

Induktion einer systemischen Entzündungsreaktion durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und das operativ-interventionelle Trauma - Untersuchungen an Patienten mit koronarer Bypass-Operation, Herz-Lungen-Maschinen-gestützter PTCA und PTCA

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Axel Knüpfer
geboren am 27.7.1969 in Wittenberg

Gutachter:

1. Prof. Dr. Werdan
2. Prof. Dr. Silber
3. Prof. Dr. Figulla (Jena)

verteidigt am 04.12.2001

Referat und bibliographische Beschreibung

Das Auftreten eines postinterventionellen systemischen Entzündungsreaktions-Syndroms (SIRS) ist eine der wesentlichen Letalitätsursachen nach koronarer Bypass-Operation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM-CABG), hervorgerufen vor allem durch das operative Trauma und den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Interleukin-6 (IL-6) dient als Indikator dieser Entzündungsreaktion. Während sich der Anteil des operativen Traumas an der Entzündungsreaktion im Rahmen der minimal invasiven Koronarchirurgie abschätzen lässt, existierte für die Betrachtung des Anteils der HLM noch kein Modell. Die Bestimmung der IL-6-Freisetzung bei der Herz-Lungen-Maschinen-gestützten perkutanen transluminalen Koronangiographie (HLM-PTCA) erlaubt erstmalig die Einschätzung des Anteils der HLM an der systemischen Entzündungsreaktion. Im Vergleich dazu wurden an HLM-CABG-Patienten der zusätzliche Einfluß des operativen Traumas und an PTCA-Patienten der Einfluß der PTCA auf das SIRS untersucht. Bei insgesamt 136 Patienten, die nach obligater, studienunabhängiger Herzkatheteruntersuchung einer der drei Gruppen zugeordnet wurden, erfolgte die Bestimmung der IL-6-Serumkonzentration mittels „Sandwich“-ELISA und die Erhebung des APACHE II Score mittels eines standardisierten Computerprogrammes. Alle drei Gruppen zeigten signifikant unterschiedliche IL-6-Verläufe nach Intervention. Dabei betrug der Anstieg der IL-6-Konzentration bei der HLM-PTCA weniger als die Hälfte des Anstieges der IL-6-Konzentration bei der HLM-CABG, bei der PTCA zeigten sich nur minimale Veränderungen. Die Korrelationen der maximalen IL-6-Konzentration zur HLM-Dauer waren bei der HLM-PTCA deutlicher als bei der HLM-CABG. Nicht nur die Zytokinspiegel, auch der APACHE II Score erlaubten eine Einschätzung der systemische Entzündungsreaktion. Patienten nach HLM-CABG hatten den höchsten APACHE II Score am Interventionstag, verursacht durch einen starken postoperativen Anstieg der Punktewerte. In der HLM-PTCA-Gruppe war der Score am Interventionstag bei geringem Anstieg durch die kardiale Grundkrankung gekennzeichnet. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß der Anteil des operativen Traumas an der systemischen Entzündungsreaktion den Anteil der HLM übertrifft. Der Verzicht auf den Einsatz der HLM wird das Auftreten des SIRS verringern können, allerdings um weniger als die Hälfte. Eine mindestens ebenso starke Reduktion des SIRS und damit eine Verminderung des perioperativen Risikos ist aufgrund der vorgestellten Daten von minimal invasiven Verfahren mit Verringerung des operativen Traumas zu erwarten.

Knüpfer, Axel: Induktion einer systemischen Entzündungsreaktion durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und das operativ-interventionelle Trauma - Untersuchungen an Patienten mit koronarer Bypass-OP, Herz-Lungen-Maschinen-gestützter PTCA und PTCA. Halle, Univ., Med. Fak., 63 Seiten, 1999

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Zielstellung	1
2. Material und Methoden	5
2.1. Patientenauswahl und Patientenkollektive	5
2.1.1. Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)	5
2.1.2. Herz-Lungen-Maschinen unterstützte PTCA (HLM-PTCA)	6
2.1.3. Koronare Bypass-Operation mit Einsatz der HLM (HLM-CABG)	6
2.2. Blutabnahme	7
2.3. Bestimmung der Interleukin-6 (IL-6)-Konzentration im Serum	7
2.4. Erhebung des APACHE II Score	10
2.5. Statistische Auswertung	12
3. Ergebnisse	13
3.1. Patientencharakterisierung	13
3.2. IL-6-Freisetzung bei Patienten mit HLM-CABG, HLM-PTCA und PTCA	15
3.2.1. Bestimmung der IL-6-Konzentration im Serum von Patienten mit HLM-CABG, HLM-PTCA und elektiver PTCA	15
3.2.2. Bestimmung der IL-6-Konzentration im Serum von Patienten mit PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris (PTCA bei AMI), PTCA bei kardiogenem Schock und elektiver PTCA	17
3.3. Verlauf des APACHE II Score bei Patienten mit HLM-CABG, HLM-PTCA und PTCA	20
3.3.1. APACHE II Score bei Patienten mit HLM-CABG, HLM-PTCA und elektiver PTCA	20
3.3.2. APACHE II Score bei Patienten mit PTCA bei AMI, PTCA bei kardiogenem Schock und elektiver PTCA	24
3.4. Korrelationen von IL-6-Serumkonzentration, APACHE II Score, Parametern der durchgeföhrten Intervention und Patientendaten	26
3.4.1. Korrelationen der IL-6-Serumkonzentration mit dem APACHE II Score	26
3.4.2. Korrelationen der IL-6-Serumkonzentration und des APACHE II Score mit Parametern der durchgeföhrten Intervention	30

3.4.3. Korrelationen der IL-6-Serumkonzentration und des APACHE II Score zu den erhobenen Patientendaten	34
4. Diskussion	37
4.1. Struktur, Expression, biologische Wirkungen von IL-6 und dessen Bedeutung bei Herzerkrankungen und koronarer Bypass-OP	37
4.2. Systemische Entzündungsreaktion nach Herzoperationen mit HLM – der Anteil von operativem Trauma und HLM	40
4.3. IL-6-Freisetzung nach PTCA bei koronarer Herzkrankheit in unterschiedlicher Ausprägung	44
4.4. APACHE II Score – Prognostische Aussagekraft bei systemischer Entzündungsreaktion bei Patienten mit HLM-CABG, HLM-PTCA und PTCA	46
4.5. Allgemeine Patientendaten als Prädiktoren des postoperativen Verlaufes im Vergleich zur IL-6-Konzentration und zum Apache II Score	49
5. Zusammenfassung	51
6. Literaturverzeichnis	54
7. Thesen	62

Abkürzungen

Ab	Antikörper (Antibody)
AMI	Akuter Myokardinfarkt
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
CABG	Koronare Bypass-Operation (Coronary Artery Bypass Grafting)
CCS	Von der „Canadian Cardiovascular Society“ entwickelte Klassifikation zur Einschätzung der Angina pectoris
CK	Kreatinininkinase
CK-MB	Kreatinininkinase vom Muskel-Hirn (Muscle-brain)-Typ
CRP	C-reaktives Protein
EF	Linksventrikuläre Auswurffraktion (Ejection fraction)
ELISA	Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay
Hk	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HLM-CABG	Koronare Bypass-Operation mit Einsatz der HLM
HLM-PTCA	Herz-Lungen-Maschinen-gestützte PTCA
IABP	Intrathorakale Ballonpumpe zur mechanischen Kreislaufunterstützung
IL-6	Interleukin-6, entsprechend auch andere Interleukine
Leuko	Leukozyten
MODS	Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom
MOF	Multi-Organ-Versagen
NYHA	Von der „New-York-Heart-Association“ entwickelte Klassifikation zur Einschätzung der Herzinsuffizienz
PTCA	Perkutane transluminale Ballondilatation der Koronargefäße (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)
SIRS	Systemisches Entzündungsreaktions-Syndrom (Systemic inflammatory response syndrome)
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
TNF-R p75	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor p75
TNF-R p55	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor p55

1. Einleitung und Zielstellung

In Deutschland werden jährlich etwa 90.000 Herzoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Die durchschnittliche Letalität wird mit zirka 3 % angegeben. Eine wesentliche Todesursache ist dabei nicht nur ein primäres Herzversagen, sondern auch das Multiorgan-Dysfunktion-Syndrom (MODS). Gründe für das erhöhte MODS-Risiko nach herzchirurgischen Eingriffen sind neben der bestehenden kardialen Vorschädigung mit erhöhter Inzidenz an Pneumonien und Sepsis vor allem ein akutes systemisches Entzündungsreaktions-Syndrom (SIRS). Dieses SIRS ist mit einer ungünstigen Prognose verbunden und kann bis zu Multior ganversagen und Tod führen (47, 66, 85). Es wird vermutlich vor allem durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und das operativ-interventionelle Trauma verursacht. Die verschiedenen möglichen Mechanismen, die für die Aktivierung dieser Entzündungsreaktion verantwortlich gemacht werden, sind in Tab. 1 dargestellt.

Als ein wesentlicher Indikator der systemischen Entzündungsreaktion dient Interleukin-6 (IL-6), das nach koronarer Bypass-Operation (8, 23, 82), bei Sepsis (10, 22, 26) und verschiedenen Herzerkrankungen (6, 44, 49, 55, 83) erhöht im Serum vorgefunden wird und Organ- und Herzschädigungen hervorrufen kann (15, 18, 19, 48).

Das Ausmaß der systemischen Entzündungsreaktion lässt sich einerseits durch die Höhe der Zytokinspiegel, andererseits durch die Erhebung des APACHE II einschätzen. Der APACHE II Score dient zur Erfassung des Schweregrades der Erkrankung sowohl in Hinblick auf die aktuelle Ausprägung als auch den Verlauf, indem er Abweichungen physiologischer Parameter mit um so mehr Punkten belegt, je stärker diese Abweichungen sind. Er beinhaltet drei Komponenten: einen aus 12 Parametern gewonnenen akuten physiologischen Score (APS), einen altersbezogenen Score und einen Score zur Beurteilung des chronischen Krankheitszustandes. Die Erhebung erfolgt in der Regel für den Zeitraum der letzten 24 Stunden unter Berücksichtigung der maximal aufgetretenen Abweichungen der einzelnen Parameter. Der APACHE II Score ist zur Prognoseabschätzung und Beurteilung des Therapieerfolges bei Patienten der Intensivstation und nach Herzoperationen validiert (52, 58). Es konnte durch unsere Arbeitsgruppe gezeigt werden, daß dieser Score parallel erhö-

benen hämodynamischen Parametern hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft überlegen war (63). Bei unkompliziertem postoperativen Verlauf (>95 % der Patienten, Letalität: <1 %) kommt es zu einem Anstieg des APACHE II Score auf weniger als 19 Punkte am ersten postoperativen Tag. Eine überschießende systemische Entzündungsreaktion (ca. 2-3 % der Patienten, Letalität: >60 %) ist dagegen durch hohe IL-6-Serumkonzentrationen, hohe TNF-Rezeptor-Serumkonzentrationen und vor allem durch einen APACHE II Score von mindestens 24 Punkten charakterisiert (60).

Tab. 1 Darstellung der vermuteten Mechanismen der Aktivierung der körpereigenen Entzündungskaskade

Mechanismen

- Komplementaktivierung: C5b9, C3a, C5a
- Induktion von Zytokinen und Zytokinantagonisten:
 - TNF- α und TNF-Rp55, TNF-Rp75
 - IL-1
 - IL-2 und IL-2-Rezeptor
 - IL-6: Akutphase-Entzündungsantwort
 - IL-8 aus Erythrozyten und Neutrophilen: chemotaktischer Faktor, vermittelt transendotheliale Passage von adhärenten Neutrophilen in das Interstitium
 - IL-10
- Splanchnikus-Minderperfusion mit Translokation von Endotoxin
- Induktion von Stickoxid
- Hochregulation von Adhäsionsmolekülen für die Leukozyten-Endothelzell-Thrombozyten-Interaktion: ICAM-1, P-Selectin, E-Selectin
- Komplement-vermittelte Aktivierung von neutrophilen Granulozyten
- Degranulierung von neutrophilen Granulozyten mit Freisetzung von Leukotrien B4, Elastase und Myeloperoxidase, Lactoferrin, reaktiven Sauerstoffverbindungen
- Aktivierung von Monozyten
- Aktivierung von eosinophilen Granulozyten

Myokardiale Entzündungsreaktion

- Sequestration von aktivierte neutrophilen Granulozyten
- Koronarsinusblut: Nachweis von chemotaktischen Faktoren, Leukotrien B4, Elastase, (höhere Konzentrationen als in systemischer Zirkulation), Lipidperoxidation
- Expression von mRNA für E-Selectin und ICAM-1

(modifiziert nach: Prondzinsky et al. 1997)

Neben anderen Ansätzen, wie dem Einsatz von Immunglobulinen und löslichen Zytokinrezeptoren (48, 60), konzentrieren sich die Bemühungen um die weitere Reduktion des Risikos einer postoperativen Entzündungsreaktion vor allem auf die Verkürzung der HLM-Dauer bzw. den Verzicht auf die HLM und die Minimierung des

operativen Traumas bei der minimal invasiven Koronarchirurgie. Auch durch die perkutane Ballondilatation der Koronargefäße (PTCA), die bei Hochrisikopatienten mit Unterstützung der HLM (HLM-PTCA) durchgeführt wird, eröffnen sich bei vertretbarem interventionellen Risiko neue Alternativen.

Um beurteilen zu können, welcher Ansatz deutlicher zur weiteren Risikoreduktion beitragen kann, ist es wichtig, den jeweiligen Anteil der systemischen Entzündungsreaktion zu kennen, der durch den Einsatz der HLM bzw. durch das operative Trauma verursacht wird. Dies ist im Rahmen der konventionellen koronaren Bypass-Operation mit Einsatz der HLM nicht möglich. Der Anteil des operativen Traumas an der systemischen Entzündungsreaktion kann bei der minimal invasiven Koronarchirurgie abgeschätzt werden. Bei einigen dieser Verfahren kommt, bedingt durch eine geänderte Operationstechnik, die HLM nicht zum Einsatz. Der Einfluß der HLM auf die Entwicklung einer systemischen Entzündungsreaktion entfällt somit. Für eine Einschätzung des durch die HLM bedingten Anteils an der systemischen Entzündungsreaktion existierte bisher noch kein Modell.

Die vorliegende Arbeit ist eine Fallbeobachtungsstudie mit 136 Patienten, welche einer der folgenden Gruppen zugeordnet wurden: HLM-PTCA, HLM-CABG oder PTCA. Es wurde erstmals versucht, den Anteil der HLM an der systemischen Entzündungsreaktion zu definieren. Ermöglicht wurde dies durch die Messung der Serumkonzentration des proinflammatorischen Zytokins IL-6 und durch die Erhebung des APACHE II Score bei der Herz-Lungen-Maschinen-gestützten PTCA (HLM-PTCA). Die HLM-PTCA ist ein Verfahren, welches gemäß den Richtlinien der „National registry for supported angioplasty“ (75) bei Patienten eingesetzt wird, bei denen aufgrund der Schwere der Erkrankung eine konventionelle PTCA oder eine koronare Bypass-Operation mit einem sehr stark erhöhten Interventionsrisiko einhergehen. Bei der HLM-PTCA erfolgt eine periinterventionelle Entlastung des Herzens durch Kreislaufunterstützung mittels HLM. Da das operative Trauma bei diesen Patienten entfällt, wird die Entwicklung einer systemischen Entzündungsreaktion entscheidend von der HLM bestimmt. Bei Patienten mit HLM-CABG wurde der Einfluß des zusätzlich zur HLM bestehenden operativen Traumas auf die Entwicklung einer systemischen Entzündungsreaktion untersucht. Anhand der Gruppe mit PTCA

wurde ermittelt, in welchem Maße die PTCA per se eine systemische Entzündungsreaktion verursachen könnte. Das ermöglicht zum einen den direkten Vergleich zwischen dem Auftreten des SIRS bei Einsatz der HLM mit und ohne zusätzlichem operativen Trauma. Zum anderen kann der Einfluß der PTCA an der Entwicklung der systemischen Entzündungsreaktion bei Patienten mit HLM-PTCA berücksichtigt werden. Damit läßt sich der Anteil der HLM an der Entwicklung der systemischen Entzündungsreaktion erstmals einschätzen.

Die wesentlichen Fragestellungen der Dissertation waren demzufolge:

1. Wie ist das Spektrum der IL-6-Freisetzung bei der HLM-PTCA?
2. Korrelieren die IL-6-Freisetzung und die HLM-Dauer bei HLM-CABG und HLM-PTCA? Sind die Korrelationen bei beiden Verfahren unterschiedlich ausgeprägt?
3. Welchen Anteil repräsentiert die durch die HLM hervorgerufene IL-6-Freisetzung an der gesamten IL-6-Freisetzung bei der koronaren Bypass-Operation?

2. Material und Methoden

2.1. Patientenauswahl und Patientenkollektive

Die Studie ist eine prospektive Fallbeobachtungsstudie mit 136 Patienten unter Einbeziehung studienunabhängig erhobener Patientendaten, der seriellen Erhebung des APACHE II Score und der IL-6-Serumkonzentrationen. Die Untersuchung erfolgte mit Zustimmung der Ethikkomission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg entsprechend den Vorgaben der Deklaration von Helsinki (87).

