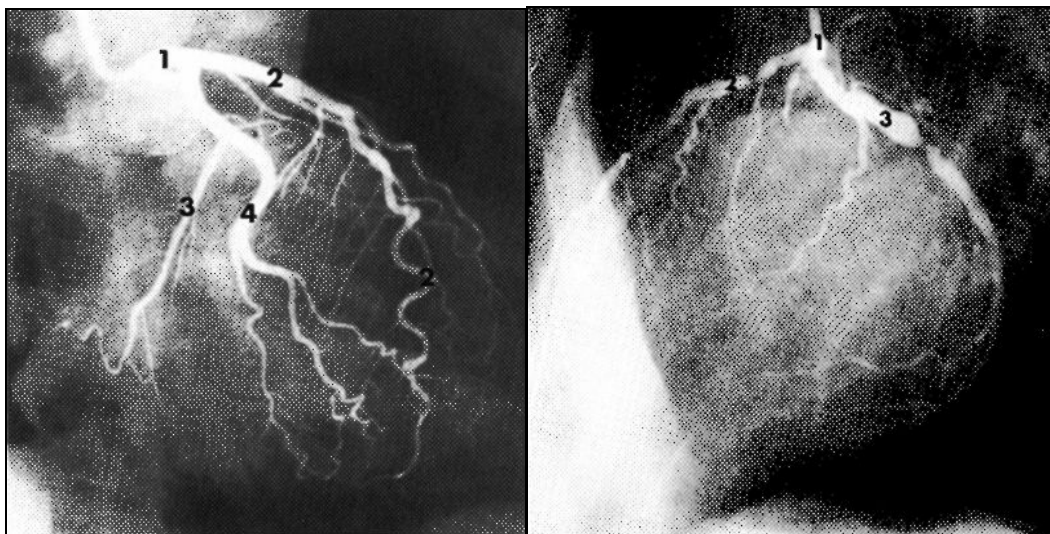


Abb. 2: Darstellung der Herzkranzgefäße durch Koronarangiographie 1 - A. coronaria sinistra, 2 - R. interventricularis anterior, 3 - R. circumflexus, 4 - R. marginalis [57]

Abb. 3: Darstellung von Stenosen durch Koronarangiographie 1 - A. coronaria sinistra, 2 - R. interventricularis anterior, 3 - R. circumflexus [57]

Dennoch bleiben Indikationen zur operativ-chirurgischen Intervention, zum Beispiel bei Mehrgefäßerkrankung, Hauptstammstenosen oder bei mehrfach betroffenen Gefäßen, an denen keine PTCA möglich ist, um eine Besserung der Symptomatik zu erzielen. In diesen Fällen wird eine aortokoronare Bypassoperation unter Einsatz einer Herz-

Lungen-Maschine (HLM) bei allen Stenosen über 50% durchgeführt, bei der die Vena saphena magna als Überbrückung der Koronarstenose auf die Aorta ascendens und distal der Koronarstenose auf die Koronararterie aufgenäht wird.

Bei dieser Routineoperation liegt die Letalität bei weniger als 2 %.[17,37]

Eine weitere Alternative besteht darin die Arteria mammaria interna distal der Stenose zu implantieren, wobei eine geringere Wiederverschlußrate erreicht wird.[7,17]

1.2 Extrakorporale Zirkulation und systemische Inflammation

In der Herzchirurgie müssen eine Vielzahl von Eingriffen am stillgelegten Herzen durchgeführt werden. Dies ist nur mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) durch eine Herz-Lungen-Maschine möglich. Die Herz-Lungen-Maschine übernimmt für diesen Zeitraum die Funktion von Herz und Lunge, in dem das desaturierte, venöse Blut aus den beiden Venae cavae in der HLM über einen Oxygenator geleitet wird, um dort oxygeniert und decarboxyliert zu werden. Anschließend wird das arterialisierte Blut gefiltert über die Aorta ascendens dem Körper zugeführt.[7,37]

Über die Herz-Lungen-Maschine, heute meistens ein Membranoxygenator aufgrund der reduzierten Traumatisierung des Blutes, und einen angegliederten Wärmetauscher werden die Patienten in eine kontrollierte, mäßige Hypothermie versetzt, da hierdurch eine erhöhte Ischämietoleranz der Gewebe, vor allem eine zerebrale Protektion, zu erreichen ist.[37,38]

Um am blutleeren Herzen operieren zu können, wird proximal des Abgangs der Koronararterien die Aorta ascendens abgeklemmt und kardioplegische Lösung in die Koronarien eingebracht, um so bei künstlichem, reversiblen Herzstillstand arbeiten zu können und gleichzeitig die Ischämietoleranz des Myokards heraufzusetzen. Die hypotherme Kardioplegie senkt den Sauerstoffverbrauch des Myokards auf 0,05 ml/ 100 g Myokard/min im Vergleich zum Ruheverbrauch von 10 ml/ 100 g Myokard/min. Nach Beendigung der operativen Maßnahmen am Herzen wird die Aorta wieder eröffnet und die Reperfusion des blutleeren Herzen beginnt.[37]

Die extrakorporale Zirkulation führt zu einer gesteigerten inflammatorischen Reaktion des Körpers, da unter anderem das Patientenblut in Kontakt mit der körperfremden Oberfläche der Herz-Lungen-Maschine kommt, wodurch humorale Systeme aktiviert

werden. Diese Reaktion kann häufig und prolongiert auftreten und damit zu einer teilweise reversiblen jedoch auch permanenten Organschädigung führen.[1,12,15]

Diese systemische Inflammation wurde mit Fieber, Leukozytose und Infektion während und nach der extrakorporalen Zirkulation beschrieben und auf eine multifaktorielle Genese zurückgeführt.[15,41] Ursächlich sind neben dem Kontakt des Blutes mit der körperfremden Oberfläche der Herz-Lungen-Maschine, Translokation von Endotoxinen (Lipopolysaccharide aus der Wand von gramnegativen Bakterien) aus minderperfundierten Darmanteilen, aber auch die kardiale Ischämie und die anschließende Reperfusion.[5,47,58,62] Vermittelt wird die systemische Inflammation durch Zytokine, wie Tumor necrosis factor ($\text{TNF}\alpha$) [22,23,30,33,56] und Interleukine (Il-6 [4,13,15,22,51,52]), Il-10 [19,29,55,61]), welche im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation mit erhöhten Konzentrationen beschrieben wurden.

Untersuchungen legen nahe, daß das Immunsystem vom zentralen und autonomen Nervensystem gesteuert wird.[43]

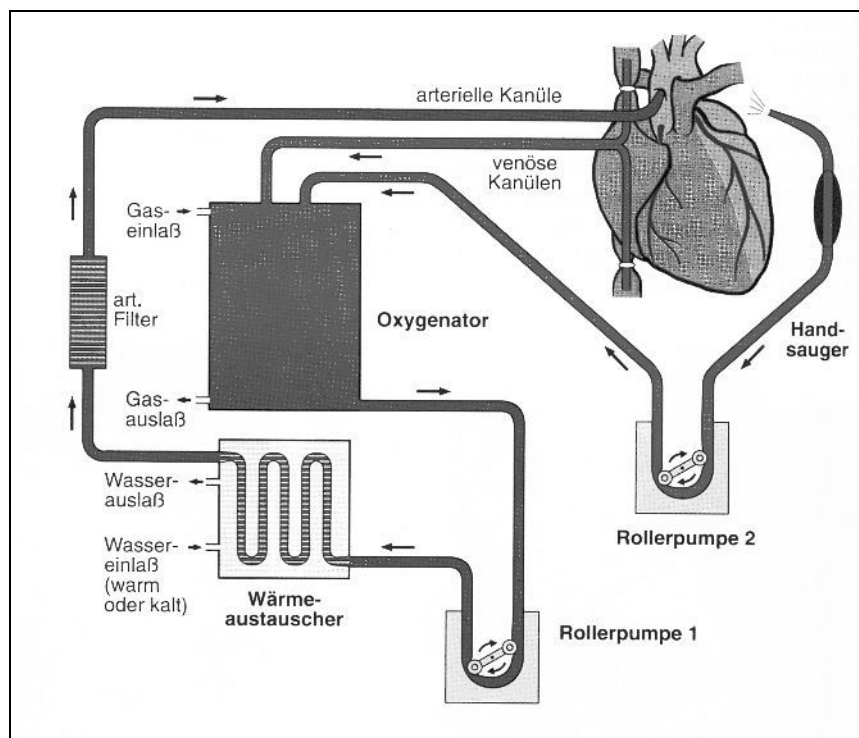


Abb. 4: Darstellung des HLM-Prinzips [7]

1.3 Immunabwehr und Zytokine

Die Immunabwehr des menschlichen Körpers gliedert sich in zwei entwicklungsgeschichtlich unterschiedlich alte Systeme, nämlich das angeborene, nicht adaptive System und das erworbene, adaptive System.[3]

Das angeborene, nicht adaptive System besteht aus physikalischen Barrieren, um pathogene Keime am Eindringen zu hindern, sowie aus unspezifischen Instrumenten der Abwehr. Das erworbene, adaptive System ist entwicklungsgeschichtlich jünger und besitzt ein „immunologisches Gedächtnis“ und die Fähigkeit die „natürliche“ Abwehr an den Ort der Abwehrreaktion zu lenken und zu verstärken. Beide Systeme arbeiten zusammen, wodurch jede Immunantwort als konzertierte Aktion beider Immunsysteme angesehen werden kann.[3,32]

Eine weitere Unterteilung in zelluläre (Phagozyten, Natürliche Killerzellen, T- und B-Lymphozyten) und humorale Bestandteile (Komplementsystem, Proteine der Akut-Phase-Reaktion, Antikörper) kann erfolgen.