Die Patienten für diese Arbeit wurden konsekutiv in der Zeit zwischen Oktober 1996 und März 1998 im Rahmen des regulären Klinikbetriebes ausgewählt. Alle Patienten wurden aufgrund einer koronaren Herzkrankheit primär in das Universitätsklinikum Kröllwitz eingewiesen oder von anderen Kliniken zur weiteren Diagnostik und Therapie verlegt. Nach studienunabhängiger invasiver Herzkatheterdiagnostik (Koronarangiographie, Ventrikulographie) erfolgte die Einteilung in eine der unten genannten drei Gruppen. Die Indikationsstellung zu HLM-CABG und HLM-PTCA wurde in Abstimmung mit der Klinik für Herz- und Thorax-Chirurgie im Rahmen eines gemeinsamen Konsils getroffen.

Bei allen Patienten wurden einheitlich die folgenden Patientendaten erhoben: Alter; linksventrikuläre Auswurffraktion (EF); Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA) und der Angina pectoris (CCS); Leukozyten und Hämatokrit vor der Intervention; bei HLM-PTCA und HLM-CABG zusätzlich noch Kreatininkinase (CK), CK vom „Muscle-Brain“-Typ (CK-MB) nach der Intervention und C-reaktives Protein (CRP) vor der Intervention. Im folgenden werden die einzelnen Patientengruppen charakterisiert.

2.1.1. Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)

Diese Gruppe umfaßte Patienten, welche einer elektiven PTCA bzw. einer Notfall-PTCA zugeführt wurden. Es erfolgte eine Unterteilung in drei Subgruppen: 1. Elektive PTCA; 2. Notfall-PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris; 3.

Patienten mit PTCA bei bestehender kardiogener Schocksymptomatik. In der Subgruppe Elektive PTCA wurden 70 Patienten (53 männl./17 weibl.), in der Subgruppe PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris 10 Patienten (9 männl./1 weibl.) und in der Subgruppe PTCA bei kardiogenem Schock 7 Patienten (2 männl./5 weibl.) erfaßt.

2.1.2. Herz-Lungen-Maschinen-unterstützte PTCA (HLM-PTCA)

In diese Gruppe wurden 8 Patienten (7 männl./1 weibl.) eingeschlossen, bei denen entsprechend den Kriterien der „National registry for supported angioplasty“ (75) eine PTCA mit Unterstützung der HLM durchgeführt wurde. Es handelt sich dabei um Patienten mit stark herabgesetzter linksventrikulärer Funktion, mit einer Auswurffraktion unter 35 %, mit „letztem offenen“ Koronargefäß, mit Versorgung von mehr als 50% des (verbliebenen) vitalen Myokards durch das Zielgefäß oder ungeschützter Hauptstammstenose. Bei diesen Patienten wurde eine standardisierte Intubationsnarkose durchgeführt unter Verwendung von Midazolam, Pancuronium und Fentanyl zur Induktion der Narkose. Im weiteren Verlauf wurde die Anaesthesie mit Isofluran geführt. Der Anschluß der HLM erfolgte chirurgisch via linker A. und V. femoralis mit einem arteriellen 16F-Katheter und einem venösen 18F-Katheter. Die HLM-Unterstützung wurde in Normothermie unter Verwendung einer Standard-HLM mit Membranoxygenator, Rollerpumpe und kolloidalem Priming durchgeführt. Die HLM-Unterstützung betrug 40-50% mit einem Durchfluß von 1,9-4,7 l/min unter Erhaltung eines Perfusionsdruckes von 50-70 mmHg. Die PTCA erfolgte standardisiert über die rechte A. femoralis mittels eines 7F-Führungskatheters, eines 0,014“-Führungsdrähtes und Angioplastie-Ballonkathetern von 2,5 bis 3,5 mm Durchmesser. Nach Intervention wurden die Patienten für 1-5 Tage auf die Intensivstation verlegt.

2.1.3. Koronare Bypass-Operation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM-CABG)

Diese Gruppe umfaßte 41 Patienten (36 männl./5 weibl.), bei denen unter Standard-Bedingungen eine koronare Bypass-Operation mit HLM in Normothermie durchgeführt wurde.

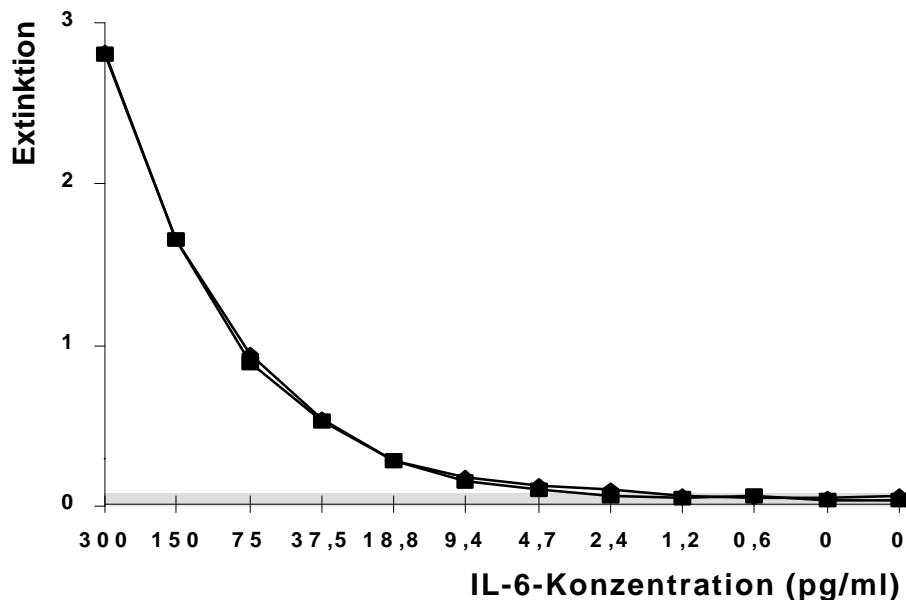
2.2. Blutabnahme

Die Blutabnahme zur Bestimmung der IL-6-Serumkonzentration erfolgte zu den im folgenden beschriebenen Zeiten: PTCA: Abnahme über die arterielle Schleuse. Probe 1 nach Einbringen der Schleuse; Probe 2 nach erfolgter Intervention. HLM-PTCA: Abnahme über die venöse Schleuse. Probe 1 nach Einbringen der Schleuse; Probe 2 bei Beginn der Kreislaufunterstützung durch die HLM (Zeitpunkt 0 min); Probe 3 nach 10 min; Probe 4 nach 30 min; Probe 5 nach 60 min; Probe 6 nach 120 min. HLM-CABG: Abnahme über die arterielle Schleuse. Probe 1 nach Legen des Zuganges; Probe 2 vor Öffnen der Aortenklemme; Probe 3 10 min nach Öffnen der Aortenklemme. Die Probenentnahme ab 3 h nach HLM-Beginn bzw. nach Beginn der Intervention bis zum 5. postinterventionellen Tag erfolgte über einen venösen Zugang bei allen Gruppen einheitlich, ab erstem postinterventionellen Tag jeweils zwischen 8 und 10 Uhr. Die Blutentnahme wurde mit 9ml-Serum-Monovetten durchgeführt. Nach erfolgter Abnahme wurden die Proben kurzzeitig bei ca. +5 °C im Kühlenschrank gelagert. Anschließend wurden die Proben 10 min bei ca. 4000 U/min zentrifugiert und das Serum bei –80 °C bis zur endgültigen Bestimmung gelagert.

2.3. Bestimmung der Interleukin-6-Konzentration im Serum

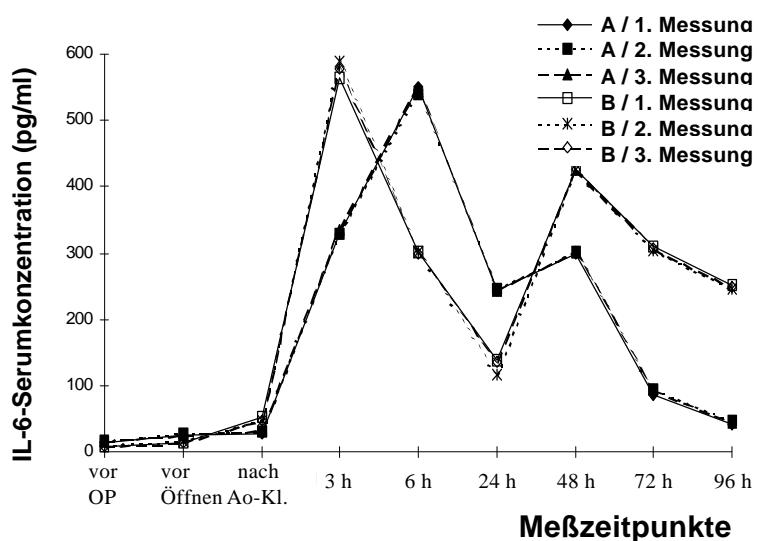
Nach dem Auftauen wurden die Proben aliquotiert und die nicht benötigten Aliquots sofort wieder bei –80 °C tiefgefroren. Die IL-6-Messung erfolgte mittels „Sandwich“-Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) mit dem „OPTEIA HUMAN“ IL-6 Set Testkit (PharMingen) entsprechend den vorgegebenen Empfehlungen des Herstellers. Die Standardkurve wurde unter Verwendung von rekombinantem IL-6 in gepooltem Serum gesunder Probanden angefertigt. Vor Beginn der Bestimmungen erfolgte eine Validierung des Testsets für unser Labor. Die untere Nachweisgrenze des Testes lag bei 8 pg/ml (Abb. 1). Bei mehrfacher Bestimmung variierten die Meßwerte der selben Probe innerhalb einer Multititerplatte um weniger als 10 % (Innertest-Variabilität) und unter Verwendung verschiedener Multititerplatten um weniger als 15 % (Interassay-Variabilität) (Abb. 2).

Abb. 1 Extinktion bei verschiedenen IL-6-Serumkonzentrationen bei zweifacher Bestimmung



Ab einer Konzentration von 4,7 pg/ml kommt es bei geringeren Konzentrationen zu einer Abflachung der Kurve. Eine genaue Messung ist in diesem Bereich nicht mehr möglich, da sich die entsprechenden Extinktionen der einzelnen Konzentrationen nicht mehr diskriminieren lassen.

Abb. 2 Bestimmung der Inner- und Interassay-Variabilität bei mehrmaliger IL-6-Bestimmung zweier Proben



Die Proben von zwei Patienten (Probe A und B) nach koronarer Bypass-Operation wurden an verschiedenen Tagen im selben ELISA-System gemessen. Es konnte eine gute Übereinstimmung der Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten beobachtet werden.

- Meßzeitpunkte bezogen auf den HLM-Beginn.
- Vor/nach Öffnen Ao-kl. – Unmittelbar vor und 10 min nach Öffnen der Aortenklemme.

Die Messung der Proben erfolgte als Dreifachbestimmung mit 100 µl je Loch der Multi-Titer-Platte (Greiner Multisorb). Die Durchführung und die verwendeten Lösungen sind in Tab. 2 dargestellt. Die Standardreihe mit verschiedenen genau definierten IL-6-Konzentrationen wurde auf jeder Platte mitgeführt. Anschließend wurden die ELISA-Platten im ELISA-Reader gemessen. Die Meßdaten wurden in einem doppelt logarithmischen Diagramm gegen die eingesetzte IL-6-Konzentration aufgetragen. Mit Hilfe dieser Standardreihe ließ sich dann aus den gemessenen Extinktionen die Konzentration der Proben ermitteln. Die Berechnung erfolgte standardisiert mittels eines rechnergestützten EDV-Programmes (DeltaSOFT, Bio Metallica Inc., Princeton, USA).

Tab. 2 ELISA-Testablauf und verwendete Puffer bei der Bestimmung der IL-6-Serumkonzentration

Elisa-Testablauf	Verwendete Puffer
1. „Capture“- Antikörper (100 µl/Öffnung)	<u>1. „Coating“-Puffer</u> 0,84 g NaHCO ₃ u. 0,356 g Na ₂ CO ₃ auf 100 ml destilliertes Wasser
2. Über Nacht bei Raumtemperatur (RT) inkubieren	
3. Waschen	<u>2. Waschpuffer</u> 80,0 g NaCl; 11,6 g Na ₂ HPO ₄ ; 2,0 g KH ₂ PO ₄ ; 2,0 g KCl auf 1000 ml destilliertes Wasser
4. Blocken mit „Assay Diluent“ (200 µl/Öffnung)	Zugabe von 500 µl Tween 0,05%
5. 1 h bei RT inkubieren	
6. 4 x Waschen	<u>3. Substratlösung</u> 1:1 Mischung von Substanz A und Substanz B (Lösungen werden gebrauchsfertig angeboten)
7. Standardlösung u. Proben (100 µl/Öffnung)	
8. 2 h bei RT inkubieren	<u>4. Stoplösung</u> 5,3 ml konzentrierte H ₂ SO ₄ (1l = 1,84 kg) auf 94,7 ml destilliertes Wasser
9. 5 x Waschen	<u>5. „Working Detector“</u> 5.1. Herstellung der Lösung mit den Detektions-Antikörpern (44 µl Detektion-Antikörper auf 11 ml „Assay Diluent“)
10. Detektionslösung (100 µl/Öffnung) (=Detektions-Antikörper + Enzyme)	5.2. Herstellung der Detektionslösung (44 µl „Enzyme Reagent“ auf 11 ml Detektions-Antikörper-Lösung)
11. 1 h bei RT inkubieren	
12. 5 x Waschen	<u>6. „Assay Diluent“</u> Lösung wird gebrauchsfertig angeboten
13. Substratlösung (100 µl/Öffnung)	
14. 30 min bei RT im Dunklen inkubieren	
15. Stoplösung (50µl/Öffnung)	
16. Innerhalb von 30 min ablesen	

2.4. Erhebung des APACHE II-Score

Bei den Patienten aller Gruppen wurde der APACHE II-Score gemäß gültiger Kriterien mit einem Computerprogramm in standardisierter Form erhoben (37, 58, 59). Der APACHE II-Score ist ein weit verbreitetes und akzeptiertes Klassifikationssystem zur quantitativen Beurteilung des Zustandes und der Prognose von Intensivpatienten. Er beinhaltet drei Komponenten: einen aus 12 Parametern gewonnenen akuten physiologischen Score (APS), einen altersbezogenen Score und einen Score zur Beurteilung des chronischen Krankheitszustandes. Es werden die im Erhebungszeitraum jeweils ausgeprägtesten Abweichungen berücksichtigt und mit einem Punktwert belegt, welcher sich mit zunehmender Abweichung von den Normwerten erhöht. Alle ermittelten Punktwerte für die einzelnen Komponenten werden dann zusammengefaßt und bilden den APACHE II Score. Je höher der APACHE II Score ausfällt, um so ausgeprägter ist der Schweregrad der Erkrankung und um so ungünstiger die Prognose. Das Prinzip der Punkteerhebung ist in Tab. 3 dargestellt. Tab. 4 zeigt einen Computerausdruck bei Berechnung des APACHE II Score mit dem von unserer Arbeitsgruppe erstellten Computerprogramm (59).

Tab. 3 Prinzip der APACHE II Score-Berechnung

4	0	4
ANOMAL NIEDRIG	NORM- BEREICH	ANOMAL HOCH
< 29.9 °C	KÖRPERTEMPERATUR	≥ 41°C
≤ 49 mm Hg	MITTLERER BLUTDRUCK	≥ 160 mm Hg
≤ 39 / min	HERZFREQUENZ	≥ 180 / min
≤ 5 / min	ATEMFREQUENZ	≥ 50 / min
< 55 mm Hg	paO ₂	
≥ 500 mm Hg	A-aDO ₂	
< 7.15	pH arteriell	≥ 7.70
≤ 110 mMol/L	SERUM-NATRIUM	≥ 180 mMol/L
< 2.5 mMol/L	SERUM-KALIUM	≥ 7.0 mMol/L
< 0.6 mg / 100 ml	SERUM-KREATININ	≥ 3.5 mg / 100 ml
(2 Punkte)		
< 20 %	HÄMATOKRIT	≥ 60 %
< 1.0 G/L	LEUKOZYTEN	≥ 40 G/L
	GLASGOW COMA SCALE	

Höhere Abweichungen vom Normbereich werden mit entsprechend höheren Punktwerten belegt. Zusätzlich zu den aufgeführten Parametern werden berücksichtigt: Alter (max. 6 Punkte) und Vorerkrankungen (max. 5 Punkte). paO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, AaDO₂ = alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz. (Aus: Müller-Werdan et al. 1998)

Tab. 4 Beispiel eines Computerausdrucks nach Berechnung des APACHE II Score mit einem Computerprogramm unserer Arbeitsgruppe

BASISDIAGNOSTIK (APACHE II Score / Sepsiskriterien)

Datum: 27.01.97 Pat-Nr.: 20001 Name: i.w.