Die Regulierung des Immunsystems erfolgt über sogenannte Zytokine und Zytokinrezeptoren. Die Entdeckung dieser Signalstoffe begann in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts, als die genauere Untersuchung der zellulären Immunantwort begann.[3,20]

Im Laufe der 70er Jahre wurden biologische Effekte beschrieben, die jeweils auf einzelne Faktoren zurückgeführt wurden. In den letzten 20 Jahren konnten viele Zytokine funktionell und molekular charakterisiert und ihre physiologische Wirkung bestimmt werden. Die zuvor beschriebenen biologischen Wirkungen konnten so auf die Wirkung einzelner Signalstoffe zurückgeführt werden, die zuvor mehreren Faktoren zugeordnet wurden.[3]

Zytokine dienen der Signalübermittlung zwischen Zellen des Immunsystems. Allgemeine Eigenschaften dieser Proteine sind, daß sie aus 70-200 Aminosäuren bestehen und eine molare Masse von 10-30 kDa besitzen. Ihre Synthese bzw. Freisetzung erfolgt durch einen äußeren Stimulus, wobei sie durch unterschiedliche Zellarten gebildet werden. Sie liegen oft nur in sehr geringen Mengen vor, haben jedoch eine sehr hohe Affinität zu ihren spezifischen Zytokinrezeptoren und erzielen dadurch eine ausgeprägte Reaktion meist auto- und/oder parakrin jedoch nur selten endokrin auf verschiedenste Zellen (Pleiotropismus). Zytokine können synergistisch oder

antagonistisch auf andere Zytokine wirken und die Synthese anderer Zytokine hemmen oder fördern.[3,20]

1.3.1 *Tumor Necrosis Factor α (TNF α)*

TNF α ist der wichtigste Mediator der Immunreaktion gegen gramnegative Bakterien und besteht aus 157 Aminosäuren mit einer molaren Masse von 17 kDa. Der Genlocus befindet sich auf dem Chromosom 6.[20]

Seine Induktion erfolgt durch Endotoxin, welches aus Lipopolysacchariden aus der Bakterienzellwand stammt. Freigesetzt wird es unter anderem aus aktivierten Makrophagen, aktivierten T-Lymphozyten, NK-Zellen, Mastzellgranula, Astrozyten, Granulozyten, Monozyten und B-Zellen. Die Freisetzung wird supprimiert durch Glucocorticoide, Interleukin-10 und andere.[3,20]

Biologische Effekte von TNF α sind Chemotaxis, vermehrte Expression von Major Histocompatibility Complex (MHC) Typ I und II, Steigerung der Phagozytenaktivität, Fieber, Hypotension, vermehrte Freisetzung von Interleukin-1 und Interleukin-6, Regulation von Akut-Phase-Proteinen (CRP, SAA) des Typ I, die Regulierung von T- und B-Zellfunktionen und Leukozytose.[3,20]

Eine wichtige physiologische Rolle des TNF α besteht in der Abwehr von Infektionserregern durch eine lokale Entzündungsreaktion. Bei Auftreten einer Infektion im Blutkreislauf (Sepsis) wird TNF α durch Makrophagen in der Leber, der Milz und in anderen Körperbereichen freigesetzt und führt zu einer Gefäßerweiterung, erhöhter Gefäßpermeabilität und Schock. Bei voller Ausprägung des septischen Schocks kann durch TNF α eine disseminierte, intravasale Gerinnung auftreten.[3,20,32]

1.3.2 *Interleukin-6*

Interleukin-6 (IL-6) besteht aus 184 Aminosäuren mit einer molaren Masse von 21 kDa und seine genetische Information findet sich auf dem Chromosom 7.[20]

Eine Freisetzung erfolgt aus Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten und T-Zellen als Antwort auf eine Stimulation mit IL-1 und TNF α .[3,20]

Es besitzt eine Vielzahl von biologischen Effekten im Bereich der Reaktion auf Infektionen, Inflammation, Hämatopoese und der Akut-Phase-Reaktion und spielt demnach wahrscheinlich eine zentrale Rolle in der Immunabwehr, auf der anderen Seite besteht auch eine Beteiligung an der Genese von Erkrankungen durch eine vermehrte Sekretion, zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis und der proliferativen Glomerulonephritis.[3,20]

Il-6 induziert die Freisetzung von Akut-Phase-Proteinen des Typs 2 aus Hepatozyten, vor allem Fibrinogen, α 1-Antichymotrypsin, Haptoglobin, α 1-Antitrypsin, aber auch SAA und CRP. Für B-Lymphozyten ist dieses Zytokin ein wichtiger Wachstumsfaktor. [20]

1.3.3 *Interleukin-10*

Das Gen für Interleukin-10 (Il-10) befindet sich auf dem Chromosom 1 und das Protein hat eine molare Masse von 18,5 kDa.[20]

Il-10 wird von verschiedenen Zelltypen produziert, unter anderem von aktivierten T-Lymphozyten, Monozyten nach Aktivierung durch Lipopolysaccharide, B-Zellen und Keratinozyten, wobei TH₂ T-Zellen die Hauptquelle zu sein scheinen. Es wird jedoch später synthetisiert als andere immunregulatorische Zytokine, was die Vermutung nahe legt, daß es als Regulator in der späten Phase der Immunantwort dient.[3,20]

Die biologische Wirkung entfaltet Il-10 auf Lymphozyten, NK-Zellen und dendritische Zellen, aber vor allem auf Monozyten und Makrophagen durch Inhibierung des MHC Typ II. Die T-Lymphozytenproliferation wird gehemmt und die Zytokinproduktion, vor allem Il-6, Il-8, Il-1 α , Il-1 β und TNF α inhibiert. Es besteht aber auch eine inflammatorische Wirkung durch Stimulation der Chemotaxis, Proliferation und zytolytischen Aktivität von CD8+ T-Zellen.[3,20]

Il-10 inhibiert seine eigene Produktion als selbstregulierende Feedbackschleife.[20]

1.4 Thorakale Periduralanästhesie und herzchirurgische Operationen

Die ergänzende und kontinuierliche Anwendung der thorakalen Periduralanästhesie zur Allgemeinanästhesie hat bei ausgedehnten Thorax- bzw. herzchirurgischen Operationen einen positiven Einfluß auf den intra- sowie postoperativen Verlauf.[6,35,39,40]

Die hohe thorakale Periduralanästhesie wird in einem der Zwischenwirbelräume der Brustwirbelsäule (vorzugsweise C 7 – Th 1) angelegt. Über den liegenden Katheter kann dann ein Bolus und/oder eine kontinuierliche Applikation von Lokalanästhetika und/oder Opioiden in den epiduralen Raum erfolgen (Ausbreitung C 7– Th 6). Dadurch wird eine primäre Schmerzausschaltung durch die medikamentöse Wirkung an den Spinalnerven, -wurzeln und am Rückenmark, sowie eine Abmilderung der sympathoadrenergen Reaktion als Antwort auf ein Trauma erzielt. Tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Studien deuten darauf hin, daß sich die erreichte kardiale Sympathikolyse positiv auf hämodynamische Parameter und die Ischämieerholung des Myokards auswirkt.[9,10,39,40]

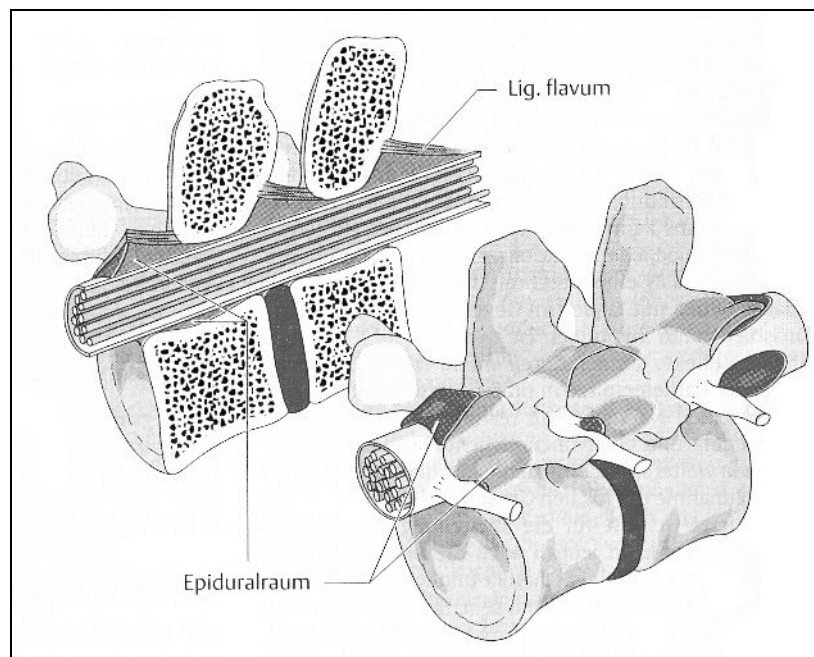


Abb. 5: Periduralraum [37]

1.5 Problemstellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Frage zu klären, ob die systemische Inflammation, das „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) bei aortokoronaren Bypassoperationen durch ein ergänzendes Narkoseverfahren beeinflusst wird.

Beurteilt wurde der Vergleich zwischen einer Allgemeinanästhesie und einer kombinierten Narkose aus Allgemeinanästhesie und einer thorakalen Periduralanästhesie anhand der Körperkerntemperatur, verschiedener Scores und der Sekretion von pro- und antiinflammatorischer Zytokine.

Es wurde angenommen, daß die Zytokinausschüttung und somit das „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ bei Patienten mit einer kombinierten Narkose in der perioperativen Phase geringer ausgeprägt sein müßte.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Diese Studie wurde als eine prospektive, therapiebegleitende klinische Untersuchung konzipiert und von der Ethikkommission der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster am 02.05.1997 genehmigt.

Eine Randomisierung der Studienpatienten fand nicht statt, das heißt die Auswahl des Narkoseverfahrens, Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine mittels Katecholaminen und deren Dosierung erfolgte nach allgemeingültigen klinischen Grundsätzen und war unabhängig von der geplanten Untersuchung.

Die Durchführung der Studie erfolgte vom 15.10.1997 bis zum 01.03.1999 in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

2.2 Patienten

Die Patientenauswahl erfolgte fortlaufend ab Studienbeginn, wobei die Patienten am Vortag der Operation vom Projektleiter oder einem anderen Untersucher über die Bedeutung und den Ablauf der Studie ausführlich informiert wurden und ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Untersuchung gaben, welches jedoch jederzeit zurückgezogen werden konnte.

Insgesamt wurden 60 Patienten beiden Geschlechts in die Studie aufgenommen (50 Männer, 10 Frauen). Alle Patienten erhielten eine aortokoronare Bypassoperation, wobei 32 Patienten eine Allgemeinanästhesie und 28 Patienten eine Allgemeinanästhesie kombiniert mit einer thorakalen Periduralanästhesie erhielten.

Als Ausschlußkriterien galten früher durchgeführte kardiochirurgische Eingriffe, akuter Myokardinfarkt, präoperativ bestehende Infektionen, neurologische Ausfälle, Leber- oder terminale Niereninsuffizienz, eine echokardiografische EF < 50 %, sowie ein Lebensalter unter 18 Jahren.

2.3 Anästhesie

Die Prämedikation am Vorabend und Morgen wurde nach Bedarf mit 2 mg Flunitrazepam (Rohypnol[®]) und/oder 20 mg Clorazepat (Tranxilium[®]) durchgeführt.

Den Patienten, die eine kombinierte Narkose aus Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie erhielten, wurde am Vorabend der Operation ein Periduralkatheter (Perifix[®]) in Höhe der thorakalen Zwischenwirbelräume C 7 - Th 2 mit der Widerstandsverlustmethode („loss of resistance“) angelegt.

Vor der Einleitung der Allgemeinanästhesie erhielten alle Patienten an der Arteria radialis einen arteriellen Zugang (Quick-Cath[®]) in Lokalanästhesie, sowie einen periphervenösen Zugang (Abbocath[®]). Die Allgemeinanästhesie wurde mit Sufentanil (Sufenta[®], 2-5 µg/ kg KG) und Propofol (Disoprivan[®], 1,5-3 mg kg KG) eingeleitet. Die Muskelrelaxation wurde mit Pancuroniumbromid (Pancuronium[®], 0,01-0,04 mg/ kg KG) unter Beatmung mit einem inspiratorischen Sauerstoffgehalt von 100% (F_iO₂) erreicht. Ergänzend wurden 2 g Cefamandol (Mandokef[®]) verabreicht.

Nach der endotrachealen Intubation wurden die Patienten mit einem Luft/Sauerstoffgemisch mit einem F_iO₂ von 50% volumenkontrolliert, maschinell beatmet („intermittent positive pressure ventilation“, IPPV).

Weiterhin erfolgte die Anlage eines Swan-Ganz[®]-Katheters (7,5 Charriere, 110 cm) über die Vena jugularis interna und Einschwemmung in die Arteria pulmonalis. Ergänzend erfolgte die Urinableitung und Flüssigkeitsbilanzierung über einen Blasenkatheter und eine nasale Temperaturmessung zur Überwachung der Körpertemperatur.

Die weitere Dosierung und Verabreichung von Sufentanil, Propofol und Pancuroniumbromid richtete sich nach dem operativen Verlauf und den klinischen Erfordernissen.

Die Patienten mit einem Periduralkatheter erhielten unmittelbar nach Narkosebeginn eine Bolusapplikation von 5-10 ml Bupivacain 0,5% und 5-10 µg Sufentanil über den liegenden Katheter. Anschließend erfolgte eine kontinuierliche intra- und postoperative peridurale Gabe von 2 ml/h Bupivacain 0,125% und 2 µg/h Sufentanil.

2.4 Operation und extrakorporale Zirkulation

Nach Eröffnung des Thorax durch eine mediane Sternotomie wurde bei allen Patienten die extrakorporale Zirkulation unter standardisierten Bedingungen unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine vom Typ Jostra (Membranoxygenator) mit einem nichtpulsatilen Flow und identischer Priming-Volumenfüllung von 1600-1800 ml durchgeführt. Zur Antikoagulation erhielten die Patienten einige Minuten vor der Kanülierung Heparin (Heparin-Natrium[®]) mit einem Bolus von 300-400 IE/ kg KG, um die ACT („activated clotting time“) auf einen ausreichenden Wert einzustellen (>400 sec).

Die Kanülierung des arteriellen Systems erfolgte über die Aorta ascendens und die des venösen Systems über den rechten Vorhof.

Daraufhin wurde die Beatmung abgestellt, die Aorta abgeklemmt („Cross-Clamp“) und Kardioplegielösung (Bretschneider-HTK) in die Koronarien zur Induktion des Herzstillstands eingebracht. Die Pumpflußrate der Herz-Lungen-Maschine betrug 2,3 – 2,8 l/m² KOF/ min bei mäßiger Hypothermie (32-28°C) und arteriellen Blutdruckwerten von 50-80 mmHg.

Nach erfolgreicher aortokoronarer Bypassoperation wurde die Körperkerntemperatur wieder langsam erhöht, die Beatmung der Lunge erneut aufgenommen und die Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine, wenn möglich ohne Katecholamine (Suprarenin[®]) aber unterstützend mit Nitroglyzerin (Perlinganit[®], 0,2 – 0,6 µg/kg KG/min), eingeleitet.

Nach der arteriellen und venösen Dekanülierung wurde das Sternum osteosynthetisch mit Drahtcerclagen und die verbleibende Wunde schichtweise verschlossen. Protamin (Protamin[®]) wurde nach standardisiertem Schema zur Neutralisierung des zuvor gegebenen Heparins verabreicht.

2.5 Intensivstation

Die weitere Versorgung der frisch operierten Patienten erfolgte postoperativ für mindestens weitere 24 Stunden auf der Intensivstation. Beatmet wurde mit einem

Atemzugvolumen von 10 ml/kg KG und einer F_{iO_2} von 50%. Die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung erfolgte mittels „intermittent mandatory ventilation“ (IMV) und „continuous positive airway pressure“ (CPAP).

Bei ausreichend guten Blutgasanalysen und Ansprechbarkeit wurden die Patienten extubiert. Um den Flüssigkeitshaushalt aufrecht zu erhalten, bekamen die Patienten Ringer-Lactat-Lösung und kolloidale Lösungen und bei klinischer Notwendigkeit Erythrozytenkonzentrate und inotrope Medikamente zur Unterstützung der cardialen Funktion.

2.6 Meßzeitpunkte

Die Meßzeitpunkte wurden vor Beginn der Studie festgelegt. 10 Minuten nach Beginn der Allgemeinanästhesie war der erste Meßzeitpunkt und diente als Ausgangswert. Alle weiteren Meßzeitpunkte lagen intraoperativ oder während des Aufenthalts auf der Intensivstation (s. Abb. 6).

Zu jedem Meßzeitpunkt wurde über den Pulmonalkatheter EDTA-Blut gewonnen, die wichtigsten hämodynamischen Größen gemessen, sowie das systemische Sauerstoffangebot beurteilt. Weitere Daten in Form von kardiopulmonalem Status und der APACHE II- und Goris-Scores wurden bestimmt. Der modifizierte Cleveland-Score nach Higgins wurde zum Ausgangszeitpunkt bestimmt.

Meßzeitpunkt	Zeitpunkt
1	10 min nach Anästhesiebeginn
2	20 min nach Ende der extrakorporalen Zirkulation
3	4 h nach Aufnahme auf die Intensivstation
4	8 h nach Aufnahme auf die Intensivstation
5	12 h nach Aufnahme auf die Intensivstation
6	24 h nach Aufnahme auf die Intensivstation

Abb. 6: Meßzeitpunkte

2.7 Probengewinnung

Zu jedem Meßzeitpunkt erfolgten Blutentnahmen aus dem Pulmonalis-Katheter in EDTA-Monovetten[®] (Firma Sarstedt). Zuvor wurde eine ausreichend große Menge Blut entnommen und anschließend verworfen, um einen Verdünnungseffekt zu vermeiden. Nach der Probenentnahme wurde der Katheter mit isotoner Natriumchloridlösung gespült.

Die Proben wurden anschließend für 10 Minuten bei 4 °C zentrifugiert, dann aliquotiert und innerhalb von 20 Minuten nach der Entnahme bei –70 °C eingefroren, um innerhalb der folgenden 6 Monate weiterverarbeitet zu werden.

2.8 Labormethodik

Zur Verarbeitung und Bestimmung der Zytokinplasmakonzentrationen wurden die Proben auf Zimmertemperatur aufgetaut. Die Analysen wurden mit einem Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA, BioSource Inc.) in „Sandwich-Technik“ nach dem folgenden Prinzip durchgeführt:

Das Plasma wird über eine Mikrotiterplatte gegeben, die mit einem monoklonalen Antikörper gegen den zu messenden Parameter beschichtet ist, so daß sich nach der vorgegeben Inkubationszeit Immunkomplexe ausgebildet haben. Anschließend werden überschüssige Plasmaanteile ausgewaschen.

In dem folgenden Arbeitsschritt wird ein polyklonaler, enzymmarkierter Antikörper gegen den zu messenden Parameter hinzugegeben, so daß sich die sogenannten Sandwich-Immunkomplexe, bestehend aus jeweils einem monoklonalem Antikörper, zu messendem Parameter und polyklonalem, enzymmarkiertem Antikörper, ausbilden. Überschüssige Bestandteile werden erneut ausgewaschen.

Im nächsten Arbeitsschritt wird ein Substrat zugegeben, welches durch das Enzym des polyklonalen Antikörpers umsetzbar und dabei farbgebend ist.

Die bei diesem Umsatz photometrisch zu bestimmende Farbintensität ist dabei proportional der Konzentration des zu messenden Parameters. Um die exakten Meßwerte festlegen zu können, wird eine Standardkurve erstellt.

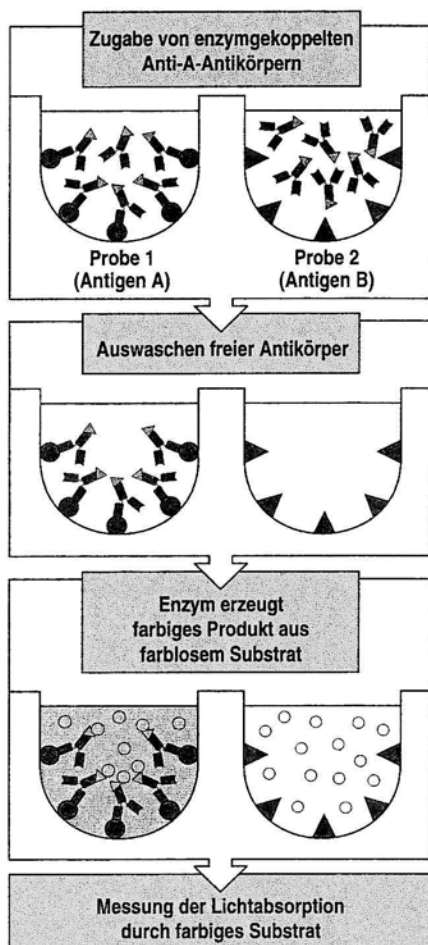


Abb. 7: ELISA

Zum Nachweis von Antigen A werden enzymgekoppelte Antikörper gegen Antigen A zur Probe 1 gegeben, so daß sich Immunkomplexe ausbilden.

Im folgenden Arbeitsschritt werden überzählige Antikörper ausgewaschen.

Nach der Zugabe eines farblosen Substrates wird dieses durch das Enzym farbend umgesetzt.

Zur quantitativen Bestimmung erfolgt eine photometrische Messung durch die Lichtabsorption.[32]

2.9 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms Statistical Package for the Social Science (SPSS).

Bei der deskriptiven Statistik wurden für jeden Meßzeitpunkt und jedes Zytokin Mittelwert und Standardabweichung für die Patienten mit Allgemeinanästhesie und für die Patienten mit der kombinierten Narkose aus Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie bestimmt. Die bestimmten Mittelwerte wurden dann in Form von Liniendiagrammen dargestellt. In gleicher Weise wurde zu jedem Meßzeitpunkt mit den Werten für Temperatur und der verschiedenen Scores verfahren.