Score-Einzelpunkte	
Alter: 71 Jahre	5
Vorerkrankung = 2	
Zustand n. OP = 1 / OP: elektiv/Notfall = 1	0
Akutnierenversagen = 2	
Temperatur = 35.4 (Grd C)	1
Mittl. Blutdruck = 143 (mm Hg)	
(systolisch: 210, diastolisch: 110)	3
Herzfrequ. = 100 (/min)	0
Atemfrequ. = 10 (/min)	1
Arter. PO ₂ = 231 (mm Hg)	0
FiO ₂ = .7	
PCO ₂ = 36.2 (mm Hg)	
AADO ₂ = 195 (mm Hg)	
Arter. pH = 7.556	1
Natrium = 144 (mmol/l)	0
Kalium = 3.6 (mmol/l)	0
Kreatinin = .88 (mg/dl)	0
Haematokr. = 37 (%)	0
Leukozyten = 10.9 (G/1)	0
Augenbeweg. = 3	1
Verbalantw. = 1	4
Motor. Antw. = 4	2
GCS = 8	
Sedierung = 1	

Daten ueberprueft:

(Datum, Unterschrift)

Score-Punkte durch Programm ermittelt
(Comput. Biol. Med., 1991, Vol. 21, pp. 143-159):

APACHE II Score = 18

Unter den eingegebenen Werten weist das Computerprogramm dem jeweiligen Wert mit der höchsten Abweichung den definierten Punktewert zu und berechnet daraus den APACHE II Score (Pilz et al. 1991).

In den Tab. 3 und 4 lassen sich die Parameter erkennen, welche in die Berechnung des APACHE II Score einfließen. Dabei wird bei dem Computerprogramm jeweils der minimal und maximal erreichte Wert eingegeben, zur Berechnung von arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) und alveolo-arterieller Sauerstoffdruckdifferenz (A-aDO₂) erfolgt die Eingabe von maximalem und minimalem arteriellem Sauerstoff (pO₂) und Kohlendioxiddruck (pCO₂). Für das Alter der Patienten werden bis zu 6 Punkte, für Vorerkrankungen bis zu 5 Punkte angerechnet. Für die Punkteerhebung wurden als Vorerkrankungen gewertet: Hepatisch: Leberzirrhose, Oesophagusvarizenblutung, Leberversagen. Kardiovaskulär: Ruhebeschwerden bei Herzinfarkt.

suffizienz, Angina pectoris oder arterieller Verschlußkrankheit (AVK). Respiratorisch: Chronische restriktive, obstruktive oder vaskuläre Lungenerkrankung mit schwerer Leistungsminderung. Renal: Dialysepflichtigkeit; Immunsuppression bei fortgeschrittener maligner Grunderkrankung oder als Therapiefolge. Ein akutes Nierenversagen wurde als akute Oligurie (Urinvolumen <400 ml/ 24 h) und/oder Kreatinin-Anstieg um ≥ 1 mg/dl/24 h definiert (59). Die „Glasgow-Coma-Scale“ (GCS) ist ein Score-System zur Beurteilung des Bewußtseinsgrades der Patienten, wobei Augenbewegung, verbale und motorische Reaktion berücksichtigt werden. Es werden in der Regel die schlechtesten Werte innerhalb des Beobachtungszeitraumes angegeben. Bei sedierten Patienten dagegen erfolgte die Berechnung anhand der besten Werte während der Sedierung. Bei Intubation wurde die verbale Antwort mit einem Punktewert von 1 definiert.

Die Erhebung des APACHE II Score erfolgte jeweils um 10 Uhr für die vergangenen 24 h (Ausnahme Operationstag: 4 h nach OP bis 10 Uhr am nächsten Morgen) und wurde zu folgenden Zeiten vorgenommen: Tag -1 : am Tag der Intervention; Tag nach 0P : am Tag 1 nach Intervention; Tag +1 : Tag 2 nach Intervention; Tag +2 : Tag 3 nach Intervention; Tag +3 : Tag 4 nach Intervention; Tag +4 : Tag 5 nach Intervention.

2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Medizinische Informatik (Direktor Prof. Dr. Haerting) unter Einsatz des SPSS als etabliertem kommerziellen Statistik-Programm, mit welchem die folgenden Tests durchgeführt wurden: Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung bei den Patientendaten, den IL-6-Konzentrationen und dem APACHE II Score; Konfidenzintervall für den APACHE II Score bei der HLM-CABG; Korrelation nach Pearson bei allen aufgezeigten Korrelationen; Varianzanalyse mit wiederholter Messung für den Vergleich des Verlaufes der IL-6-Freisetzung und des APACHE II Score bei den einzelnen Gruppen.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakterisierung

Das prospektiv untersuchte Studienkollektiv setzte sich aus drei Patientengruppen zusammen (Tab. 5). 41 Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden einer elektiven aortokoronaren Bypass-Operation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) in Normothermie (HLM-CABG), 87 Patienten mit koronarer Herzkrankheit einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) zugeführt. Bei 70 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit erfolgte eine elektive PTCA, bei 17 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) bzw. instabiler Angina pectoris eine Notfall-PTCA. Von diesen Infarktpatienten hatten sieben einen kardiogenen Schock (PTCA bei kardiogenem Schock), während 10 Infarktpatienten ohne Zeichen des kardiogenen Schockes waren (PTCA bei AMI). Bei 8 Patienten mit höhergradiger koronarer Herzkrankheit wurde - entsprechend den Empfehlungen der „National registry for supported angioplasty“ (75) - eine PTCA mit Unterstützung der Herz-Lungen-Maschine (HLM-PTCA) durchgeführt. Kennzeichnend für diese Patienten ist eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion bzw. die besonders kritische Lokalisation der zu dehnenden Koronarstenose. Bei einigen dieser Patienten wurde das Operationsrisiko einer indizierten zweiten koronaren Bypassoperation vom Kardiochirurgen als zu hoch angesehen. Bei den restlichen Patienten war das Interventionsrisiko einer konventionellen, „ungeschützten“ PTCA zu hoch.

Die einzelnen Gruppen waren bezüglich des Alters weitgehend homogen. Während bei der Patientengruppe mit elektiver PTCA knapp die Hälfte der Patienten eine koronare Zweigefäßerkrankung aufwies, überwogen in den anderen Patientengruppen deutlich Patienten mit einer Dreigefäßerkrankung - insbesondere bei Patienten, welche einer HLM-PTCA oder einer Notfall-PTCA zugeführt wurden.

Tab. 5 Allgemeine Daten der untersuchten Patientengruppen

	HLM-CABG	HLM-PTCA	PTCA		
			Elektive PTCA	PTCA bei AMI bzw. instabiler Angina pect.	PTCA bei kardiogenem Schock
Patientenzahl	41	8	70	10	7
Alter (Jahre)	63,7 (40-77)	58,0 (44-65)	58,8 (39-76)	62,6 (43-71)	68,9 (59-77)
Geschlecht m/w	36/5	7/1	53/17	9/1	2/5
Betroffene Koronaren (3/2/1- Gefäß-Erkrankung)	27/13/1	6/2/0	27/29/14	6/2/2	6/0/1
LV-EF (%)	57 (16-85)	44 (27-65)	63 (37-84)	50 (32-77)	42 (21-72)
NYHA-Grad	2,3 (1-4)	2,6 (1-3)	2,2 (1-4)	2,0 (1-3)	3,0 (2-4)
CCS-Grad	2,51 (1-4)	2,87 (1-4)	1,87 (1-3)	2,4 (1-4)	3,0 (2-4)
Vorheriger AMI	33	6	64	4	7
Vorherige PTCA	3	2(1) ^a	28	3 ^b	1
Vorherige CABG	0	5(1) ^a	1	1	1
Hämatokrit vor Intervention (%)	39,8 (28-49)	39,7 (35-44)	40,1 (37-47)	39,7 (32-44)	40,6 (30-46)
Leukozyten vor Intervention (Gpt/l)	6,8 (4,2-11,3)	5,4 (3,8-8,3)	6,6 (4,2-10,4)	11,2 (5,6-31,4)	12,7 (7,4-20,7)
CRP vor Intervention (mg/l)	5,04 (0-16,6)	5,78 (0-17,8) n=6	-	-	-
CK max. nach Intervention (μmol/lxs)	14,6 (1,8-71,4)	6,16 (1,4-16,9)	-	-	-
CK-MB max. nach Intervention (μmol/lxs)	0,79 (0,1-4,5)	0,34 (0,1-0,7)	-	-	-
HLM-Dauer (min)	108,0 (55-309)	87,0 (51-150)	-	-	-
Aortenabklemmdauer (min)	56,3 (25-204)	-	-	-	-
Operationsdauer (min)	199,4 (135-508)	-	-	-	-
HLM-Fluß mean (l/min)	4,60 (3,86-5,33)	2,35 (1,90-2,60)	-	-	-
HLM-Fluß max. (l/min)	5,56 (4,70-6,00)	3,46 (2,80-4,70)	-	-	-
Anzahl der Bypässe/ dilatierte Gefäße pro Patient	2,66 (1-4)	1,37 (1-3)	1,04 (1-2)	1,0	1,0
Stenose vor/nach PTCA	-	81% → 17%	84% → 24%	93% → 30%	89% → 24%
PTCA nicht möglich	-	0/8	5/70	2/10	1/8
Anzahl der Stents	-	8	11	-	3
IABP	1	1	-	-	3
KH-Letalität	0/41	1/8	0/70	0/10	6/7

- Angabe in Mittelwerten und dem höchsten und niedrigsten Wert in Klammern.

a Ein Patient mit vorheriger PTCA u. CABG.

b Bei einem Patienten erfolgte eine PTCA an zwei Koronararterien.

Bei Patienten mit kardiogenem Schock fiel im Gegensatz zu allen anderen Gruppen das Überwiegen weiblicher Patienten auf. Diese Patientengruppe hatte, gefolgt von den Patienten mit einer HLM-PTCA, die von allen Gruppen schlechtesten Ausgangswerte. Dies zeigte sich vor allem an der stark eingeschränkten linksventrikulären Auswurffraktion, dem höheren NYHA- und CCS-Grad und dem hohen Anteil vorheriger kardialer Ereignisse. Sowohl die HLM-Dauer, als auch der HLM-Fluß waren bei Patienten mit HLM-CABG höher als bei Patienten mit HLM-PTCA, ebenso der Anstieg der Kreatininkinase (CK) und der Kreatininkinase vom „Muscle-Brain“-Typ (CK-MB). Die geringsten Abweichungen von den Normwerten zeigten Patienten mit elektiver PTCA und PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris.

Die meisten Koronararterien pro Patient konnten bei der koronaren Bypass-Operation versorgt werden. Die durchschnittliche Zahl der gedehnten Koronararterien lag in der Patientengruppe mit HLM-PTCA höher als in den anderen PTCA-Patientengruppen ohne Einsatz der HLM. Jeder Patient in der Gruppe mit HLM-PTCA wurde mit einem Stent versorgt.

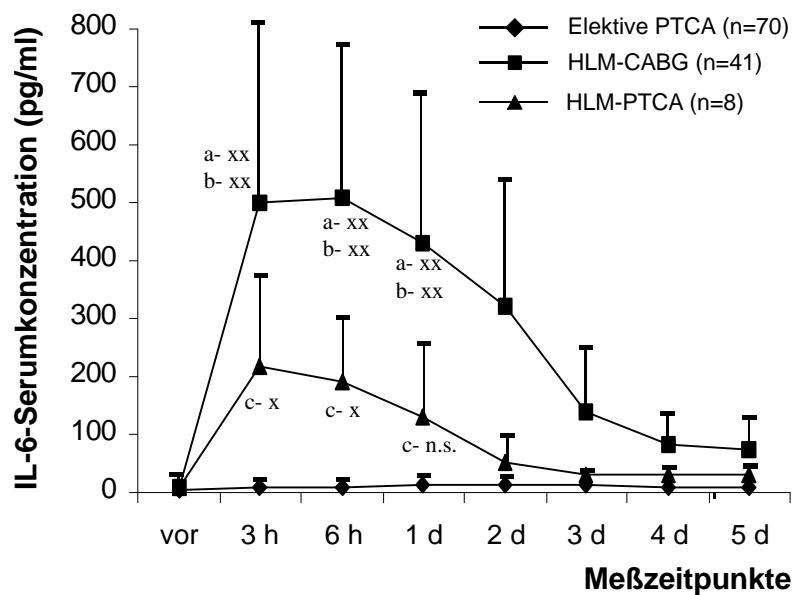
3.2. Interleukin-6-Freisetzung bei Patienten mit HLM-CABG, HLM-PTCA und PTCA

3.2.1. Bestimmung der Interleukin-6-Konzentration im Serum von Patienten mit HLM-CABG, HLM-PTCA und elektiver PTCA

Zu Einschätzung der Aktivierung einer systemischen Entzündungsreaktion nach erfolgter Intervention wurde in den einzelnen Patientengruppen die Konzentration des proinflammatorischen Zytokins IL-6 bestimmt (Abb. 3 und Tab. 6). Die einzelnen Patientengruppen wiesen nach der Intervention signifikant verschiedene Verläufe der IL-6-Freisetzung ($p<0,05$) auf. Vor der Intervention bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die maximalen IL-6-Serumkonzentrationen wurden in allen Gruppen zwischen 3h und 24h nach erfolgter Intervention erreicht. Dabei waren die IL-6-Konzentrationen bei den HLM-CABG-

Patienten mit einem maximalen postinterventionellen Anstieg auf im Mittel 508,5 pg/ml mehr als doppelt so hoch wie bei den HLM-PTCA-Patienten mit einem Maximum von im Mittel 218 pg/ml. Weiterhin blieben die IL-6-Konzentrationen in der HLM-CABG länger und deutlicher erhöht als in der HLM-PTCA-Gruppe. Die durchschnittliche IL-6-Konzentration je Stunde im gesamten Meßzeitraum war in der HLM-CABG-Gruppe mit 248,38 pg/ml mehr als doppelt so hoch wie in der HLM-PTCA-Gruppe mit 70,60 pg/ml. Bei den Patienten mit elektiver PTCA war nur eine minimale postinterventionelle Änderung der IL-6-Serumkonzentration zu verzeichnen. Die IL-6-Serumkonzentrationen bei der HLM-CABG waren 3h bis 24h nach Intervention signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen. Die IL-6-Konzentration 10 min nach Öffnen der Aortenklemme lag signifikant über der IL-6-Konzentration vor Öffnen der Aortenklemme. Die IL-6-Serumkonzentrationen bei der HLM-PTCA lagen 3 h und 6 h, nicht jedoch 24 h nach Beginn der HLM-Unterstützung signifikant über denen der elektiven PTCA.

Abb. 3 Verlauf der Interleukin-6-Freisetzung bei Patienten mit HLM-CABG (n=41), HLM-PTCA (n=8) und elektiver PTCA (n=70)



- Angabe in Mittelwerten \pm SD.
- Zeitangaben bezogen auf HLM-Beginn bzw. Beginn der Intervention.
- Signifikanzen: x = $p < 0,05$; xx = $p < 0,001$; n.s. = nicht signifikant.
- a - HLM-CABG vs. HLM-PTCA; b - HLM-CABG vs. PTCA; c - HLM-PTCA vs. PTCA.

Tab. 6 Zeitlicher Verlauf der Interleukin-6-Serumkonzentrationen bei Patienten mit HLM-CABG (n=41), HLM-PTCA (n=8) und elektiver PTCA (n=70)

Zeitpunkt der IL-6-Probenabnahme ^a	HLM-PTCA	HLM-CABG	Elektive PTCA
Vor Intervention	8,2 \pm 12,7	8,4 \pm 10,7	5,7 \pm 7,6
Direkt nach Intervention	-	-	6,21 \pm 8,15
Vor Öffnen der Aortenklemme	-	74,13 \pm 77,65	-
10 min nach Öffnen der Aortenklemme	-	136,80 \pm 61,00	-
30 Minuten	15,4 \pm 15,0	-	-
60 Minuten	65,00 \pm 61,0	-	-
90 Minuten	163,8 \pm 109,3	-	-
3 Stunden	218,1 \pm 158,7	501,1 \pm 305,0	9,5 \pm 17,3
6 Stunden	192,5 \pm 112,0	508,5 \pm 264,5	10,8 \pm 14,0
1 Tag	128,6 \pm 137,7	428,6 \pm 269,2	14,3 \pm 18,2
2 Tage	53,2 \pm 51,7	319,9 \pm 217,1	13,7 \pm 14,1
3 Tage	29,0 \pm 10,8	140,5 \pm 113,0	11,4 \pm 11,3
4 Tage	30,8 \pm 15,9	83,7 \pm 58,1	10,3 \pm 10,4
5 Tage	31,0 \pm 18,4	74,3 \pm 62,5	8,1 \pm 8,1
Maximale IL-6-Serumkonzentration	275,5 \pm 180,2	655,4 \pm 288,8	22,4 \pm 13,5

- Angaben in pg/ml, Mittelwert \pm SD.

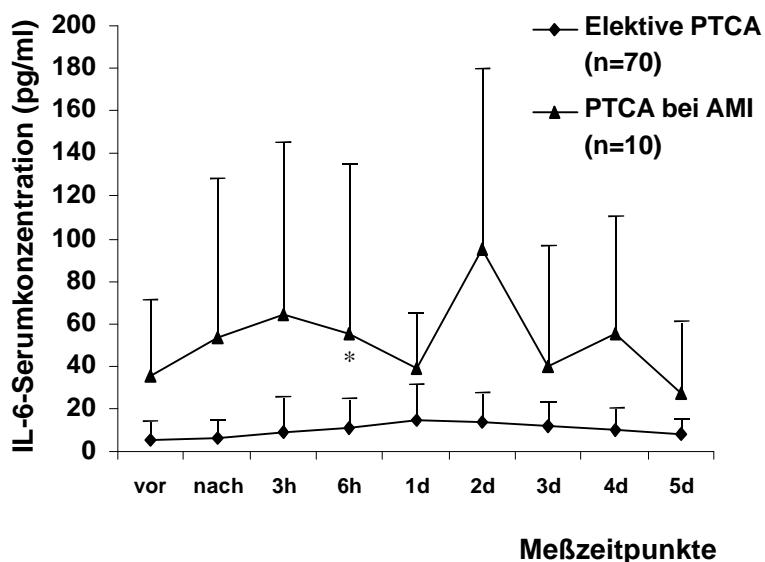
a Meßzeitpunkte bezogen auf den HLM-Beginn bzw. den Beginn der Intervention bei elektiver PTCA.