Bei der analytischen Statistik wurde mit dem Wilcoxon-Test bzw. T-Test bei Patientengruppen im zeitlichen Verlauf untersucht, ob es zu signifikanten Unterschieden kam. Bei diesem nicht parametrischen Test wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Alle Patienten wurden erfolgreich von der extrakorporalen Zirkulation getrennt und postoperativ für mindestens 24 Stunden auf der Intensivstation weiterbetreut.

In der Abbildung 8 sind die demographischen Daten der beiden Patientengruppen (Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/thorakale Periduralanästhesie), sowie die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine und die Dauer des „Cross-Clamps“ dargestellt.

	Allgemeinanästhesie (n = 32)	Allgemeinanästhesie & Periduralanästhesie (n = 28)
Geschlecht (m/w)	25/7	25/3
Alter (Jahre)	64,19 ± 9,52	62,57 ± 8,34
Gewicht (kg)	77,69 ± 11,14	81,14 ± 7,98
Größe (cm)	171,63 ± 8,88	170,68 ± 6,47
Körperoberfläche (m²)	1,9 ± 0,17	1,94 ± 0,12
HLM (min)	60,13 ± 14,27	71,96 ± 20,31
X-clamp (min)	39,59 ± 11,76	45,23 ± 13,22
Todesfälle (n)	2	1
Ejektionsfraktion (%)	56,3 ± 12,97	57,44 ± 9,06

Abb. 8: Demographische Daten

3.2 Temperaturverlauf bei Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/PDA

Die Ausgangstemperatur bei den Patienten mit Allgemeinanästhesie lag im Mittelwert bei 35,82 ($\pm 0,53$) °C und bei den Patienten mit Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie bei 35,83 ($\pm 0,49$) °C. In der ersten Patientengruppe stieg die Körpertemperatur im Mittel bis zu einem Maximum von 37,66 ($\pm 0,52$) °C und in der zweiten Patientengruppe bis 37,82 ($\pm 0,66$) °C innerhalb von 8 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation. Von diesem Maximum fiel der Mittelwert wieder langsam ab, um nach 24 Stunden in der ersten Gruppe bei 37,2 ($\pm 0,53$) °C und in der zweiten Gruppe bei 37,33 ($\pm 0,87$) °C zu liegen.

Im Vergleich der Mittelwerte der beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Temperaturverlauf ($p = 0,249$).

	1	2	3	4	5	6
Allgemeinanästhesie	35,82 ($\pm 0,53$)	36,30 ($\pm 0,49$)	37,40 ($\pm 0,52$)	37,66 ($\pm 0,52$)	37,41 ($\pm 0,51$)	37,20 ($\pm 0,53$)
Allgemeinanästhesie & Periduralanästhesie	35,83 ($\pm 0,49$)	36,38 ($\pm 0,36$)	37,17 ($\pm 0,61$)	37,82 ($\pm 0,66$)	37,65 ($\pm 0,50$)	37,33 ($\pm 0,87$)

Abb. 9: Temperatur in °C

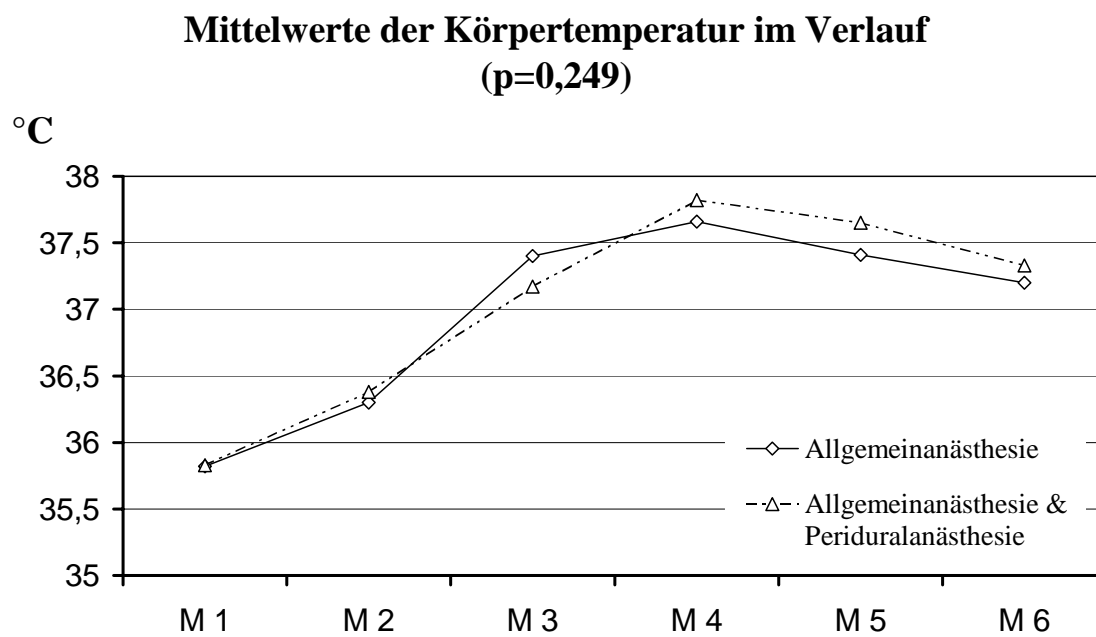


Abb. 10: Temperaturverlauf

3.3 Konzentrationsverlauf von TNF α bei Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/PDA

In der Patientengruppe, die eine Allgemeinanästhesie erhielt, lag der Mittelwert von TNF α zu Beginn der Messungen bei 8,93 (\pm 19,03) pg/ml. 4 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation erreichte der Mittelwert sein Maximum mit 86,76 (\pm 277,89) pg/ml und fiel bis 24 Stunden nach der Aufnahme auf 17,12 (\pm 30,81) pg/ml.

In der Patientengruppe, die eine Kombination aus Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie erhielt, lag der Mittelwert zu Beginn bei 7,74 (\pm 10,26) pg/ml und stieg nach der Aufnahme auf die Intensivstation bis zu einem Maximum von 13,89 (\pm 13,17) pg/ml an. 24 Stunden nach der Aufnahme auf der Intensivstation lagen die Mittelwerte wieder im Ausgangsbereich von 7,65 (\pm 13,22) pg/ml.

Im Verlaufsvergleich der Mittelwerte der beiden Patientengruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,028$).

	1	2	3	4	5	6
Allgemeinanästhesie	8,93 (\pm 19,03)	12,63 (\pm 18,89)	86,76 (\pm 277,89)	47,33 (\pm 154,06)	39,18 (\pm 106,23)	17,12 (\pm 30,81)
Allgemeinanästhesie & Periduralanästhesie	7,74 (\pm 10,26)	10,00 (\pm 16,59)	13,89 (\pm 13,17)	10,65 (\pm 12,70)	7,78 (\pm 8,24)	7,65 (\pm 13,22)

Abb. 11: Tumor Necrosis Factor in pg/ml

Mittelwerte der Tumor Necrosis Factor Konzentration im Verlauf (p=0,028)

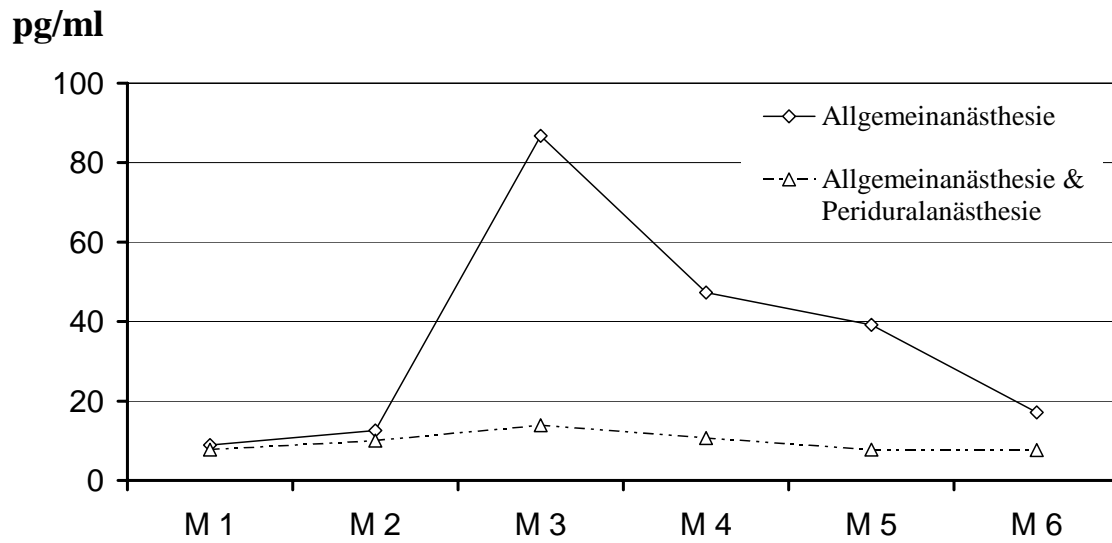


Abb. 12: Konzentrationsverlauf Tumor Necrosis Factor in pg/ml

3.4 Konzentrationsverlauf von Il-6 bei Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/PDA

Der Mittelwert der Ausgangskonzentration von Il-6 in der Patientengruppe mit Allgemeinanästhesie betrug 5,7 (\pm 5,34) pg/ml, stieg dann bis zu einem Maximum von 533,47 (\pm 336,91) pg/ml 4 Stunden nach der Aufnahme auf der Intensivstation an, um langsam auf 346,79 (\pm 250,84) pg/ml 24 Stunden nach der Aufnahme abzufallen.

In der anderen Patientengruppe, mit Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie, betrug der Ausgangswert im Mittel 11,95 (\pm 8,63) pg/ml. Nach Ende der extrakorporalen Zirkulation und der Aufnahme auf die Intensivstation stieg die Konzentration im Mittelwert langsam an, um nach 8 Stunden ein Maximum mit 481,65 (\pm 277,82) pg/ml zu erreichen und dann langsam auf 361,65 (\pm 243,29) pg/ml nach 24 Stunden auf der Intensivstation abzufallen.

Der Vergleich der Mittelwerte von Interleukin-6 zeigte keinen signifikanten Unterschied in den Patientengruppen mit Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/thorakaler Periduralanästhesie ($p = 0,917$).

	1	2	3	4	5	6
Allgemeinanästhesie	5,70 (\pm 5,34)	49,74 (\pm 44,92)	533,47 (\pm 336,91)	475,93 (\pm 277,20)	376,00 (\pm 253,61)	346,79 (\pm 250,84)
Allgemeinanästhesie & Periduralanästhesie	11,95 (\pm 8,63)	51,89 (\pm 44,49)	269,00 (\pm 133,97)	481,65 (\pm 277,82)	272,56 (\pm 99,02)	361,65 (\pm 243,29)

Abb. 13: Interleukin-6 in pg/ml

Mittelwerte der Interleukin-6 Konzentration im Verlauf (p=0,917)

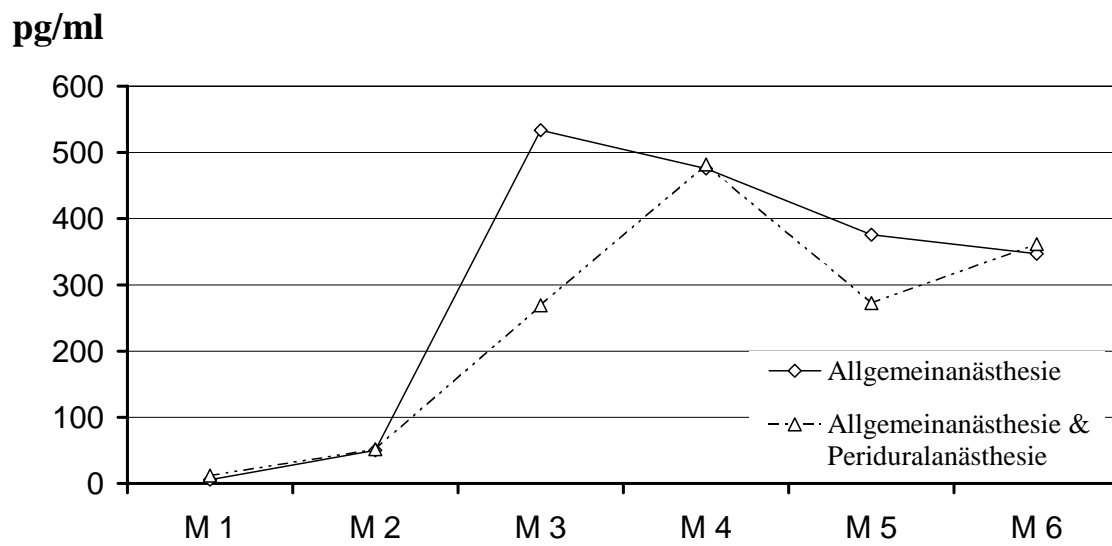


Abb. 14: Konzentrationsverlauf Interleukin-6 in pg/ml

3.5 Konzentrationsverlauf von Il-10 bei Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/PDA

Zum Ausgangszeitpunkt war der Mittelwert der Il-10 Konzentration bei 21,63 (\pm 22,12) pg/ml in der Patientengruppe mit Allgemeinanästhesie, um nach Ende der extrakorporalen Zirkulation im weiteren Verlauf langsam bis zu einem Maximum von 273,41 (\pm 878,37) pg/ml nach 4 Stunden auf der Intensivstation anzusteigen und dann wieder auf 32,71 (\pm 17,79) pg/ml nach 24 Stunden auf der Intensivstation abzufallen.

Bei der Patientengruppe mit Allgemeinanästhesie/thorakaler Periduralanästhesie betrug der Mittelwert zum Ausgangszeitpunkt 57,53 (\pm 88,49) pg/ml und erreichte bereits 20 Minuten nach Ende der EKZ sein Maximum von 230,05 (\pm 239,92) pg/ml, um dann wieder auf einen Mittelwert von 62,12 (\pm 64,34) pg/ml nach 24 Stunden abzufallen.

Im Vergleich der Mittelwerte von Il-10 der beiden Patientengruppen im Verlauf zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,753$).

	1	2	3	4	5	6
Allgemeinanästhesie	21,63 (\pm 22,12)	146,59 (\pm 137,34)	273,41 (\pm 878,37)	112,70 (\pm 238,66)	86,47 (\pm 121,21)	32,71 (\pm 17,79)
Allgemeinanästhesie & Periduralanästhesie	57,53 (\pm 88,49)	230,05 (\pm 239,92)	58,33 (\pm 61,07)	58,65 (\pm 62,47)	51,67 (\pm 47,96)	62,12 (\pm 64,34)

Abb. 15: Interleukin-10 in pg/ml

Mittelwerte der Interleukin-10 Konzentration im Verlauf (p=0,753)

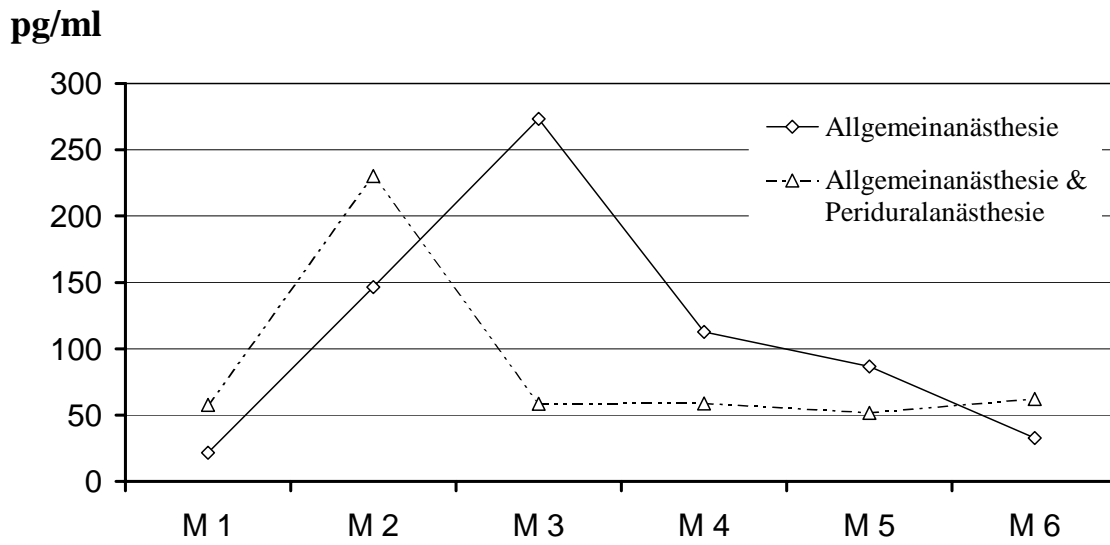


Abb. 16: Konzentrationsverlauf von Interleukin-10 in pg/ml

3.6 APACHE II-Score im Verlauf bei Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/PDA

In der ersten Patientengruppe lag der Mittelwert des APACHE-Scores zum Ausgangszeitpunkt bei 9,12 ($\pm 2,94$) und in der zweiten Patientengruppe bei 8,38 ($\pm 3,14$). 4 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation lag der Mittelwert in der ersten Gruppe bei 7,88 ($\pm 3,3$) und in der zweiten Gruppe ebenfalls bei 7,86 ($\pm 2,67$). Bis 24 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation fiel der Mittelwert bei den Patienten in der ersten Gruppe auf 5,35 ($\pm 3,57$) und in der zweiten Patientengruppe auf 5,5 ($\pm 2,94$).

Beim Vergleich der beiden Mittelwerte im Verlauf fiel mit Hilfe des Wilcoxon-Tests kein signifikanter Unterschied auf ($p = 0,116$).

	1	2	3	4	5	6
Allgemeinanästhesie	9,12 ($\pm 2,94$)	7,88 ($\pm 3,3$)	7,27 ($\pm 2,81$)	6,81 ($\pm 2,70$)	6,38 ($\pm 2,87$)	5,35 ($\pm 3,57$)
Allgemeinanästhesie & Periduralanästhesie	8,38 ($\pm 3,14$)	7,86 ($\pm 2,67$)	7,00 ($\pm 3,19$)	5,81 ($\pm 2,44$)	6,30 ($\pm 2,27$)	5,50 ($\pm 2,94$)

Abb. 17: APACHE II-Score

Mittelwerte des APACHE II-Scores im Verlauf ($p=0,116$)

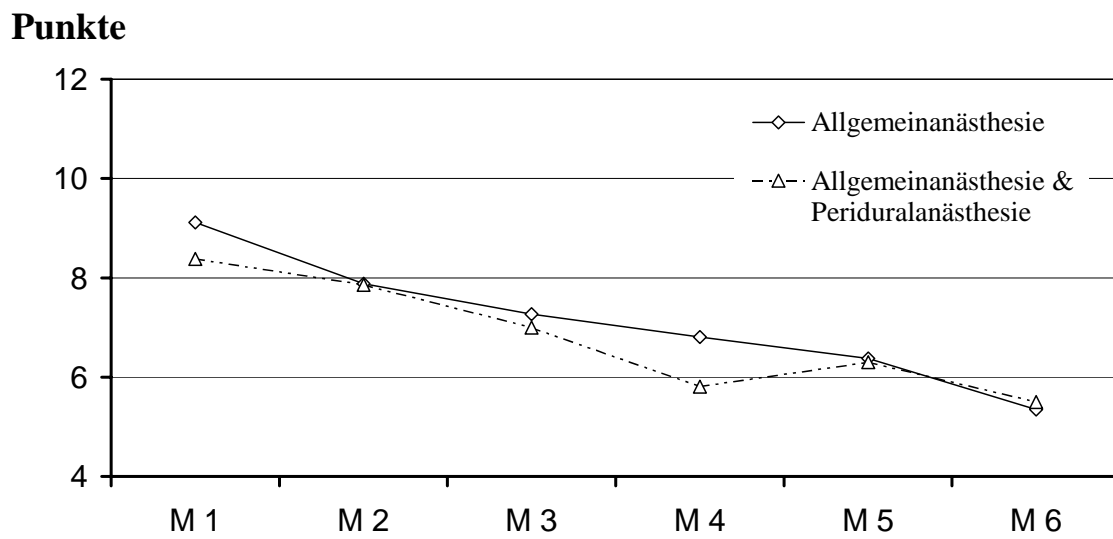


Abb. 18: Verlauf des APACHE II-Scores

3.7 Goris-Score im Verlauf bei Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/PDA

In der Patientengruppe, die eine Allgemeinanästhesie erhielt, lag der Mittelwert des Goris-Scores zu Beginn bei 2,52 (\pm 0,81), 20 Minuten nach Ende der EKZ bei 2,84 (\pm 0,99) und erreichte 24 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation einen Mittelwert von 0,84 (\pm 1,21).

In der Patientengruppe, die eine kombinierte Narkose aus Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie erhielt, lag der Goris-Score zu Beginn bei 3,1 (\pm 1,12) und 20 Minuten nach Ende der EKZ bei 3,75 (\pm 1,41), um nach 24 Stunden nach Aufnahme einen Mittelwert von 1,27 (\pm 1,1) zu erreichen.