3.2.2. Bestimmung der IL-6-Konzentration im Serum von Patienten mit PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris, PTCA bei kardiogenem Schock und elektiver PTCA

Bei Patienten mit PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris, kardiogenem Schock und elektiver PTCA unterschieden sich die IL-6-Verläufe in Abhängigkeit von der Ausprägung der koronaren Herzkrankheit (Abb 4, 5; Tab. 7). Die Gruppe mit kardiogenem Schock ist wegen der deutlich höheren IL-6-Konzentrationen einzeln abgebildet. Im gesamten Meßzeitraum lag die IL-6-Konzentration der Patienten mit kardiogenem Schock deutlich und signifikant ($p=<0,001$) höher als in den anderen beiden PTCA-Gruppen. Postinterventionell kam es zu einem starken Anstieg der IL-6-Konzentration auf einen Mittelwert von 1865 pg/ml. Die Gruppe mit akutem Myokardinfarkt zeigte einen moderaten postinterventionellen Anstieg der IL-6-Konzentration mit einem Maximum am 2. postinterventionellen Tag, bei der elektiven PTCA zeigte sich kein signifikanter Anstieg der IL-6-Serumkonzentration. Die IL-6-Konzentrationen von Patienten mit PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris waren höher als bei

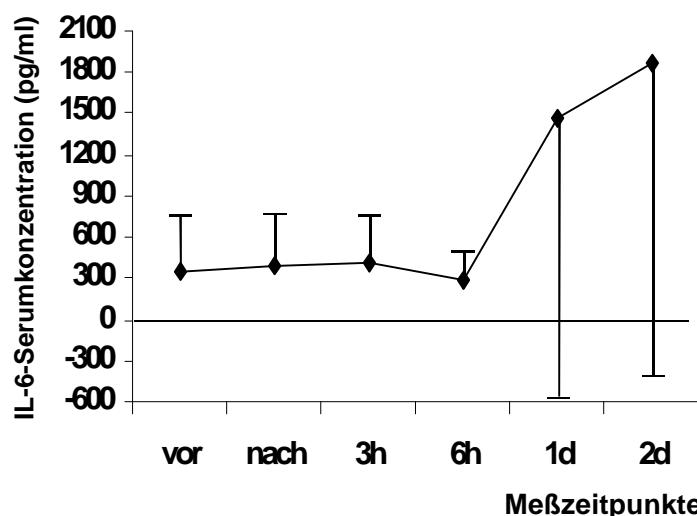
Patienten mit elektiver PTCA. Ein signifikanter Unterschied zwischen der IL-6-Konzentration beider Gruppen bestand 6 h nach Intervention.

Abb. 4 Interleukin-6-Verlauf bei Patienten mit elektiver PTCA (n=70) und PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris (n=10)



- Angabe in Mittelwerten \pm SD.
- Zeitangaben bezogen auf den Beginn der Intervention.
- Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p<0,05$) wurden mit * markiert.

Abb. 5 Interleukin-6-Verlauf bei Patienten mit PTCA bei kardiogenem Schock (n=7)



Die Interleukin-Konzentration in der Gruppe mit kardiogenem Schock war zu allen Meßzeitpunkten signifikant ($p<0,001$) höher als in den anderen beiden PTCA-Gruppen.

- Angabe in Mittelwerten \pm SD.
- Zeitangaben bezogen auf den Beginn der Intervention.

Tab. 7 Interleukin-6-Verlauf in verschiedenen PTCA-Patientengruppen

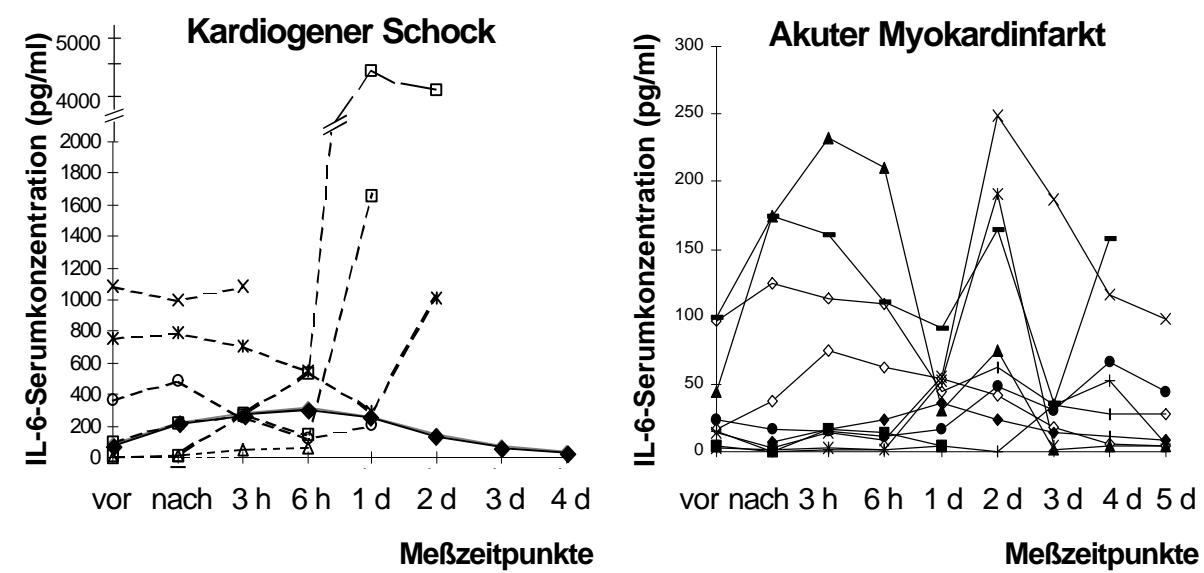
IL-6-Konzentration	PTCA bei AMI	PTCA bei kardiogenem Schock	elektive PTCA
Vor Intervention	35,1 \pm 37,9	343,2 \pm 422,2	5,6 \pm 7,6
Nach Intervention	53,8 \pm 73,6	391,1 \pm 383,6	6,2 \pm 8,1
3 Stunden	64,5 \pm 79,8	419,9 \pm 356,5	9,5 \pm 17,3
6 Stunden	55 \pm 68,8	288,2 \pm 213,5	10,8 \pm 14
1 Tag	38,7 \pm 26,7	1464,4 \pm 2019,9	14,3 \pm 18,2
2 Tage	94,9 \pm 85,4	1865 \pm 2267,6	13,7 \pm 14,1
3 Tage	40 \pm 56,6	-	11,4 \pm 11,3
4 Tage	55,2 \pm 56,3	-	10,3 \pm 10,4
5 Tage	27,2 \pm 34,7	-	8,1 \pm 8,1

Die Tab. zeigt den IL-6-Verlauf von Patienten mit PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris (n=10), PTCA bei kardiogenem Schock (n=7) und elektiver PTCA (n=70).

- Angabe in Mittelwerten \pm SD.

- Zeitangaben bezogen auf den Beginn der Intervention.

Die IL-6-Konzentrationen der einzelnen Patienten mit akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris und mit kardiogenem Schock sind in Abb. 6 dargestellt. In der Patientengruppe mit PTCA bei kardiogenem Schock erlaubten die IL-6-Konzentrationen keine Diskriminierung zwischen überlebenden (n=1) und verstorbenen (n=6) Patienten. Einer der verstorbenen Patienten zeigte deutlich niedrigere IL-6-Konzentrationen als die anderen Patienten dieser Gruppe.

Abb. 6 Interleukin-6-Freisetzung bei den einzelnen Patienten mit PTCA bei kardiogenem Schock (n=7) und akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris (n=10)

- Überlebende mit durchgezogener Linie dargestellt.
- Meßzeitpunkte bezogen auf den Beginn der Intervention.

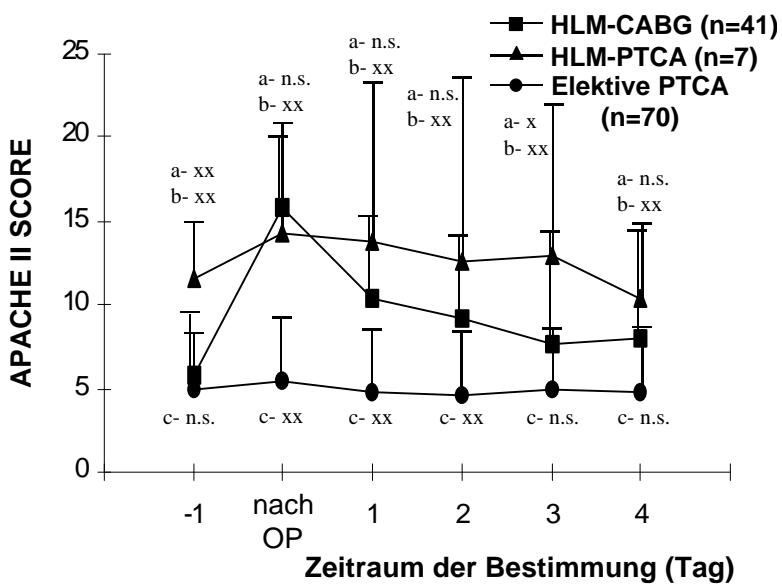
3.3. Verlauf des APACHE II Score bei Patienten mit HLM-CABG, HLM-PTCA und PTCA

3.3.1. APACHE II Score bei Patienten mit HLM-CABG, HLM-PTCA und elektiver PTCA

Bei allen untersuchten Patientengruppen wurde in der Zeit vom Vortag der Intervention bis zum vierten Tag nach Intervention einheitlich der APACHE II Score erhoben. Es wurde untersucht, ob sich anhand der Höhe des APACHE II Score die Ausprägung einer systemischen Entzündungsreaktion einschätzen lässt und Hochrisikopatienten frühzeitig erkannt werden können.

Die untersuchten Patientengruppen zeigten nach erfolgter Intervention einen signifikant ($p<0,05$) unterschiedlichen Kurvenverlauf (Abb. 7, Tab. 8). Der APACHE II Score in der HLM-PTCA-Gruppe war vor der Intervention signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen. Nach der Intervention kam es bei Patienten mit HLM-PTCA zu einer moderaten postinterventionellen Erhöhung der Score-Werte mit nachfolgend relativ konstantem Verlauf. Die vor Intervention niedrigen Score-Werte in der Gruppe mit HLM-CABG stiegen am Interventionstag stark an und lagen im Mittel über denen der HLM-PTCA-Gruppe. An den folgenden zwei Tagen fielen diese hohen Score-Werte rasch ab und verblieben bis zur Erhebung am 5. postoperativen Tag über dem Ausgangswert. Bei der elektiven PTCA zeigte sich im gesamten Zeitraum ein nahezu unverändert niedriger APACHE II Score. Der APACHE II Score in der HLM-PTCA-Gruppe war während des gesamten Beobachtungszeitraumes signifikant höher als in der PTCA-Gruppe. Signifikante Unterschiede des APACHE II Score bestanden zwischen der HLM-PTCA-Gruppe und der HLM-CABG-Gruppe vor Intervention und am 3. postoperativen Tag sowie zwischen HLM-CABG-Gruppe und PTCA-Gruppe vom Interventionstag bis zum 2. postoperativen Tag.

Abb. 7 Verlauf des APACHE II Score bei HLM-CABG (n=41), HLM-PTCA (n=7) und elektiver PTCA (n=70)



- Angabe in Mittelwerten \pm SD.
- Der Score „-1“ umfaßt den Vortag der Intervention; „nach OP“ den OP-Tag ab 4 h nach OP, „1“-„4“ den ersten bis vierten postoperativen Tag.
- Signifikanzen: x = $p < 0,05$; xx = $p < 0,001$; n.s. = nicht signifikant.
- a - HLM-CABG vs. HLM-PTCA; b - HLM-PTCA vs. PTCA; c - HLM-CABG vs. PTCA.

Tab. 8 Verlauf des Apache II Score bei Patienten mit HLM-CABG (n=41), HLM-PTCA (n=7) und elektiver PTCA (n=70)

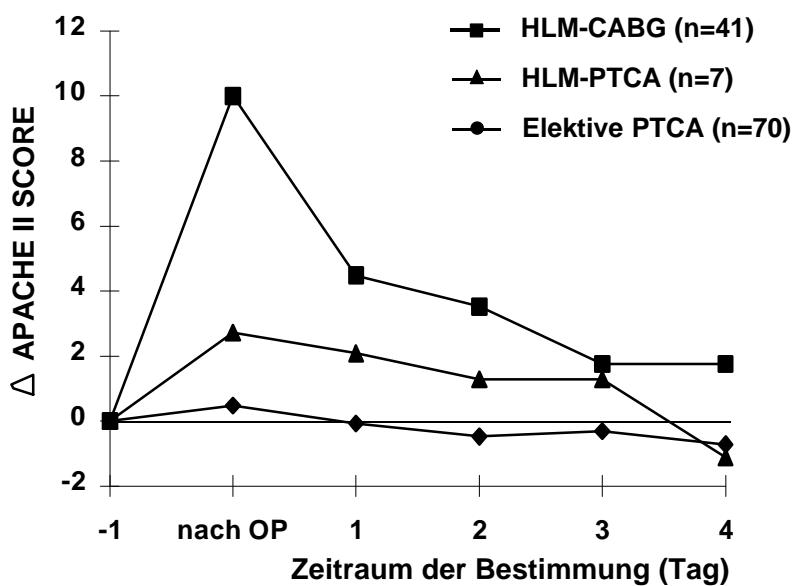
APACHE II Score	HLM-CABG	HLM-PTCA	Elektive PTCA
Tag -1	$5,8 \pm 3,18$	$11,57 \pm 3,46$	$4,94 \pm 2,01$
Tag nach OP	$15,8 \pm 4,57$	$14,29 \pm 7,27$	$5,45 \pm 2,18$
Tag 1	$10,29 \pm 5,35$	$13,71 \pm 9,46$	$4,75 \pm 2,27$
Tag 2	$9,22 \pm 5,4$	$12,57 \pm 10,98$	$4,52 \pm 2,36$
Tag 3	$7,72 \pm 5,58$	$12,86 \pm 8,88$	$4,85 \pm 2,33$
Tag 4	$8,05 \pm 6,6$	$10,43 \pm 4,28$	$4,68 \pm 2,05$

- Angabe in Mittelwerten \pm SD.
- Der Score „-1“ umfaßt den Vortag der Intervention; „nach OP“ den OP-Tag ab 4 h nach der OP, „1“-„4“ den ersten bis vierten postoperativen Tag.

Das Ausmaß des postinterventionellen Anstieges des APACHE II Score spiegelt den Anteil der Intervention am Risiko einer systemischen Entzündungsreaktion wider (Abb. 8). Mit zunehmender interventioneller Belastung steigt der Score-Wert. Der APACHE II Score bei Patienten mit HLM-CABG stieg am Interventionstag um 10 Punkte, während sich die Score-Werte bei der HLM-PTCA um etwa 2,5 Punkte

erhöhten. Die Score-Werte bei Patienten mit elektiver PTCA blieben in etwa konstant. Der APACHE II Score der HLM-CABG-Gruppe nach der Intervention wurde durch den Anstieg am Interventionstag um 10 auf 15,8 Score-Punkten bestimmt. In der HLM-PTCA-Gruppe dagegen trug der Anstieg der Score-Werte nach Intervention mit 2,5 von 14,3 Scorepunkten nur zum kleineren Teil zum APACHE II Score bei.

Abb. 8 Änderungen des postinterventionellen APACHE II Score bei HLM-CABG (n=41), HLM-PTCA (n=7) und elektiver PTCA (n=70) im Vergleich zum Score-Wert vor Intervention

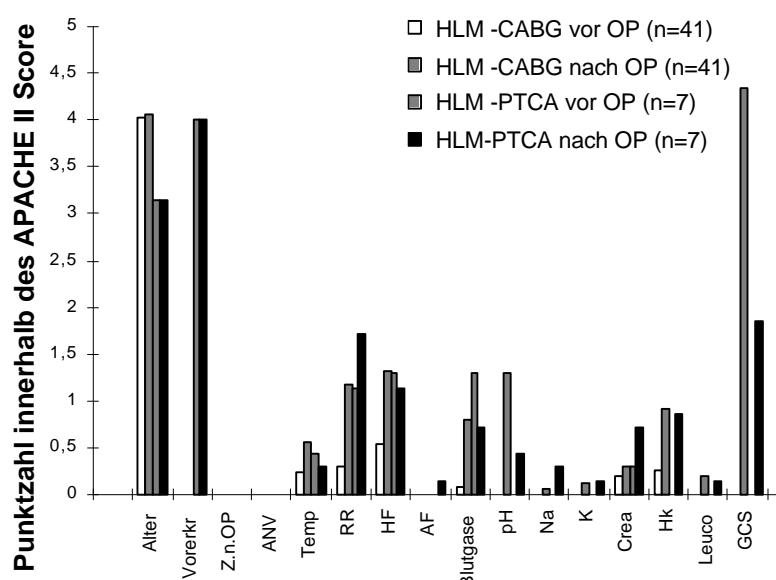


- Angabe in Mittelwerten.
- Der Scorewert vom Vortag der Intervention wurde einheitlich mit „0“ definiert.
- Der Score „-1“ umfaßt den Vortag der Intervention; „nach OP“ den OP-Tag ab 4 h nach OP, „1“-„4“ den ersten bis vierten postoperativen Tag.