Beim Vergleich der Mittelwerte des Goris-Scores der beiden Patientengruppen im Verlauf zeigte sich mit Hilfe des Wilcoxon-Tests ein signifikanter Unterschied ($p = 0,028$).

	1	2	3	4	5	6
Allgemeinanästhesie	2,54 (\pm 0,81)	2,84 (\pm 0,99)	2,4 (\pm 1,15)	1,92 (\pm 1,26)	1,60 (\pm 1,38)	0,84 (\pm 1,21)
Allgemeinanästhesie & Periduralanästhesie	3,10 (\pm 1,12)	3,75 (\pm 1,41)	3,10 (\pm 1,62)	2,55 (\pm 1,67)	2,40 (\pm 1,76)	1,27 (\pm 1,10)

Abb. 19: Goris-Score

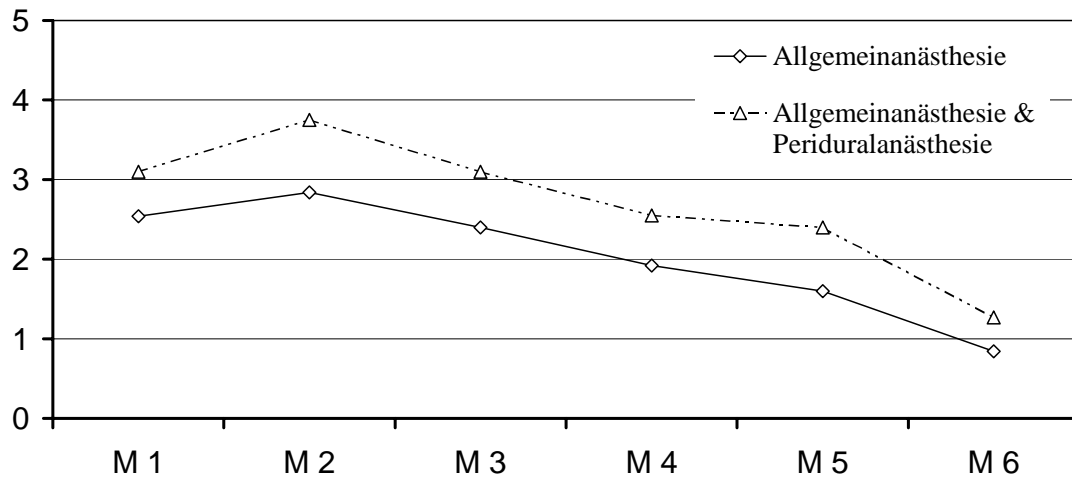
Mittelwerte des Goris-Scores im Verlauf (p=0,028)**Punkte**

Abb. 20: Verlauf des Goris-Scores

3.8 Modifizierter Cleveland-Score nach Higgins bei Allgemein- anästhesie und Allgemeinanästhesie/PDA

Zum Ausgangszeitpunkt betrug der Mittelwert des Higgins-Scores bei den Patienten mit Allgemeinanästhesie 2,43 (\pm 1,99). In der Patientengruppe mit Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie betrug der Score 1,96 (\pm 2,21).

Damit zeigte sich kein signifikanter Unterschied im T-Test bei einer Stichprobe zwischen den Patienten mit Allgemeinanästhesie und Allgemeinanästhesie/thorakaler Periduralanästhesie ($p = 0,068$).

4 Diskussion

Herzchirurgische Eingriffe mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation führen zu einer systemischen Inflammation, die teilweise zu einer Organdysfunktion oder sogar zu einem Multiorganversagen mit deletärem Ausgang führen kann.[15]

Dieses „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ wird durch verschiedene Faktoren ausgelöst.[1] Dies sind das chirurgische Trauma, der Kontakt von Patientenblut mit den Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine, die Minderperfusion von Organsystemen [5], vor allem dem Intestinaltrakt, der daraus resultierenden Einschwemmung von Endotoxinen durch die geschädigte Mucosa-Barriere und die Reperfusion von ischämischen Bereichen von Lunge, Mesenterium und Herz, die zu einer Ausschüttung von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen führt.[58,62] Man kann also von einer multifaktoriellen Genese der systemischen Inflammation nach extrakorporaler Zirkulation ausgehen.[12,15]

Verschiedene Strategien sind entwickelt worden, um diese systemische Inflammation zu reduzieren. Das eingesetzte Oxygenierungsverfahren der extrakorporalen Zirkulation wurde untersucht, jedoch wurde kein Zusammenhang zur systemischen Inflammation gefunden.[13] Weiterhin wurde versucht durch die Gabe von Medikamenten, die zu einer Immunsuppression führen oder eine verbesserte intestinale Perfusion bedingen, auf eine mögliche Endotoxinämie zu reagieren [2,16] oder mit anderen Anästhesieverfahren oder -techniken auf die Inflammation einzuwirken und so das Outcome der Patienten zu verbessern.[11]

Die in dieser Studie gewählte Anästhesietechnik aus der Kombination von Periduralanästhesie und Allgemeinanästhesie im Vergleich zur Allgemeinanästhesie allein ist zuvor meist nur in Bezug auf die hämodynamische Stabilität, die Auswirkungen auf die sympathoadrenergen Reaktionen durch den chirurgischen Stimulus, die postoperative pulmonale Funktion und die postoperative Analgesie bzw. bei instabiler Angina pectoris ohne chirurgischen Stimulus untersucht worden. Es zeigte sich eine erhöhte hämodynamische Stabilität durch eine Reduzierung der sympathoadrenergen Reaktion bei den Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit.[6,9,10,24,35,39,40,42,45,48,53,54]

Ob sich durch die zusätzliche Periduralanästhesie auch Vorteile in Bezug auf die systemische Inflammation ergeben, untersuchten Bach et al. (2002) und Ganapathy et al. (1999). Sie konnten jedoch keine reduzierte systemische Inflammation nachweisen.[2,26] Kapral et al. (1999) konnten jedoch eine verbesserte Protektion der intestinalen Mucosa-Barriere beobachten.[34]

In dieser Studie wurden die prä-, intra- und postoperativen Körpertemperaturen, die Sekretionsverläufe von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen und Evaluationsscores von Patienten, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation, in Allgemeinanästhesie oder in Allgemeinanästhesie kombiniert mit einer thorakalen Periduralanästhesie unterzogen, untersucht.

In beiden Patientengruppen stieg die Körpertemperatur intra- und postoperativ an, ohne daß sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte. Ein Temperaturanstieg ist in anderen Studien nach extrakorporaler Zirkulation bereits beschrieben worden.[41,44,46] Die Körpertemperatur dient als eines von mehreren Kriterien des „Systemic Inflammatory Response Syndrome“.[1]

Der Konzentrationsverlauf von $\text{TNF}\alpha$ unterscheidet sich signifikant in beiden Gruppen, denn in der Patientengruppe, die eine Kombination aus Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie erhielt, waren keine wesentlichen Konzentrationsanstiege zu erkennen, während in der Patientengruppe mit Allgemeinanästhesie nach der Aufnahme auf die Intensivstation erhebliche Konzentrationserhöhungen beobachtet wurden, die im weiteren Verlauf innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation zu den Ausgangswerten zurückkehrten.

Die Interleukin-6 Konzentration stieg nach der Aufnahme auf die Intensivstation in der Gruppe mit Allgemeinanästhesie schneller an und erreichte ihr Maximum nach 4 Stunden nach der Aufnahme. Im Vergleich erreichte die Gruppe mit Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie ihr Maximum erst nach 8 Stunden nach der Aufnahme. Das Konzentrationsmaximum der beiden Gruppen war vergleichbar und fiel im Verlauf der Untersuchung nur langsam ab und hatte nach 24 Stunden nach der Aufnahme den Ausgangswert noch nicht wieder erreicht.

Die Konzentration des Interleukin-10 stieg nach Ende der extrakorporalen Zirkulation in beiden Patientengruppen an, erreichte ihren Höhepunkt in der Patientengruppe mit der kombinierten Narkose aus Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie bereits nach 20 Minuten nach Ende der extrakorporalen Zirkulation und in der

Vergleichsgruppe erst 4 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation. Im weiteren Untersuchungszeitraum fielen beide Patientengruppen mit der II-10-Konzentration wieder in den Ausgangsbereich zurück.

Der APACHE II-Score zeigte im Verlauf in beiden Gruppen eine deutliche Abnahme, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu zeigen, welches dem klinischen Verlauf der Patienten perioperativ entsprach.[36]

Der Goris-Score zeigt im Verlauf dieser Studie in beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied, denn die Gruppe mit der Narkose aus Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie lag vom ersten bis zum letzten Meßzeitpunkt mit dem Score über dem der Vergleichsgruppe. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zum APACHE II-Score und dem Verlauf der Zytokinkonzentrationen. Der Goris-Score muß jedoch auch als nicht immer valide eingeschätzt werden.[27]

Für eine gleiche Verteilung der Morbidität in den Patientengruppen spricht, daß der modifizierte Cleveland-Score nach Higgins keinen signifikanten Unterschied ergab.[31]

Der in dieser Studie gefundene Verlauf von TNF α -Konzentrationen in den beiden Patientengruppen unterscheidet sich signifikant voneinander ($p = 0,028$).

In anderen Studien fanden sich im Verlauf von TNF α sehr verschiedene Konzentrationen. So fanden Weerwind et al. (1995), Steinberg et al. (1993), Frering et al. (1994), Haeffner-Cavaillon et al. (1989) und Butler et al. (1993) keinen signifikanten Anstieg von TNF α [63,52,25,28,14], während Cremer et al. (1996), Deng et al. (1996) und Wan et al. (1999) nur einen leichten Anstieg fanden.[18,21,59] Jansen et al. (1991), Hennein et al. (1994), Deng et al. (1995) und te Velthuis et al. (1995) fanden dagegen einen deutlichen Anstieg von TNF α . [33,30,23,56]

Diese verschiedenen Ergebnisse lassen sich unter Umständen durch sehr unterschiedliche Bestimmungsmethoden und -zeitpunkte erklären, so daß eine genauere und standardisierte Untersuchung zu wünschen wäre.