Durch die Betrachtung der einzelnen Komponenten des APACHE II Score bei Patienten mit HLM-CABG und HLM-PTCA wurde untersucht, wodurch die verschiedenen Punktwerte vor Intervention und der unterschiedliche postinterventionelle Anstieg im Einzelnen bedingt waren (Abb. 9, Tab. 9). Der höhere APACHE II Score vor Intervention bei der HLM-PTCA erklärte sich durch Punktevergabe für Vorerkrankungen, Blutdruck, Herzfrequenz und Blutgase. Der starke Anstieg der Score-Werte bei HLM-CABG nach Intervention ergab sich vor allem aus einem Punktanstieg für die Glasgow-Coma-Scale (GCS) (+4,3) und den arteriellen pH-Wert (+1,3), weiter durch Punktevergabe für den Blutdruck, die

Herzfrequenz, die Temperatur und dem Hämatokrit. Bei der HLM-PTCA kam es nach Intervention vor allem zu einem Anstieg der Punktewerte für die GCS (+1,9) und den Hämatokrit (+0,9), weiterhin für Blutdruck, arteriellen pH-Wert, Natrium und Kreatinin. Der Score am Interventionstag wird bei der HLM-PTCA überwiegend durch die schwere kardiale Erkrankung bestimmt. Bei der HLM-CABG hat die Intervention den größten Einfluß auf die Höhe des APACHE II Score.

Abb. 9 Punktzahl der einzelnen Komponenten des APACHE II Score vor und nach Intervention bei HLM-CABG (n=41) und HLM-PTCA (n=7)



Der hohe APACHE II Score bei der HLM-PTCA nach der Intervention ist durch die schwere kardiale Grunderkrankung (Vorerkrankungen, erhöhte Herzfrequenz, gestörte Blutgase) gekennzeichnet. Der hohe Score-Wert bei der HLM-CABG wird durch die Intervention bestimmt (Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, niedrigerer Wert der „Glasgow-Coma-Scale“).

- Abkürzungen: Z.n.OP-vorausgegangene Notfalloperation, ANV-akutes Nierenversagen, RR-Arterieller Blutdruck, HF-Herzfrequenz, AF-Atemfrequenz, Na-Natrium, K-Kalium, Crea-Kreatinin, Hk-Hämatokrit, Leuco-Leukozyten, GCS-„Glasgow-Coma-Scale“.

Tab. 9 Punktzahl der einzelnen Komponenten des APACHE II Score vor und nach Intervention bei HLM-CABG (n=41) und HLM-PTCA (n=7)

	HLM-CABG		HLM-PTCA	
	Vor OP ^a	nach OP ^b	vor OP ^a	nach OP ^b
Alter	4,02	4,07	3,14	3,14
Vorerkrankungen	0	0	4	4
Vorherige Operation	0	0	0	0
Akutes Nierenversagen	0	0	0	0
Körpertemperatur	0,24	0,56	0,43	0,29
Arterieller Blutdruck	0,29	1,17	1,14	1,71
Herzfrequenz	0,53	1,31	1,29	1,14
Atemfrequenz	0	0,87	0	0,14
„Glasgow Coma-Scale“	0	4,34	0	1,86
Blutgase	0,07	0,8	1,29	0,71
pH-Wert	0	1,29	0	0,43
Natrium	0	0,05	0	0,29
Kalium	0	0,12	0	0,14
Kreatinin	0,19	0,29	0,29	0,71
Hämatokrit	0,26	0,92	0	0,86
Leukozyten	0	0,19	0	0,14

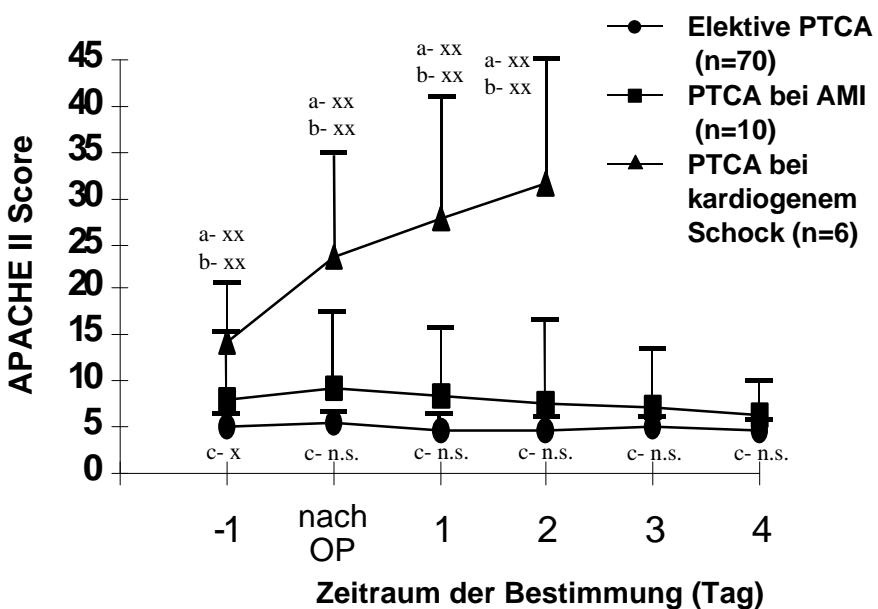
a) APACHE II Score-Bestimmung am Vortag der Intervention

b) APACHE II Score-Bestimmung im Zeitraum 4 h nach Intervention bis 10 Uhr am ersten postoperativen Tag

3.3.2. APACHE II Score bei Patienten mit PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris, PTCA bei kardiogenem Schock und elektiver PTCA

Die einzelnen Patientengruppen zeigten abhängig von der kardialen Grund-erkrankung signifikant ($p<0,05$) verschiedene Verläufe des APACHE II Score (Abb. 10, Tab. 10). Der APACHE II Score bei kardiogenem Schock war im gesamten Zeitraum deutlich und signifikant ($p<0,001$) höher als in den anderen Gruppen und stieg im Beobachtungszeitraum um etwa 17 Punkte an. Der APACHE II Score bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris lag im gesamten Zeitraum über dem der elektiven PTCA. Vor der Intervention bestand ein signifikanter Unterschied ($p<0,05$). Die Dynamik beider Gruppen im Rahmen der Intervention war ähnlich mit leichtem Anstieg der Score-Werte am Interventionstag.

Abb.10 Verlauf des APACHE II Score bei Patienten mit PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris (n=10), PTCA bei kardiogenem Schock (n=6) und elektiver PTCA (n=70)



- Angabe in Mittelwerten \pm SD.
- Der Score „-1“ umfaßt den Vortag der Intervention; „nach OP“ den OP-Tag ab 4 h nach OP, „1“-„4“ den ersten bis vierten postoperativen Tag.
- Signifikanzen: x = p<0,05; xx = p<0,001; n.s. = nicht signifikant.
- a - Kardiogener Schock vs. AMI; b - Kardiogener Schock vs. PTCA; c - AMI vs. PTCA.

Tab. 10 Verlauf des APACHE II Score bei Patienten mit PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris (n=10), PTCA bei kardiogenem Schock (n=6) und Patienten mit elektiver PTCA (n=70)

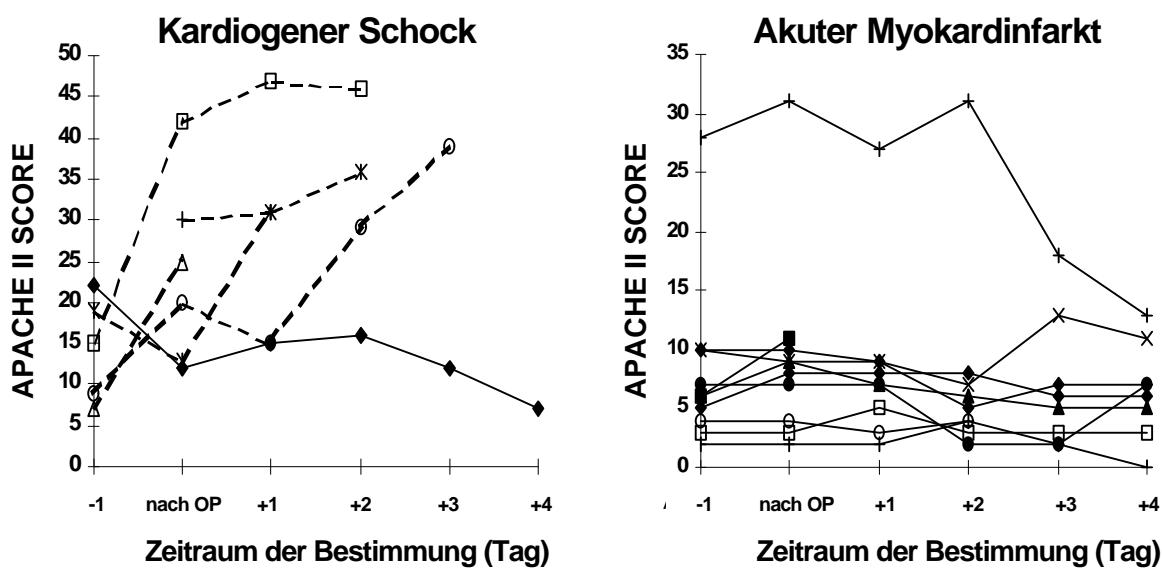
APACHE II Score	PTCA bei AMI	PTCA bei kardiogenem Schock	Elektive PTCA
Tag -1	$8,10 \pm 7,48$	$14,40 \pm 6,39$	$4,94 \pm 2,01$
Tag nach OP	$9,40 \pm 8,18$	$23,67 \pm 11,33$	$5,45 \pm 2,18$
Tag 1	$8,56 \pm 7,35$	$27,80 \pm 13,39$	$4,75 \pm 2,27$
Tag 2	$7,78 \pm 8,91$	$31,75 \pm 13,61$	$4,52 \pm 2,36$
Tag 3	$7,00 \pm 5,71$	-	$4,85 \pm 2,33$
Tag 4	$6,50 \pm 4,14$	-	$4,68 \pm 2,05$

- Angabe in Mittelwerten \pm SD.
- Der Score „-1“ umfaßt den Vortag der Intervention; „nach OP“ den OP-Tag ab 4 h nach OP, „1“-„4“ den ersten bis vierten postoperativen Tag.

Die Verläufe der einzelnen Patienten mit akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris und kardiogenem Schock sind in Abb. 11 dargestellt. In der Gruppe mit kardiogenem Schock stieg der APACHE II Score bei 4 der verstorbenen Patienten (n=5) auf Werte von über 30 Punkten an. Der überlebende Patient hatte

einen maximalen APACHE II Score von 22 Punkten, nach Intervention fiel bei diesem Patienten der Score-Wert in 4 Tagen um 15 Punkte. In der Gruppe mit AMI blieben die Punktwerte bei 9 Patienten unter 15. Ein Patient dieser Gruppe hatte einen APACHE II Score von 31 nach Intervention, wobei jedoch in den folgenden 4 Tagen ein Abfall der Score-Werte um 18 Punkte zu verzeichnen war.

Abb. 11 Einzeldarstellung der Werte des APACHE II Score bei Patienten mit PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris (n=10) und kardiogenem Schock (n=6)



- Überlebende mit durchgezogener Linie gezeichnet.
- Der Score „-1“ umfaßt den Vortag der Intervention; „nach OP“ den OP-Tag ab 4 h nach OP, „1“-„4“ den ersten bis vierten postoperativen Tag.

3.4. Korrelationen von Interleukin-6-Serumkonzentration, APACHE II Score, Parametern der durchgeführten Intervention und Patientendaten

3.4.1. Korrelationen der Interleukin-6-Serumkonzentration mit dem APACHE II Score

Die IL-6-Konzentration und der APACHE II Score zeigten bei den einzelnen Patientengruppen einen ähnlichen Verlauf nach der Intervention. Es soll näher untersucht werden, ob auch die einzelnen im selben Zeitraum ermittelten Werte der IL-6-Konzentration und des APACHE II Score korrelierten. Die signifikanten

Korrelationen sind in Tab. 11 und Tab. 12 dargestellt, Abb. 12 zeigt jeweils ein Beispiel für eine signifikante Korrelation der IL-6-Konzentration mit dem APACHE II Score in der HLM-CABG-Gruppe und der HLM-PTCA-Gruppe. Es ergaben sich in allen Patientengruppen einzelne signifikante Korrelationen der IL-6-Serumkonzentrationen zum APACHE II. Durchgehende signifikante Korrelationen bestanden in keiner der untersuchten Patientengruppen.

Tab. 11 Korrelationen zwischen der Interleukin-6-Konzentration und dem im selben Zeitraum ermittelten APACHE II Score bei Patienten mit HLM-CABG (n=41) und HLM-PTCA (n=7)

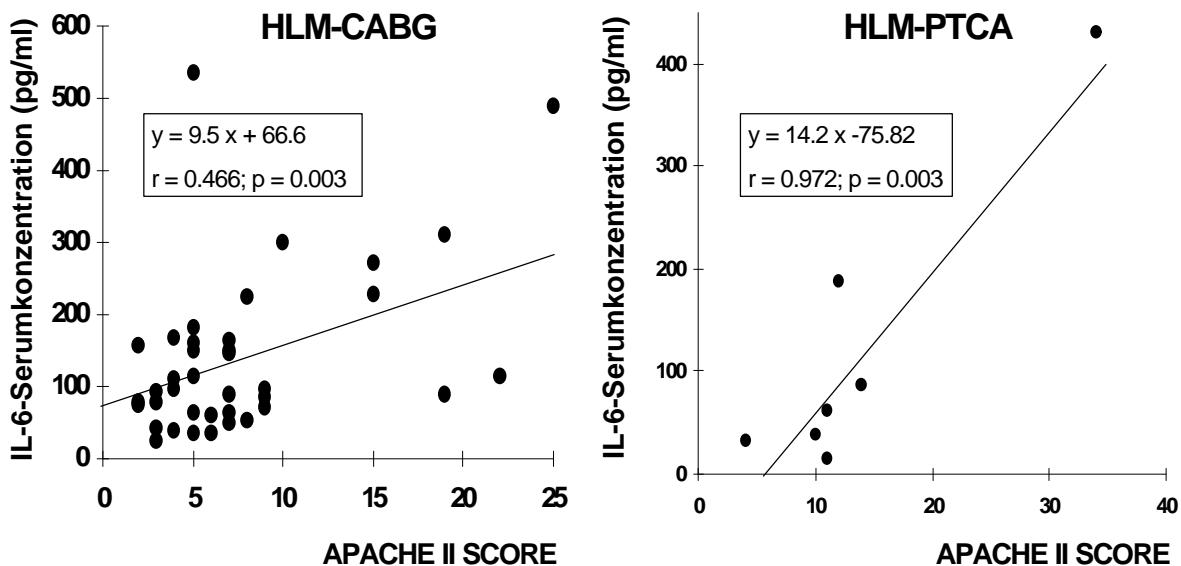
APACHE II Score	Zeitpunkt der IL-6-Probenabnahme	Patientengruppe			
		HLM-CABG		HLM-PTCA	
		r	p	r	p
Tag nach OP	1. postoperativer Tag	-	-	,851	,015
Tag 1	1. postoperativer Tag	-	-	,927	,003
Tag 2	3. postoperativer Tag	,408	,003	-	-
Tag 3	3. postoperativer Tag	,466	,003	-	-
Tag 3	4. postoperativer Tag	,619	<,001	-	-
Tag 4	4. postoperativer Tag	,729	<,001	-	-
Tag 4	5. postoperativer Tag	,730	,002	-	-

- Der Score „-1“ umfaßt den Vortag der Intervention, „nach OP“ den OP-Tag ab 4 h nach OP, „1“ den ersten postoperativen Tag etc.