Die unterschiedlichen Verläufe in den Patientengruppen in dieser Studie lassen sich jedoch nur durch die unterschiedliche Anästhesietechnik erklären. Eine mögliche Erklärung wäre eine verminderte TNF α -Konzentration in der Patientengruppe mit Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie durch eine verminderte Endotoxinämie und dadurch verminderte TNF α -Freisetzung. Dies wäre durch eine

verbesserte intestinale Perfusion und damit stabilere Mucosa-Barriere aufgrund der reduzierten sympathoadrenergen Reaktion auf den chirurgischen Stimulus und die verbesserte hämodynamische Stabilität durch die thorakale Periduralanästhesie zu erklären.[34] Einen vergleichbaren Studienansatz bieten Bach et al. (2002), die jedoch eine caudalere Periduralanästhesie in Kombination mit der Allgemeinanästhesie nutzten (Th12 – L1). [2] Die verbesserte hämodynamische Stabilität und reduzierte sympathoadrenerge Reaktion wurde jedoch durch eine thorakale PDA erzielt, so daß bei Bach et al. (2002) unter Umständen keine erhöhte Protektion der Mucosa-Barriere durch eine verbesserte Perfusion erreicht werden konnte.[34,35,39,40,45,53,54]

Der minimale TNF α -Anstieg in der Gruppe mit Periduralanästhesie könnte auch den verzögerten Anstieg von IL-6 in dieser Gruppe erklären, da IL-6 unter anderem durch eine Stimulation mit TNF α aus Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen usw. freigesetzt wird.

Im weiteren Verlauf stieg dann die IL-6 Konzentration in dieser Patientengruppe dennoch an, was durch die Reperfusion von Lunge und Herzen und damit folgender IL-6 Ausschüttung und die zu diesem Zeitpunkt bereits abfallende IL-10 Konzentration als antiinflammatorisches Zytokin erklärbar wäre.[58,62] Unklar bleibt der fehlende bzw. verminderte Anstieg von TNF α , wenn davon ausgegangen wird, daß auch aus dem hypoxischen Myokard TNF α freigesetzt wird. [58]

Die Ergebnisse dieser Studie bezüglich der IL-6 Konzentration stimmen mit denen anderer Studien teilweise überein. Berendes et al. (1997), Deng et al. (1995), Butler et al. (1993), Butler et al. (1993), Soeparwata et al. (1996), Steinberg et al (1993) und Baigrie et al. (1992) fanden ähnliche zeitliche Verläufe.[8,22,14,15,51,52,4] Deng et al. (1996) und Wan et al. (1997) konnten diese Ergebnisse bestätigen und fanden zusätzlich eine Abhängigkeit der Konzentration von der Dauer der extrakorporalen Zirkulation.[21,60]

Die Maximalkonzentration von IL-6 wurde in der Patientengruppe mit Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie erst 8 Stunden nach der Aufnahme auf der Intensivstation erreicht, dagegen in der Vergleichsgruppe bereits 4 Stunden nach der Aufnahme, wobei sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen findet.

Im Vergleich der Konzentrationsverläufe von Il-10 der Patientengruppe mit Allgemeinanästhesie und thorakaler Periduralanästhesie zu anderen Studien stellt man ähnliche Ergebnisse fest. Auch Harig et al. (1999), Wan et al. (1996), Tabardel et al. (1996) und Dehoux et al. (2000) fanden die Maximalkonzentration von Il-10 bis ca. 90 Minuten nach Ende der extrakorporalen Zirkulation.[29,61,55,19] Im Unterschied zu diesen Ergebnissen fanden sich in dieser Studie in der Gruppe mit Allgemeinanästhesie die maximalen Konzentrationen 4 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation, was an den deutlich abweichenden Zeitpunkten der Blutentnahmen liegen kann.

Eine Abhängigkeit der Il-10 Konzentration von der Ischämiezeit konnten Harig et al. (1999) und Wan et al. (1997) feststellen [29,60], Seghaye et al. (1996) und Wan et al. (1996) jedoch nicht.[49,61] Auch in dieser Studie läßt sich die Höhe der Konzentration nicht durch eine verlängerte Ischämiezeit erklären, da diese in der Gruppe mit Allgemeinanästhesie mit $39,59 \pm 11,76$ Minuten kürzer war als in der Gruppe mit Periduralanästhesie mit $45,23 \pm 13,22$ Minuten, Il-10 jedoch höhere Konzentrationen erreichte als in der Gruppe mit Periduralanästhesie.

Im Verlauf läßt sich bei den beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied der Il-10 Konzentration feststellen.

Diese unterschiedlichen Studienergebnisse lassen sich durch die sehr unterschiedliche Wahl von Meßzeitpunkten und Meßmethoden erklären, so daß es genauerer Untersuchungen bedarf, um konkrete Aussagen bezüglich der Il-10 Sekretion treffen zu können.

Ob der fehlende Konzentrationsanstieg von $\text{TNF}\alpha$ und der verzögerte Il-6 Anstieg in dieser Patientengruppe auch mit einem verbesserten Outcome für die Patienten verbunden ist, läßt sich anhand dieser Studie durch die erhobenen Scores nicht sicher belegen und bedarf daher weiterer Studien mit präziseren Scores und längeren Beobachtungszeiträumen, um ein abschließendes Urteil zu ermöglichen.

5 Zusammenfassung

Herzchirurgische Eingriffe werden häufig mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) durchgeführt und können zu einer systemischen Inflammation mit Organdysfunktion oder Multiorganversagen mit deletärem Ausgang führen.

Dieses „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) unterliegt einer multifaktoriellen Genese aus chirurgischem Trauma, Kontakt des Patientenblutes mit der Herz-Lungen-Maschine, einer Minderperfusion des Intestinaltraktes und daraus folgender Endotoxinämie durch eine geschädigte Mucosa-Barriere und der Reperfusion ischämischer Organbereiche. SIRS wird durch Zytokinsekretion vermittelt und unterhalten.

Der Verlauf und die exakte Genese der Zytokinsekretion von Interleukin-6 (Il-6), Interleukin-10 (Il-10) und Tumor Necrosis Factor α (TNF α) ist in zahlreichen Studien untersucht worden. Erfolgreiche Strategien zur Reduzierung der Morbidität und Mortalität durch SIRS nach kardiochirurgischen Eingriffen mittels EKZ wurden bisher noch nicht gefunden. Eine verbesserte Perfusion des Intestinaltraktes durch eine größere hämodynamische Stabilität und verminderte sympathoadrenerge Reaktion mittels einer thorakale Periduralanästhesie (PDA) wurde diskutiert.

Zu diesem Zweck wurden die Konzentrationen von Il-6, Il-10 und TNF α bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unterzogen, prä-, intra- und 24 Stunden postoperativ untersucht. Die Konzentrationsverläufe einer Patientengruppe, die eine kombinierte Narkose aus Allgemeinanästhesie und thorakaler PDA erhielt, wurde mit einer Patientengruppe, die eine Allgemeinanästhesie erhielt, verglichen.

In dieser Studie zeigte sich ein verminderter bzw. fehlender Anstieg von TNF α im Verlauf bei der Patientengruppe mit der ergänzenden thorakalen PDA im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die Sekretionsverläufe der anderen Zytokine zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Es kann vermutet werden, daß die thorakale PDA mit der bekannten höheren hämodynamischen Stabilität und reduzierten sympathoadrenergen Reaktion zu einer besseren Perfusion des Intestinaltraktes führt und somit eine Endotoxinämie und die daraus folgende TNF α Sekretion verhindert wird oder zumindest vermindert werden kann.

6 Literaturverzeichnis

- [1] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-868.
- [2] Bach F, Grundmann U, Bauer M, Buchinger H, Soltesz S, Graeter T, Larsen R, Silomon M. Modulation of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass by dexmedetomidine and epidural anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 1227-12235.
- [3] Baenkler H-W. *Medizinische Immunologie: Grundlagen, Diagnostik, Klinik, Therapie, Prophylaxe, Sonderbereiche*. ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co. KG; 1995 7-10, 89-103.
- [4] Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallmann MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79:757-760.
- [5] Baue AE. The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 822-829.
- [6] Beattie WS, Buckley DN, Forrest BF. Epidural morphine reduces the risk of postoperative myocardial ischemia in patients with cardiac risk factors. *Can J Anaesth* 1993; 40: 532-541.
- [7] Berchtold R, Hamelmann H, Peiper H-J, Trentz O. *Chirurgie. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage* Urban & Schwarzenberg; München; Wien; Baltimore; 1994; 719-724, 740-743.
- [8] Berendes E, Möllhoff T, van Aken H, Erren M, Deng MC, Loick HM. Increased plasma concentrations of serum amyloid A: an indicator of the acute-phase response after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997; 25: 1527-1533.

- [9] Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, Lamm C, Pouten J, Waagstein F, Ricksten SE. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1990; 73: 840-847.
- [10] Blomberg S, Emanuelsson H, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. *Anesth Analg* 1989; 69: 558-562.
- [11] Brix-Christensen V, Tonnesen E, Sorensen IJ, Bilfinger TU, Sanchez RG, Stefano GB. Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 63-70.
- [12] Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 671-679.
- [13] Butler J, Chong GL, Baigrie RJ, Pillai R, Westaby S, Rocker GM. Cytokine response to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 833-838.
- [14] Butler J, Parker D, Pillai R, Westaby S, Shale DJ, Rocker GM. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 25-30.
- [15] Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 552-559.
- [16] Chaney MA, Durazo-Arvizu RA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakkos M. Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 561-569.
- [17] Classen M, Diehl V, Kochsiek K. *Innere Medizin*. 4. neubearbeitete Auflage Urban & Schwarzenberg; München; Wien; Baltimore; 1998 1114-1124.

- [18] Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1714-1720.
- [19] Dehoux MS, Hernot S, Asehnoune K, Boutten A, Paquin S, Lecon-Malas V, Toueg M-L, Desmonts J-M, Durand G, Philip I. Cardiopulmonary bypass decreases cytokine production in lipopolysaccharide-stimulated whole blood cells: Role of interleukin-10 and the extracorporeal circuit. *Crit Care Med* 2000; 28: 1721-1727.
- [20] Delves PJ. *Encyclopedia of Immunology*. 2nd edition Academic Press Harcourt Brace & Company Publishers; San Diego; London; Boston; New York; Sydney; Tokyo; Toronto; 1998 719-722, 1458-1477, 2435-2440.
- [21] Deng MC, Dasch B, Erren M, Möllhoff T, Scheld HH. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 184-190.
- [22] Deng MC, Erren M, Kämmerling L, Gunther F, Kerber S, Fahrenkamp A, Assmann G, Breithardt G, Scheld HH. The relation of interleukin-6, tumor necrosis factor- α , Il-2, and Il-2 receptor levels to cellular rejection, allograft dysfunction, and clinical events after cardiac transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 1118-1124.
- [23] Deng MC, Wiedner M, Erren M, Möllhoff T, Assmann G, Scheld HH. Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG and relation to hemodynamics. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1995; 9: 22-29.
- [24] Fawcett WJ, Edwards RE, Quinn AC, MacDonald IA, Hall GM. Thoracic epidural analgesia started after cardiopulmonary bypass. Adrenergic, cardiovascular and respiratory sequelae. *Anaesthesia* 1997; 52: 294-299.
- [25] Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 636-641.