Tab. 12 Korrelationen zwischen dem APACHE II Score und der im selben Zeitraum gemessenen Interleukin-6-Konzentration bei Patienten mit PTCA bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris (n=10) und PTCA bei kardiogenem Schock (n=6)

APACHE II Score	Zeitpunkt der IL-6-Probenabnahme	Patientengruppe			
		Akuter Myokardinfarkt bzw. instabile Angina pectoris		Kardiogener Schock	
		r	p	r	p
Vor Intervention	3 h nach Beginn der Intervention	,297	,016	-	-
Vor Intervention	6 h nach Beginn der Intervention	-	-	,962	,038

Abb. 12 Korrelation der Interleukin-6-Konzentration mit dem APACHE II Score bei Patienten mit HLM-CABG (n=41) und HLM-PTCA (n=7)

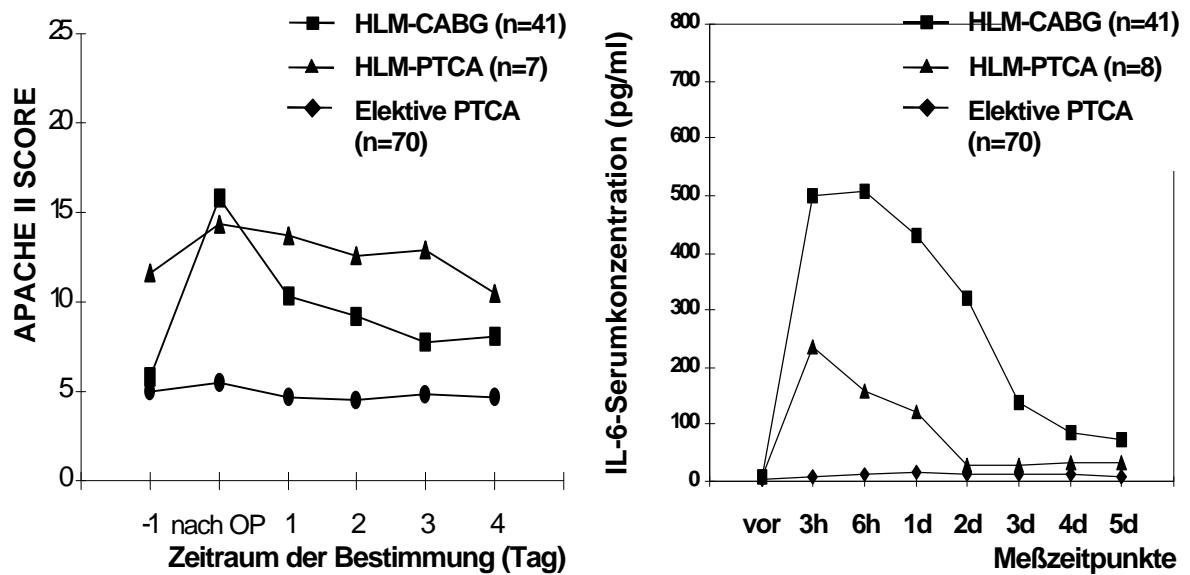


HLM-CABG - APACHE II Score am 3. postoperativen Tag vs. IL-6-Konzentration am 3. postoperativen Tag; n=41.

HLM-PTCA - APACHE II Score am 1. postoperativen Tag vs. IL-6-Konzentration am 1. postoperativen Tag; n=7.

Wenn man den Verlauf des APACHE II Score und der IL-6-Konzentration bei Patienten mit HLM-CABG, HLM-PTCA und elektiver PTCA gegenüberstellt, ergibt sich ein unterschiedliches Bild (Abb.13). Während die IL-6-Konzentration in der HLM-CABG-Gruppe gegenüber der HLM-PTCA-Gruppe auf mehr als doppelt so hohe Werte anstieg, unterschieden sich die maximalen Werte des APACHE II Score nur gering. Weiterhin fällt der im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen höhere APACHE II Score bei der HLM-PTCA vor Intervention auf. Die IL-6-Konzentration vor Intervention war dagegen in allen drei Gruppen vergleichbar niedrig. In der HLM-CABG-Gruppe bedingte der starke Anstieg der Punktewerte nach der Intervention den hohen Score-Wert, bei der HLM-PTCA war der Einfluß der Intervention deutlich geringer.

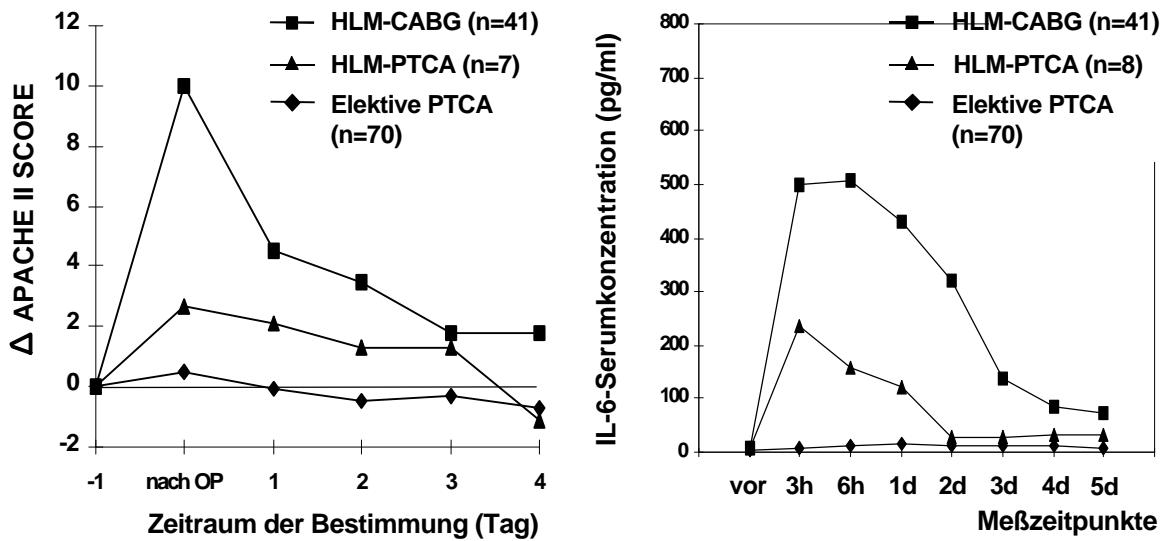
Abb. 13 Verlauf des APACHE II Score und der Interleukin-6-Freisetzung bei HLM-CABG (n=41), HLM-PTCA (n=8), und elektiver PTCA (n=70)



- Darstellung des APACHE II Score entsprechend Abb. 7, S. 21.
- Darstellung der IL-6-Konzentration entsprechend Abb. 3, S. 16.
- Zeitpunkte der IL-6-Bestimmung ausgehend vom HLM-Beginn.

Der Einfluß der Intervention wird besonders deutlich, wenn man die Änderung des APACHE II Score nach der Intervention mit den IL-6-Konzentrationen vergleicht (Abb. 14). Durch Betrachtung der Änderung des APACHE II Score kann der Einfluß der Intervention abgeschätzt werden. Die Verläufe von IL-6-Konzentration und APACHE II Score werden von der Intervention in gleicher Weise geprägt. Den stärksten Anstieg von APACHE II Score und IL-6-Konzentration haben Patienten mit HLM-CABG. Der Anstieg der HLM-PTCA Gruppe beträgt im Vergleich dazu nur knapp die Hälfte.

Abb. 14 Vergleich der Änderungen des APACHE II Score und der Interleukin-6-Freisetzung bei Patienten mit HLM-CABG (n=41), HLM-PTCA (n=8) und elektiver PTCA (n=70)



- Darstellung der Änderung des APACHE II Score entsprechend Abb. 8, S. 22.
 - Darstellung der IL-6-Konzentration entsprechend Abb. 3, S. 16.
 - Ordinate = Änderung des APACHE II Score bezogen auf den Tag vor Intervention (=0).
 - Meßzeitpunkte der IL-6-Konzentration bezogen auf den HLM-Beginn.

3.4.2. Korrelation der Interleukin-6-Serumkonzentration und des APACHE II Score zu Parametern der durchgefhrten Intervention

Durch die Intervention kommt es zu einem gleichartigen Anstieg der IL-6-Serumkonzentration und des APACHE II Score. Es wurde untersucht, inwieweit zu Parametern der Intervention, insbesondere der Dauer der HLM-Unterstützung bzw. der Interventionsdauer, signifikante Korrelationen bestanden.

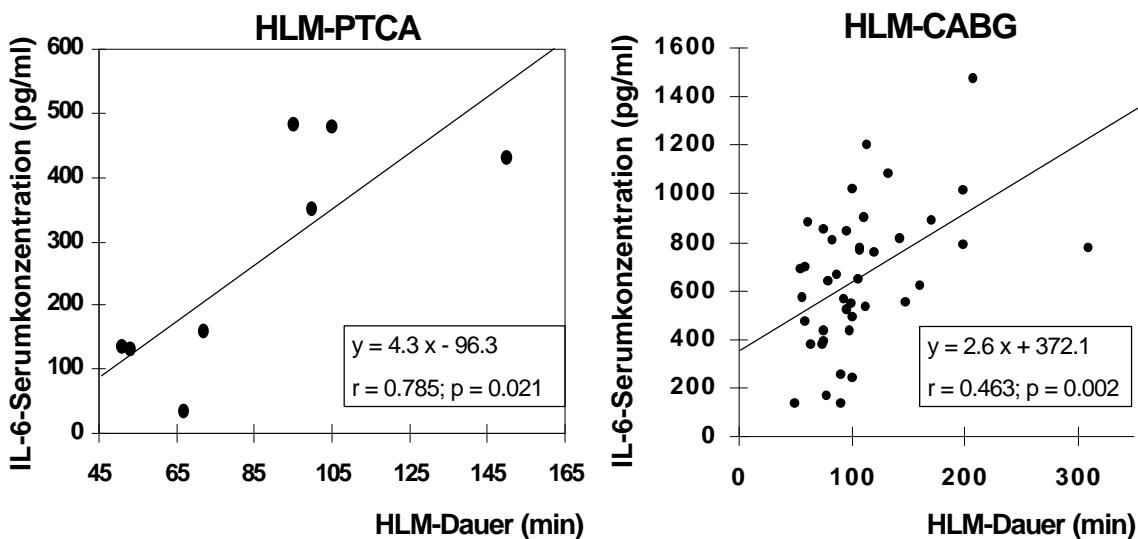
Die Korrelationen der IL-6-Serumkonzentrationen zur HLM-Dauer zwischen 3 h und 24 h bei Patienten mit HLM-CABG und HLM-PTCA sind in Tab. 13 dargestellt. Die Korrelationen bei Patienten mit HLM-PTCA waren deutlicher als bei Patienten mit HLM-CABG. Eine signifikante Korrelationen zu einem bestimmten Meßzeitpunkt bestand nur in der HLM-PTCA-Gruppe 24 h nach Beginn der HLM-Unterstützung. Bei beiden Gruppen korrelierten die maximalen IL-6-Serumkonzentrationen mit der HLM-Dauer (Abb. 15), wobei die Korrelation in der HLM-PTCA-Gruppe ($r=0,785$) stärker war als in der HLM-CABG-Gruppe ($r=0,463$).

Tab.13 Korrelationen der Interleukin-6-Serumkonzentration zur HLM-Dauer bei Patienten mit HLM-CABG (n=41) und HLM-PTCA (n=8)

Zeitpunkt der IL-6-Proben-abnahme	Patientengruppen			
	HLM-CABG		HLM-PTCA	
	r	p	r	p
3 h	,184	,256	,445	,270
6 h	,104	,517	,683	,062
24 h	,222	,162	,883*	,004
Maximale IL-6-Konzentration	,463*	,002	,785*	,021

- Zeitangaben bezogen auf HLM-Beginn.
 - Signifikante Korrelationen wurden mit * gekennzeichnet.
 - Maximale Serumkonzentration der einzelnen Patienten unabhängig vom Zeitpunkt der Probenentnahme.

Abb. 15 Korrelation zwischen der maximalen Interleukin-6-Konzentration und der HLM-Dauer bei HLM-CABG (n=41) und HLM-PTCA (n=8)



- Zeitpunkte der IL-6-Bestimmung ausgehend vom HLM-Beginn.

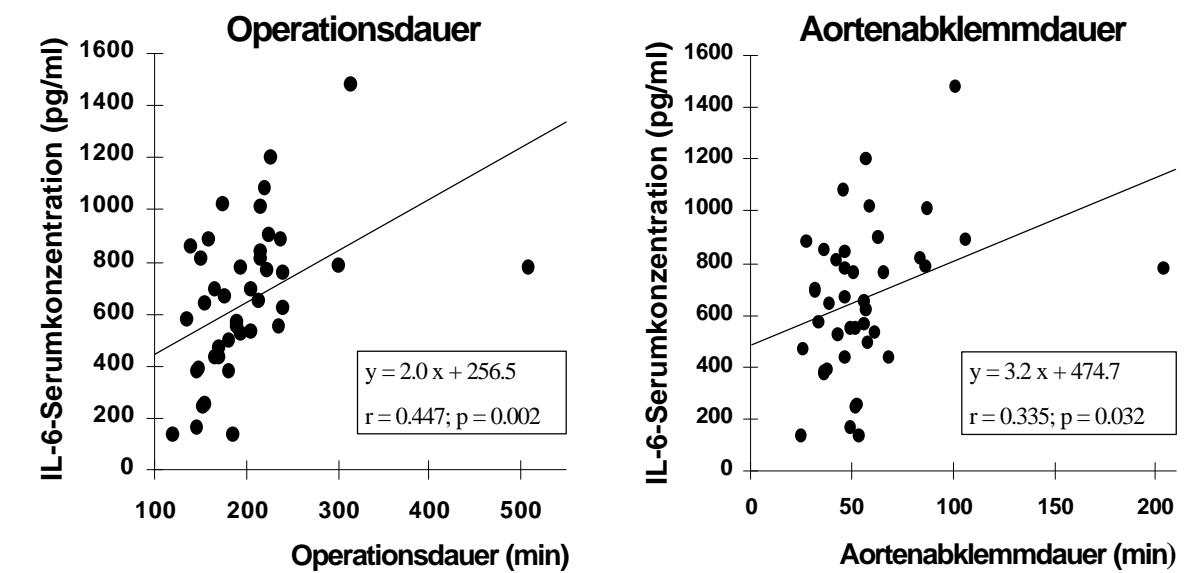
In der Gruppe mit HLM-CABG bestand eine signifikante Korrelation ($p<0,001$) zwischen der HLM-Dauer, Aortenabklemmdauer und Operationsdauer. Diese drei Parameter korrelierten auf einem ähnlichen Niveau signifikant mit der maximalen IL-6-Serumkonzentration sowie den IL-6-Serumkonzentrationen vor und 10 min nach Öffnen der Aortenklemme und vom 3. bis 5. postoperativen Tag (Tab. 14). Die Korrelationen der maximalen IL-6-Konzentration zur Aortenabklemmdauer und Operationsdauer sind in Abb. 16 dargestellt.

Tab. 14 Korrelationen der Interleukin-6-Konzentration zu HLM-Dauer, Aortenabklemmdauer und Operationsdauer bei Patienten mit HLM-CABG (n=41)

Zeitpunkt der IL-6 Probenabnahme	HLM-Dauer		Aortenabklemmdauer		Operationszeit	
	r	p	r	p	r	p
Vor Öffnen der Aortenklappe	,801	< ,001	,852	< ,001	,709	< ,001
10 min nach Öffnen der Aortenklappe	,506	,001	,610	< ,001	,420	,008
3. Tag	,397	,011	,473	,002	,431	,005
4. Tag	,379	,016	,413	,008	,387	,014
5. Tag	,640	< ,001	,721	< ,001	,705	,001
Maximale IL-6-Serumkonzentration	,463	,002	,335	,032	,447	,003

- 3. Tag = 3. Tag nach Intervention, ebenso 4. und 5. Tag.
- Maximale Serumkonzentration der einzelnen Patienten unabhängig vom Zeitpunkt der Probenentnahme.

Abb. 16 Korrelationen der maximalen Interleukin-6-Konzentration zur Operationsdauer und zur Aortenabklemmdauer bei Patienten mit HLM-CABG (n=41)



- Maximale Serumkonzentration der einzelnen Patienten unabhängig vom Zeitpunkt der Probenentnahme.

Im folgenden werden die Korrelationen des APACHE II Score zu den Parametern der Intervention betrachtet. Bei Patienten mit HLM-CABG bestanden signifikante Korrelationen zwischen dem postinterventionellen APACHE II Score und der HLM-Dauer, Aortenabklemmdauer und Operationsdauer. In Tab. 15 sind die Korrelationen des APACHE II Score zur HLM-Dauer dargestellt, Abb.17 zeigt die Korrelationen bei der HLM-CABG und der HLM-PTCA am Beispiel des APACHE II Score am ersten

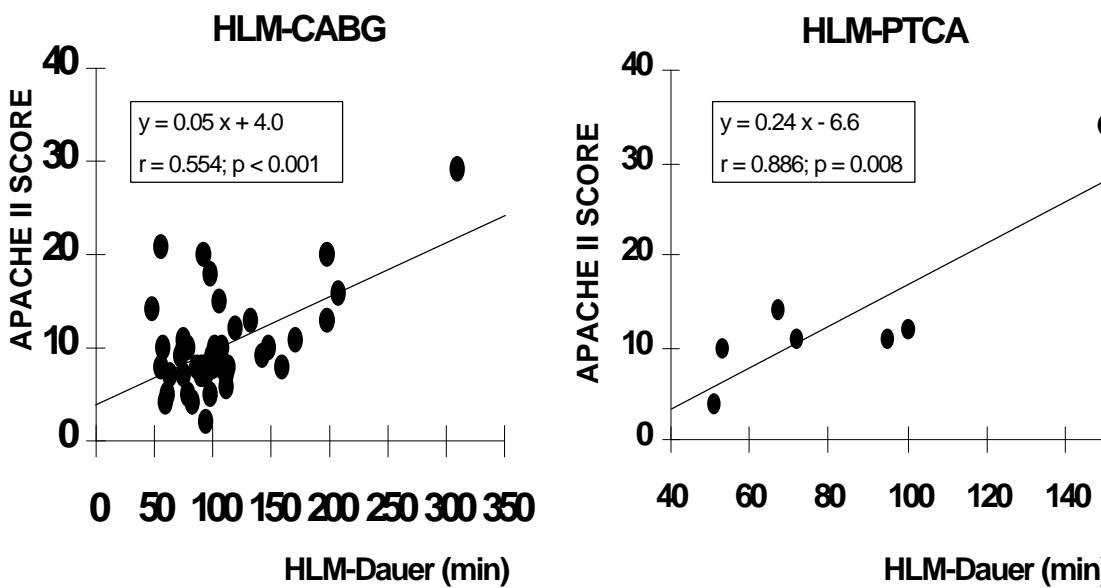
postoperativen Tag. Der APACHE II Score der HLM-PTCA-Gruppe korrelierte verglichen mit der HLM-CABG-Gruppe stärker zur HLM-Dauer.

Tab. 15 Korrelationen des APACHE II Score zur HLM-Dauer, Operationsdauer und Aortenabklemmdauer bei HLM-CABG (n=41) und HLM-PTCA (n=7)

APACHE II Score	HLM-Dauer		HLM-Dauer		Aortenabklemmdauer		Operationsdauer	
	HLM-PTCA		HLM-CABG		HLM-CABG		HLM-CABG	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Tag -1	,492	,262	,086	,593	,171	,285	,100	,535
Tag nach OP	,831*	,020	,193	,226	,274	,083	,208	,192
Tag 1	,886*	,008	,554*	< ,001	,573*	< ,001	,564*	< ,001
Tag 2	,940*	,002	,406*	,008	,460*	,002	,532*	< ,001
Tag 3	,931*	,002	,622*	< ,001	,622*	< ,001	,671*	< ,001
Tag 4	,896*	,006	,628*	,0028	,628*	,004	,694*	< ,001

- Der Score „-1“ umfaßt den Vortag der Intervention; „nach OP“ den OP-Tag ab 4 h nach OP, „1“-„4“ den ersten bis vierten postoperativen Tag.
- Signifikante Korrelationen wurden mit * gekennzeichnet.

Abb. 17 Korrelationen des APACHE II Score am ersten postoperativen Tag und der HLM-Dauer bei Patienten mit HLM-CABG (n=41) und HLM-PTCA (n=7)



Der APACHE II Score am ersten Tag nach Intervention korrelierte in beiden Gruppen mit der HLM-Dauer. Die Korrelation war jedoch in der HLM-PTCA-Gruppe stärker als in der HLM-CABG-Gruppe.

- Zeitpunkte der IL-6-Bestimmung ausgehend vom HLM-Beginn.
- Der Score „-1“ umfaßt den Vortag der Intervention; „nach OP“ den OP-Tag ab 4 h nach OP, „1“-„4“ den ersten bis vierten postoperativen Tag.

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem APACHE II Score und der Interventionsdauer (Tab. 16).

Tab. 16 Korrelationen zwischen dem APACHE II Score und der Interventionsdauer bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris (n=10)

APACHE II Score		Tag -1	Tag nach OP	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Korrelation zur Interventionsdauer	r	,707	,644	,662	,669	,924	,808
	p	,022	,044	,052	,049	,001	,015

- Der Score „-1“ umfaßt den Vortag der Intervention; „nach OP“ den OP-Tag ab 4 h nach OP, „1“-„4“ den ersten bis vierten postoperativen Tag.

3.4.3. Korrelationen der Interleukin-6-Serumkonzentration und des APACHE II Score zu den erhobenen Patientendaten

Die IL-6-Konzentration und der APACHE II Score dienen zur Abschätzung der Prognose nach erfolgter Intervention. Es wurde untersucht, ob einer der erhobenen Parameter eine präzise Aussage hinsichtlich der Prognose der Patienten erlaubte. Dazu wurden die Korrelationen zur IL-6-Konzentration und dem APACHE II Score betrachtet, deren prognostische Aussagekraft nachgewiesen werden konnte.

Es wurden das Alter der Patienten, die linksventrikuläre Auswurffraktion (EF), der Grad der Herzinsuffizienz (NYHA-Grad) und der Angina pectoris (CCS-Grad) sowie die Zahl der Leukozyten (Leuko) und der Hämatokrit (Hk) vor Intervention in die Studie mit einbezogen. Bei der HLM-PTCA und der HLM-CABG wurden zusätzlich dazu die Kreatininkinase (CK) und die Kreatininkinase vom „Muscle-Brain“-Typ (CK-MB) nach Intervention und das C-reaktive-Protein (CRP) vor Intervention untersucht. Signifikante Korrelationen dieser Parameter zur IL-6-Serumkonzentration der Patienten mit HLM-CABG; HLM-PTCA und elektiver PTCA sind in Tab. 17 dargestellt.

Tab. 17 Korrelationen der Interleukin-6-Konzentration zu Patientendaten bei HLM-CABG (n=41), HLM-PTCA (n=8) und elektiver PTCA (n=70)

Zeitpunkt der IL-6-Probenabnahme	Parameter	HLM-CABG		HLM-PTCA		elektive PTCA	
		r	p	r	p	r	p
IL-6-Serumkonzentration 1,5 h nach HLM-Beginn	CK	-	-	,973	,038	-	-
	CK-MB	-	-	,988	,027	-	-
IL-6-Serumkonzentration 3 h nach HLM-Beginn	EF	- ,409	,009	-	-	-	-
	NYHA	,504	,001	,707	,040	-	-
IL-6-Serumkonzentration am 1. postoperativen Tag	CCS	,437	,004	-	-	-	-
	EF			-	-	- ,295	,017
Maximale IL-6-Serumkonzentration	Hk	- ,345	,027	- ,916	,001	-	-
	CK	,323	,048	-	-	-	-

Ein niedriger Hämatokrit war bei der HLM-CABG und bei der HLM-PTCA mit einer höheren maximalen IL-6-Konzentration verbunden. Die Kreatininkinase schien in ähnlicher Weise wie die IL-6-Konzentrationen durch die Intervention beeinflußt zu werden. Signifikante Korrelationen bestanden allerdings nur zu einigen Zeitpunkten. Die Korrelationen des APACHE II Score zu den erhobenen Patientendaten bei der HLM-CABG, HLM-PTCA und elektiven PTCA sind in Tab. 18 dargestellt. Ein höheres Alter führte bei Patienten mit HLM-CABG und HLM-PTCA zu einem höheren APACHE II Score. In der HLM-CABG-Gruppe korrelierten der Grad der Herzinsuffizienz und der Angina pectoris mit dem APACHE II Score. Auch ein niedriger Hämatokrit vor Intervention stand in Beziehung zu höheren Score-Werten.

Tab. 18 Korrelationen des APACHE II Score zu Patientendaten bei HLM-CABG (n=41), HLM-PTCA (n=8) und elektiver PTCA (n=70)

APACHE II Score	Parameter	HLM-CABG		HLM-PTCA		Elektive PTCA	
		r	p	r	p	r	p
Tag +1 nach Intervention	CK	-	-	,759	< ,05	-	-
	Hämatokrit	-	-	-	-	- ,269	,031
Tag +2 nach Intervention	NYHA	-	-	,777	,040	-	-
	CK	-	-	,791	< ,05	-	-
Korrelationen zu allen Erhebungszeitpunkten auf einen Niveau von p=<0,05		Alter NYHA-Grad CCS-Grad Invers: Hämatokrit				Alter	

Im folgenden werden Patienten mit AMI betrachtet. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und den IL-6-Konzentration unmittelbar nach

Intervention ($r=0,825$, $p=<0,05$). Bei Patienten mit kardiogenem Schock wurde ebenfalls eine Korrelation 6 h nach der Intervention beobachtet ($r=0,897$, $p<0,05$). Weiterhin korrelierten in dieser Gruppe der APACHE II Score vor Intervention signifikant mit dem CCS-Grad ($r=0,915$, $p=0,03$) und der APACHE II Score am 1. postoperativen Tag signifikant mit dem Alter ($r=0,900$, $p=0,037$).

Insgesamt ergaben sich keine durchgehenden Korrelationen der erhobenen Patientendaten zur IL-6-Konzentration bzw. zum APACHE II Score oder zu Parametern der Intervention.

4. Diskussion

4.1. Struktur, Expression, biologische Wirkungen von Interleukin-6 und dessen Bedeutung bei Herzerkrankungen und koronarer Bypass-Operation

Interleukin-6 (IL-6) (5, 39, 54) ist ein Zytokin mit einem breiten Spektrum von Funktionen (auch als pleiotrope Wirkungsweise bezeichnet), was sich an einer Reihe verschiedener weiterer Namen erkennen lässt. So wurde es auch als „B-cell differentiation factor“, „Cytotoxic T-cell differentiation factor“ und „Hepatocyte stimulatory factor“ bezeichnet, um einige der wichtigsten zu nennen. Es handelt sich dabei um ein aus 212 Aminosäuren bestehendes Glycoprotein mit einem Molekulargewicht von 26 Kilo-Dalton. Der genetische Code für die Expression von IL-6 ist auf dem Chromosom 7 lokalisiert. IL-6 wird von zahlreichen Zellen wie Fibroblasten, Monozyten/Makrophagen, Lymphozyten, Endothelzellen und Gefäßmuskelzellen erzeugt, aber auch von den Kardiomyozyten selbst (38, 40, 41, 42, 51). Eine hohe Transkriptionsrate wurde in Milz, Leber, Niere und peripheren Leukozyten nachgewiesen (39). Die Expression wird durch andere Zytokine, Endotoxin, Bakterien und Viren stimuliert. Eine Inaktivierung findet zum einen durch einen negativen Feedback-Mechanismus statt, wobei erhöhte IL-6-Konzentrationen zu vermehrter ACTH-Ausschüttung in der Hypophyse und über Cortisol zur Hemmung der Expression führen. Zum anderen wird auch eine Inaktivierung durch den löslichen IL-6 Rezeptor (sIL-6R) diskutiert, an welchen in den Kreislauf abgegebenes IL-6 bindet. IL-6 spielt eine wichtige Rolle in der körpereigenen Immunabwehr. An der Induktion der Akut-Phase-Reaktion in der Leber ist es maßgeblich beteiligt. IL-6 stimuliert die B-Lymphozyten und trägt zu deren Differenzierung bei. Ebenso werden T-Lymphozyten durch IL-6 beeinflusst, indem IL-6 die Ausbildung und Erhaltung von zytotoxischen T-Zellen, Killer-Zellen und Memory-T-Zellen mitbestimmt. Daneben wird über eine Förderung der Hämatopoiese und eine osteoklastische Aktivität berichtet (5, 37). Bereits gut untersucht ist die Rolle von IL-6 in der Sepsis, wo die Höhe der IL-6-Serumkonzentration die Schwere der Erkrankung charakterisiert und als prognostischer Marker gilt (22).

In den letzten Jahren richtete sich das Interesse zunehmend auf die Bedeutung der Zytokine bei Herzerkrankungen. Erste Hinweise auf eine mögliche Rolle von Zytokinen bei Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems ergaben sich aus deren Anwesenheit im Plasma von erkrankten Patienten. So hat sich das Verständnis der Herzinsuffizienz in den letzten Jahren gewandelt - neben neurohormonalen Ursachen wie der prolongierten Aktivierung des sympathikoadrenergen Systems rücken immer mehr die Zytokine als eine mögliche kausale Ursache der Erkrankung in den Vordergrund des Interesses (57, 83). Eine moderate Erhöhung der Serumkonzentration von IL-6 bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist bereits gut belegt (70, 78). Bei akutem Myokardinfarkt wurden signifikant erhöhte IL-6-Konzentrationen beobachtet (32, 49), ebenso bei instabiler Angina pectoris. Allerdings war dort die mittlere Serumkonzentration mit 5,25 pg/ml sehr niedrig (6). Neben IL-6 sind auch andere Zytokine für Herz-Kreislauf-Erkrankungen von Bedeutung. TNF- α wurde bei ausgedehntem Infarkt mit Komplikationen beschrieben (46). Auch bei Myokarditis und Herzinsuffizienz wurden erhöhte TNF- α -Konzentrationen festgestellt (45, 78). Man vermutet, daß solche Zytokine eine direkte negativ inotrope Wirkung auf das Myokard besitzen, die zum Teil Stickstoffmonoxid (NO)-abhängig und zum Teil unabhängig davon vermittelt werden (18, 19, 51). Im Hinblick auf letztere wird unter anderem eine Beeinflussung des β -adrenergen Weges und der Kalzium-Homöostase mit nachfolgender Myokarddepression durch Zytokine diskutiert (16, 53).

Die häufigste Todesursache nach der koronaren Bypass-Operation ist ein systemisches Entzündungsreaktions-Syndrom (SIRS), das auch als „post-pump-syndrome“ bezeichnet wird. Sie führt zu pulmonaler und renaler Dysfunktion, hämorrhagischen Diathesen, neurologischen Ausfällen, Alteration der hepatischen Funktion und Fieber, bis hin zu Multiorganversagen (MOF) und Tod des Patienten (13, 66, 81, 85). Dafür werden vor allem zwei Ursachen verantwortlich gemacht: der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und das operative Trauma. Bei dem Einsatz der HLM bedingen vor allem deren körperfremde Oberflächen die Induktion einer systemischen Entzündungsreaktion. Die verschiedenen Mechanismen der HLM-bedingten Aktivierung des Immunsystems, wie sie bereits in Tab. 1 (Seite 2) zusammengefaßt sind, werden im folgenden kurz diskutiert.

Neben einer Komplementaktivierung über den alternativen Weg mit nachfolgender Freisetzung der Anaphylatoxine C3a und C5a (12, 36, 74) kommt es zur Aktivierung, Gewebeadhäsion und Degranulierung von neutrophilen Granulozyten mit Freisetzung von Leukotriens B4, Elastase, Thromboxan A₂ und reaktiven Sauerstoffverbindungen sowie zur Aktivierung von Monozyten und Makrophagen (48, 66).

Auch das Eindringen von Endotoxin aus dem Darm wird mit der systemische Entzündungsreaktion in Verbindung gebracht (48, 68, 71, 73). Es wird vermutet, daß die Minderdurchblutung des Splanchnikusgebietes während des Einsatzes der HLM und die nachfolgende Ischämie der Darmmucosa die Darmpermeabilität ändert und zur Endotoxintranslokation führt. Diese Freisetzung von Endotoxin bei HLM-CABG wird allerdings gegensätzlich diskutiert. Während einige Autoren diese These befürworten (3, 4, 35, 69), lehnen andere sie ab (13).

Der Anstieg von IL-6 nach Einsatz der HLM bei der koronaren Bypass-Operation wird von allen Autoren übereinstimmend beschrieben (29, 34, 76, 81). Bei Patienten mit postoperativer hämodynamischer Instabilität und bei postoperativer kardialer Dysfunktion zeigten sich höhere Zytokinkonzentrationen als bei Patienten mit unkompliziertem Verlauf (13, 15). Weiterhin wird IL-6 als ein sensibler Marker der Gewebeschädigung (1) und als Prädiktor für den weiteren postoperativen Verlauf geschildert (11). Bei persistierend hohen postoperativen IL-6-Konzentrationen war die Letalität deutlich erhöht (31). Darüber hinaus konnten Korrelationen zwischen der IL-6-Konzentration und der HLM-Dauer, Aortenabklemmdauer, Kreatininkinase vom „Muscle-Brain“-Typ (CK-MB) und Operationsdauer nachgewiesen werden (29, 34, 82, 86).

Neben IL-6 könnten auch andere Zytokine im Rahmen der koronaren Bypass-operation eine Rolle spielen. Die Freisetzung von TNF- α bei Einsatz der HLM wird von einigen Autoren beschrieben (33, 77, 80), von anderen wiederum nicht (23, 25, 34, 72). Unsere Arbeitsgruppe wies nach, daß nur bei Patienten mit einem APACHE II Score von > 24 eine höhergradige TNF-Freisetzung erfolgte (58). Auch die Rolle von IL-1 in der postinterventionellen Entzündungsreaktion ist nicht klar belegt. Manche Autoren fanden einen Anstieg dieses Zytokins bei der koronaren Bypass-

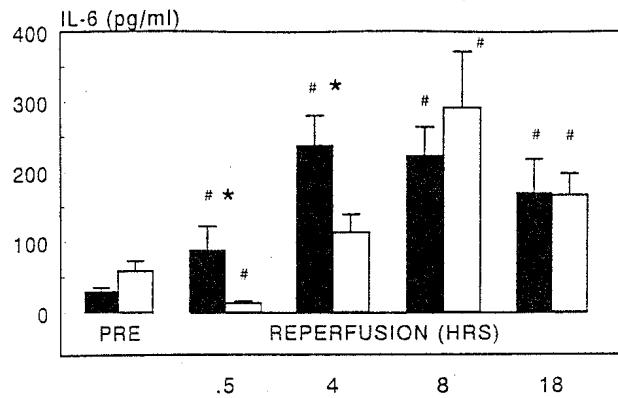
Operation (17, 28, 47), während wir und andere keinen Hinweis darauf haben (8, 65, 72). Die Kinetik der IL-8-Freisetzung bei HLM-CABG entspricht etwa der von IL-6 (23, 29, 76). Korrelationen von IL-8 zu Aortenabklemmdauer, HLM-Dauer und CK-MB wurden beschrieben (20, 34, 80). Allerdings scheint IL-8 nicht den prädiktionsreichen Stellenwert von IL-6 zu besitzen. Eine Freisetzung von IL-10 bei der HLM-CABG mit antiinflammatorischer Wirkung wurde belegt (82), als Quelle der Freisetzung wird die Leber betrachtet (79). Insgesamt ist die Rolle von IL-10 bei der HLM-CABG erst wenig erforscht. Zusammenfassend lässt sich folgendes feststellen: Während es über die Freisetzung anderer Zytokine bei der HLM-CABG widersprüchliche Angaben gibt, konnte die wichtige Rolle von IL-6 sowohl bei der Entwicklung einer systemischen Entzündungsreaktion nach HLM-CABG, als auch bei der Sepsis eindeutig dargestellt werden. Die IL-6-Serumkonzentration gilt außerdem als prognostischer Marker für den postoperativen Verlauf nach koronarer Bypass-Operation. Aus diesen Gründen war IL-6 für einen Vergleich der Ausprägung einer systemischen Entzündungsreaktion bei der HLM-CABG und der in diesem Zusammenhang bisher nicht erforschten HLM-PTCA besonders geeignet.