- [26] Ganapathy S, Murkin JM, Dobkowski W, Boyd D. Stress and inflammatory response after beating heart surgery versus conventional bypass surgery: The role of thoracic epidural anesthesia. *Heart Surg Forum* 2001; 4: 323-327.
- [27] Goris RJA, te Boekhorst TPA, Nuytinck JKS, Gimbrere JSF. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive Inflammation? *Arch Surg* 1985; 120: 1109-1115.
- [28] Haeffner-Cavaillon N, Roussellier N, Ponzio O, Carreno MP, Laude M, Carpentier A, Kazatchkine MD. Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 1100-1106.
- [29] Harig F, Cesnjevar R, Mahmoud FO, von der Emde J. Perioperative factors influencing interleukin-10 release under cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 361-368.
- [30] Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 626-635.
- [31] Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranandi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA* 1992; 267: 2344-2348.
- [32] Janeway C. *Immunologie*. 5. Auflage Spektrum, Akademischer Verlag; Heidelberg; Berlin; 2002; 73-85, 664.
- [33] Jansen NJG, van Oeveren W, Gu YJ, van Vliet MH, Eijssman L, Wildevuur CRH. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 744-748.

- [34] Kapral S, Gollmann G, Bachman D, Prohaska B, Lihar R, Jandrasits O, Weinstabl C, Lehofer F. The effects of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesth Analg* 1999; 88: 402-406.
- [35] Kirnö K, Friberg P, Grzegorzcyk A, Milocco I, Ricksten SE, Lundin S. Thoracic epidural anesthesia during coronary artery bypass surgery: Effects on cardiac sympathetic activity, myocardial blood flow and metabolism, and central hemodynamics. *Anesth Analg* 1994; 79: 1075-1081.
- [36] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
- [37] Kochs E, Krier C, Buzello W, Adams HA. *Anästhesiologie*. Georg Thieme Verlag; Stuttgart; New York; 2001; 686, 1095-1099.
- [38] Larsen R. *Anästhesie*. 5. Auflage Urban & Schwarzenberg; München; Wien; Baltimore; 1995; 771.
- [39] Liem TH, Booij LH, Hasenbos MA, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 1: Hemodynamic results. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 148-155.
- [40] Liem TH, Hasenbos MA, Booij LD, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 2: Postoperative Outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 156-161.
- [41] Livelli FD jr, Johnson RA, McEnany MT, Sherman E, Newell J, Block PC, DeSanctis RW. Unexplained in-hospital fever following cardiac surgery. Natural history, relationship to postpericardiotomy syndrome, and a prospective study of therapy with indomethacin versus placebo. *Circulation* 1978; 57: 968-975.

- [42] Loick HM, Schmidt C, van Aken H, Junker R, Erren M, Berendes E, Rolf N, Meißner A, Schmid C, Scheld HH, Möllhoff T. High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999; 88: 701-709.
- [43] Madden KS, Sanders VM, Felten DL. Catecholamin influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 417-448.
- [44] Miholic J, Hiertz H, Hudec M, Laczkovics A, Domanig E. Fever, leucocytosis and infection after open heart surgery. A log-linear regression analysis of 115 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 32: 45-48.
- [45] Moore CM, Cross MH, Desborough JP, Burrin JM, MacDonald IA, Hall GM. Hormonal effects of thoracic extradural analgesia for cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1995; 75: 387-393.
- [46] Pien FD, Ho PWL, Fergusson DJG. Fever and infection after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 1982; 33: 382-384.
- [47] Rocke DA, Gaffin SL, Wells MT, Koen Y, Brock-Utine JG. Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 777-780.
- [48] Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA, Nzewi O, Sutcliffe NP, Lal AB, Norie J, Nagels WJ, Ramayya GP. A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2001; 93: 528-535.
- [49] Seghaye M-C, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, Lecronier G, Mokhfi E, Planche C. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 545-553.

- [50] Sobotta J. Atlas der Anatomie des Menschen Band 2: Rumpf, Eingeweide, untere Extremität. 20. neubearbeitete Auflage Urban & Schwarzenberg; München; Wien; Baltimore; 1993; 85.
- [51] Soeparwata R, Poeml P, Schmid C, Neuhof H, Scheld HH. Interleukin-6 plasma levels and tumor size in cardiac myxoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1675-1677.
- [52] Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1008-1016.
- [53] Stenseth R, Bjella L, Berg EM, Christensen O, Levang OW, Gisvold SE. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery I: Haemodynamic effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 826-833.
- [54] Stenseth R, Bjella L, Berg EM, Christensen O, Levang OW, Gisvold SE. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery II: Effects on the endocrine metabolic response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 834-839.
- [55] Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marecaux G, Shahla M, Barvais L, LeClerc JL, Vincent JL. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996; 119: 76-80.
- [56] te Velthuis H, Jansen PGM, Oudemans-van Straaten HM, Sturk A, Eijssman L, Wildevuur CRH. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1663-1669.
- [57] Thurn P, Bücheler E, Lackner K-J, Thelen M. Einführung in die radiologische Diagnostik. 10. völlig neubearbeitete Auflage Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York; 1998; 375.

- [58] Wan S, DeSmet J-M, Barvais L, Goldstein M, Vincent J-L, LeClerc J-L. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 806-811.
- [59] Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IYP, Tang NLS, Yim APC. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 52-57.
- [60] Wan S, LeClerc J-L, Vincent J-L. Cytokine response to cardiopulmonary bypass: Lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 269-276.
- [61] Wan S, Marchant A, DeSmet J-M, Antoine M, Zhang H, Vachiery J-L, Goldman M, Vincent J-L, LeClerc J-L. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 469-477.
- [62] Waxman K. Shock: Ischemia, reperfusion, and inflammation. *New Horizons* 1996; 4: 153-160.
- [63] Weerwind PW, Maessen JG, van Tits LJH, Stad RK, Fransen EJ, de Jong DS, Penn OCKM. Influence of Duraflo II heparin-treated extracorporeal circuits on the systemic inflammatory response in patients having coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1633-1641.

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Anatomie des Herzen und der Herzkranzgefäße	1
Abb. 2: Darstellung der Herzkranzgefäße durch Koronarangiographie	2
Abb. 3: Darstellung von Stenosen durch Koronarangiographie	2
Abb. 4: Darstellung des HLM-Prinzips	4
Abb. 5: Periduralraum	8
Abb. 6: Meßzeitpunkte	13
Abb. 7: ELISA	15
Abb. 8: Demographische Daten	16
Abb. 9: Temperatur	17
Abb. 10: Temperaturverlauf	18
Abb. 11: Tumor Necrosis Factor	19
Abb. 12: Konzentrationsverlauf Tumor Necrosis Factor	20
Abb. 13: Interleukin-6	21
Abb. 14: Konzentrationsverlauf Interleukin-6	22
Abb. 15: Interleukin-10	23
Abb. 16: Konzentrationsverlauf Interleukin-10	24
Abb. 17: APACHE II-Score	25
Abb. 18: Verlauf des APACHE II-Scores	26
Abb. 19: Goris-Score	27
Abb. 20 : Verlauf des Goris-Scores	28

8 Anhang

8.1 Lebenslauf

Persönliche Daten

Carsten Obermann
Niederfeldstr. 18d
33611 Bielefeld

0521 – 897 39 55
0170 – 20 45 876
obermac@web.de

geboren am 11.12.1973 in Bielefeld

verheiratet seit 09/2003 mit Verena Obermann, geb. Griese
eine Tochter Louisa Obermann
einen Sohn Jan-Luca Obermann

deutsche Staatsangehörigkeit

Schulbildung

08/80 – 06/84 Städtische Plaß-Grundschule, Bielefeld

08/84 – 06/93 Städt. Gymnasium am Waldhof (vormals Bavink-Gymnasium),
Bielefeld
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife (Notendurchschnitt 1,9)

Zivildienst

07/93 – 09/94 Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz Kreisverband Bielefeld,
Einsatz im Krankentransport und Rettungsdienst der Stadt Bielefeld

Hochschulausbildung

10/94 – 05/01 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster, Gesamtnote „sehr gut“ (1,49)

04/00 – 08/00 1. Terial des Praktischen Jahres, Chirurgische Klinik und Poliklinik,
Kantonsspital Winterthur, Schweiz

08/00 – 12/00 2. Terial des Praktischen Jahres, Klinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin, Städtische Kliniken Bielefeld gGmbH,
Klinikum Mitte

12/00 – 04/01 3. Tertial des Praktischen Jahres, II. Medizinische Klinik,
Städtische Kliniken Bielefeld gGmbH, Klinikum Mitte

Examina

06/96 Ärztliche Vorprüfung, Note „befriedigend“ (2,66)
08/97 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „gut“ (2,0)
04/00 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „gut“ (1,66)
05/01 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „sehr gut“ (1,0)

Dissertation

10/97 – 07/05 Einfluß der thorakalen Periduralanästhesie auf die Sekretion pro- und
antiinflammatorischer Zytokine bei aortokoronarer Bypassoperation
Note „cum laude“

Berufliche Tätigkeit

07/01 – 12/02 Arzt im Praktikum in der Klinik für Anästhesiologie und operative
Intensivmedizin der Städtischen Kliniken Bielefeld gGmbH, Klinikum
Mitte
seit 01/03 Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie und operative
Intensivmedizin der Städtischen Kliniken Bielefeld gGmbH, Klinikum
Mitte
seit 01/03 regelmäßige notärztliche Tätigkeit auf NEF/RTH

Praktische Tätigkeiten

10/94 – 06/01 Nebenamtliche und ehrenamtliche Tätigkeit als Rettungssanitäter der
Arbeitsgemeinschaft ASB-DRK-JUH Bielefeld im Rettungsdienst, in
Aus- und Fortbildung und der Öffentlichkeitsarbeit
10/96 – 02/98 Studentische Hilfskraft für den Kurs der Makroskopischen Anatomie im
Anatomischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Bielefeld, 30.07.2005

8.2 Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. E. Berendes möchte ich mich für die freundliche Vermittlung dieses Themas und die Unterstützung bei der Durchführung bedanken.

Meinen Mitdoktoranden Dr. med. Elke Wolferink, Dr. med. Anne-Verena Koschel und Dr. med. Michaela Schulte möchte ich für die erfolgreiche Zusammenarbeit bei der Datenerhebung danken.

Besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern Brigitte und Hans Obermann aussprechen, die mir erst die Aufnahme des Studiums und Durchführung dieser Doktorarbeit ermöglicht und mich fortlaufend unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt auch meiner Frau Verena Obermann, die mir zugleich eine Stütze und Antrieb bei der Fertigstellung gewesen ist.