4.2. Systemische Entzündungsreaktion nach Herzoperationen mit Herz-Lungen-Maschine – der Anteil von operativem Trauma und Herz-Lungen-Maschine

Wie oben diskutiert, ist die IL-6-Freisetzung im Rahmen der koronaren Bypass-Operation mit HLM (HLM-CABG) bereits gut untersucht. Der IL-6-Anstieg in der vorliegenden Studie verifizierte die in der Literatur beschriebene Kinetik. Ungeklärt war bisher allerdings, in welchem Maße der postinterventionelle IL-6-Anstieg auf das operative Trauma oder den Einfluß der HLM zurückzuführen ist. Durch direkte Untersuchungen bei Patienten mit konventioneller HLM-CABG ist eine Diskriminierung nicht möglich. Der Anteil des operativen Traumas lässt sich durch Untersuchungen bei Patienten mit minimal invasiver Koronarchirurgie ermitteln. Für die Bestimmung des Anteils der HLM gab es bisher kein Modell. Durch die Untersuchung an Patienten mit HLM-PTCA gelang es erstmals, den Anteil der HLM an der systemische Entzündungsreaktion einzuschätzen und quantitativ dem Anteil des operativen Traumas gegenüberzustellen.

In der Literatur wurde bis vor kurzem in der HLM die Hauptursache der postoperativen systemischen Entzündungsreaktion gesehen (56, 76, 80). Fransen et al. wiesen jedoch nach, daß es bei der koronaren Bypass-Operation (CABG) mit und ohne Verwendung der HLM keinen signifikanten Unterschied des Verlaufes der IL-6-Freisetzung und der Akut-Phase-Reaktion zwischen beiden Gruppen gab (Abb. 18) (21). Sie führen dies auf eine hauptsächlich durch das operative Trauma bedingte Freisetzung von IL-6 und der Akut-Phase-Proteine zurück.

Abb. 18 Herzoperationen mit und ohne den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine



Es besteht kein signifikanter Unterschied im Verlauf der IL-6-Freisetzung nach den beiden Verfahren (Aus: Fransen et al. 1998).

- Schwarze Balken: mit Einsatz der HLM; Weiße Balken: ohne Einsatz der HLM.
 - Signifikanzen ($p<0,05$) zwischen den Gruppen sind durch * und zum Ausgangswert (PRE) durch # gekennzeichnet.
-

Auch andere Studien sprechen für das operative Trauma als Verursacher einer systemischen Entzündungsreaktion. Hoch et al. fanden bei Patienten auf der Aufnahmestation einen direkten Zusammenhang zwischen der IL-6-Konzentration und dem Ausmaß der Verletzung (30), Carlstedt et al. zeigten eine Erhöhung der IL-6-Konzentration bei verschiedenen Erkrankungen, dabei korrelierte die IL-6-Konzentration mit der Letalität und signifikant mit dem APACHE II Score (9). Auch nach Operationen ohne Einsatz der HLM wurde ein signifikanter Anstieg der IL-6-Konzentration in Abhängigkeit von der Operationsdauer festgestellt (14, 21, 24, 67). Ancalmo et al. warnen davor, in der HLM die entscheidende Ursache für die post-

operative Letalität nach HLM-CABG zu sehen und schlugen schonendere Operationsverfahren unter Verwendung der HLM zur weiteren Letalitätssenkung vor (2).

Es wird anhand der Ergebnisse der vorliegenden Doktorarbeit gezeigt, daß der Anteil des operativen Traumas an der systemische Entzündungsreaktion ausgeprägter ist als der Anteil der HLM. Dies wird zum einen dadurch belegt, daß die IL-6-Freisetzung nach der HLM-CABG mehr als doppelt so hoch ist wie nach der HLM-PTCA. Patienten mit HLM-PTCA zeigten einen Anstieg der IL-6-Konzentration auf maximal 218 pg/ml, Patienten mit HLM-CABG dagegen auf maximal 508,5 pg/ml. Der mehr als doppelt so hohe Anstieg der IL-6-Konzentration nach der HLM-CABG ist auf den zusätzlichen Einfluß des operativen Traumas zurückzuführen. In der Gruppe mit elektiver PTCA gab es kein operatives Trauma und keine HLM als Trigger der Zytokinfreisetzung. Demzufolge waren nur geringe Änderungen der IL-6-Konzentration nach Intervention zu verzeichnen. Die kardialen Unterstützung durch die HLM bei der HLM-CABG ist zwar ausgeprägter als bei der HLM-PTCA, jedoch spricht einiges für die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen. Die HLM-Dauer beider Gruppen unterschied sich nicht wesentlich. Deng et. al. konnten zeigen, daß eine verminderte linksventrikuläre Auswurffraktion mit einem signifikant höherem postinterventionellen IL-6-Anstieg verbunden war (15). Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten war die linksventrikuläre Auswurffraktion in der Gruppe mit HLM-PTCA mit im Mittel 44 % signifikant niedriger als in der Gruppe mit HLM-CABG mit im Mittel 57%. Trotzdem zeigten sich in der Gruppe mit HLM-CABG signifikant höhere postinterventionelle IL-6-Konzentrationen als in der Gruppe mit HLM-PTCA.

Zum zweiten wurde in der HLM-PTCA-Gruppe eine stärkere Korrelation ($r=0,785$) der maximalen IL-6-Konzentration zur HLM-Dauer als in der HLM-CABG-Gruppe ($r=0,463$) vorgefunden. Zu den Meßzeitpunkten zwischen 3 h und 24 h korrelierte bei der HLM-PTCA die IL-6-Konzentration durchgehend stärker zur HLM-Dauer als bei der HLM-CABG. Die deutlich engere Korrelation zwischen den IL-6-Konzentrationen und der HLM-Dauer bei der HLM-PTCA gegenüber der HLM-CABG läßt sich wie folgt erklären. Bei der HLM-PTCA hat das minimale Trauma keinen relevanten Einfluß auf die IL-6-Freisetzung. Dies konnte aus der vernachlässigbaren IL-6-Konzentration bei PTCA-Patienten geschlossen werden. Der Anstieg der IL-6-

Konzentrationen lässt sich somit auf den bestimmenden Einfluß der HLM zurückführen. Dagegen ist bei HLM-CABG der überwiegende Anteil der IL-6-Freisetzung durch das operative Trauma bedingt. Daraus resultierte die weniger starke Korrelation der maximalen IL-6-Konzentration zur HLM-Dauer.

Die Interleukin-6-Konzentration bei der HLM-CABG korrelierte auf gleichem Niveau mit HLM-Dauer, Operationsdauer und Aortenabklemmdauer. Eine Korrelation von postinterventioneller IL-6-Konzentration und HLM-Dauer bzw. Aortenabklemmdauer wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Autoren beschreiben eine signifikante Korrelation zwischen der IL-6-Konzentration und der HLM-Dauer bei unkomplizierter HLM-CABG (15, 34). Butler et al. dagegen konnten keine derartige Korrelation feststellen (8). Frering et al. fanden weder eine Korrelation der IL-6-Konzentration zur HLM-Dauer, noch zur Aortenabklemmdauer (23). Allerdings ist bei den oben genannten Arbeiten nicht genau definiert, auf welche Zeitpunkte der IL-6-Probenabnahme sich diese Angaben beziehen. Eine Korrelation der IL-6-Konzentration 90 min nach Öffnen der Aortenklemme zur Dauer der Myokardischämie (entsprechend Aortenabklemmdauer) wurde durch Wan et al. beschrieben (82). Andere Autoren zeigten ebenfalls eine Korrelation der IL-6-Konzentration zur Aortenabklemmdauer (29, 34). Whitten et al. beschrieben eine Korrelation der IL-6-Konzentration direkt nach der Operation mit der HLM-Dauer, jedoch nicht mit der Aortenabklemmdauer (86). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich 10 min nach Öffnen der Aortenklemme eine vergleichbare Korrelation zur HLM-Dauer, darüber hinaus aber auch zur Aortenabklemmdauer und Operationsdauer. Innerhalb der ersten zwei Tage nach Intervention waren jedoch keine weiteren Korrelationen mehr festzustellen. Dies wurde vermutlich dadurch verursacht, daß die maximalen IL-6-Konzentrationen bei den einzelnen Patienten in diesem Zeitraum zu unterschiedlichen Meßzeitpunkten anfielen. Die Korrelation der IL-6-Konzentration zur HLM-Dauer bei der HLM-CABG verweist auf den Einfluß der HLM auf die IL-6-Freisetzung. Die Korrelationen der IL-6-Konzentration zu Operationsdauer und Aortenabklemmdauer dagegen sind Ausdruck der durch das operative Trauma bedingten IL-6-Freisetzung. Diese Korrelationen sprechen dafür, daß sowohl das operative Trauma als auch die HLM die IL-6-Freisetzung bei HLM-CABG-Patienten bedingen.

In Hinblick auf die vorgestellten Ergebnisse bietet die minimal-invasive Koronarchirurgie Ansätze für die weitere Reduktion der Letalität nach der koronaren Bypassoperation. Ein wichtiger Aspekt ist dabei die Vermeidung einer postoperativen systemischen Entzündungsreaktion. Es werden dabei grundsätzlich zwei Wege deutlich. Zum einen wird auf den Einsatz der HLM verzichtet. Der Anschluß des Bypass-Gefäßes an die Koronararterie am schlagenden Herzen erfolgt unter Inkaufnahme einer kurzzeitig bestehenden Ischämie während der notwendigen Ligatur des Gefäßes. Auch die Verkürzung der HLM-Dauer durch einen veränderten, beschleunigten Operationablauf wird angewandt. Zum anderen werden alternative, weniger traumatische Operationstechniken genutzt, wie der Zugang über den vierten Rippenzwischenraum, die Hemisternotomie oder die Sternotomie mit begrenzter Hautinzision. Allerdings war bisher ungeklärt, welcher der beiden Wege den größeren Erfolg hinsichtlich der weiteren Risikoreduktion verspricht. Es zeigte sich, daß der Anteil des operativen Traumas an der IL-6-Freisetzung mehr als doppelt so ausgeprägt war wie der Anteil der HLM. Deshalb erscheint die Reduktion des operativen Traumas ein ebenso wirkungsvoller Ansatz zur Risikoverminderung nach Herzoperationen zu sein wie der Verzicht auf die HLM. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Verfahren ohne Einsatz der HLM und eine Minimierung des operativen Traumas zu einer weiteren Verminderung des Auftretens einer systemischen Entzündungsreaktion und damit einer weiteren Senkung der Letalität nach koronarer Bypassoperation führen können.

4.3. Interleukin-6-Freisetzung nach PTCA bei koronarer Herzkrankheit unterschiedlicher Ausprägung

Es wurde dargelegt, daß bei verschiedenen Revaskularisierungverfahren spezifische Verlaufsmuster der IL-6-Freisetzung bestanden. Nun wird gezeigt, daß nicht nur die verschiedenen Revaskularisierungsverfahren, sondern auch die verschiedenen Schweregrade einer Erkrankung die IL-6-Freisetzung beeinflussen können. Dies erfolgte anhand von Untersuchungen an drei Patientengruppen mit koronarer Herzkrankheit in unterschiedlicher Ausprägung und Dringlichkeit, bei denen übereinstimmend eine PTCA durchgeführt wurde. Wie bereits gezeigt werden konnte, ist der Anteil der PTCA an der IL-6-Freisetzung vernachlässigbar gering. Deshalb ist zu

vermuten, daß bei diesen Patienten der Anstieg der IL-6-Konzentration unabhängig von der PTCA durch die Grunderkrankung bestimmt wird. Dies ermöglicht die Einschätzung des IL-6-Verlaufes in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankungen. Bei Patienten mit elektiver PTCA handelt es sich um Patienten mit einer stabilen koronaren Herzkrankheit. Demzufolge kommt es nach erfolgter Intervention nur zu einem minimalen Anstieg der IL-6-Konzentration. Patienten mit PTCA bei AMI hatten vor Intervention in Übereinstimmung mit anderen Studien eine höhere IL-6-Konzentration und einen deutlicheren Anstieg der IL-6-Konzentration nach Intervention als Patienten mit elektiver PTCA (32, 49, 55). Ein signifikanter Unterschied der IL-6-Konzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten bestand jedoch nicht, wahrscheinlich bedingt durch die geringe Fallzahl.

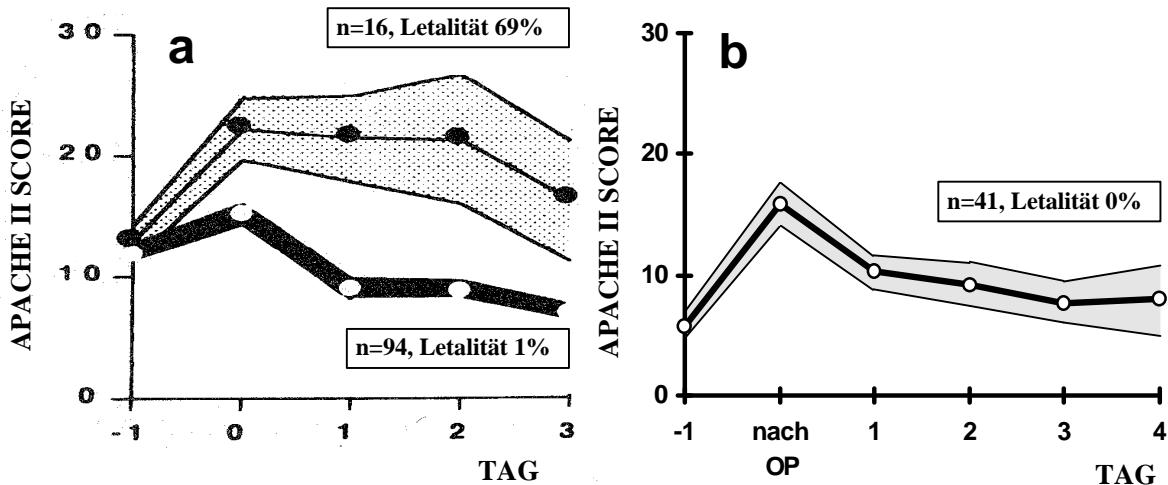
Die signifikant höchste IL-6-Konzentration vor Intervention hatten Patienten mit kardiogenem Schock. Ausgehend von der Definition des SIRS von Bone et al. entwickelten alle Patienten mit PTCA bei kardiogenem Schock eine systemische Entzündungsreaktion. Bei den verstorbenen Patienten kam es zu einem nachfolgenden Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom (MODS) (7) als Folge des kardiogenen Schocks. Dabei stiegen bei 4 von 6 Verstorbenen die IL-6-Konzentrationen auf Werte von über 1000 pg/ml an. Der überlebende Patient hatte dagegen eine maximale IL-6-Konzentration von 312 pg/ml. Sehr hohe IL-6-Konzentrationen im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion wurden bereits beschrieben und sind mit einer schlechten Prognose verbunden. Die IL-6-Konzentration korrelierte dabei mit der Letalität und der Ausprägung des MODS und war bei Verstorbenen gegenüber Überlebenden signifikant erhöht (10, 22, 64). Jedoch wurden auch Fälle einer systemische Entzündungsreaktion mit niedrigen IL-6-Konzentrationen beobachtet (27), für die es auch in der vorliegenden Studie zwei Beispiele gab.

Der Schweregrad der kardialen Grunderkrankung spiegelt sich in der Höhe der IL-6-Konzentrationen wider. Dies ermöglicht es, schwere Verläufe anhand der IL-6-Konzentration frühzeitig zu erkennen. Die vorgestellten Ergebnisse legen nahe, daß die IL-6-Serumkonzentration auch bei der koronaren Herzerkrankung eine gute prognostische Aussage erlaubt.

4.4. APACHE II Score - prognostische Aussagekraft bei systemischer Entzündungsreaktion bei Patienten mit HLM-CABG, HLM-PTCA und PTCA

Der APACHE II ist seit der Erstbeschreibung und Weiterentwicklung durch Knaus et al. und andere Arbeitsgruppen ein gut validiertes Score-System zur quantitativen Beurteilung des Zustandes und der Prognose von Intensivpatienten und bei der Sepsis (37, 50, 52, 62). Inzwischen ist auch die hohe prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Verlaufes nach Herzoperationen belegt. Unsere Arbeitsgruppe definierte eine Hochrisikogruppe mit hoher Letalitätsrate bei einem APACHE II Score ≥ 24 , wobei ein Therapieerfolg zu einem Abfall des APACHE II Score um mindestens 7 Punkte in 4 Tagen führte (60). Der APACHE II Score erlaubte weiterhin im Vergleich mit anderen Scores und parallel erhobenen hämodynamischen und klinischen Parametern die sicherste Diskriminierung von Hochrisikopatienten (62). Der übliche Verlauf des APACHE II Score nach Herzoperationen mit HLM stellte sich wie folgt dar (Abb. 19 a) (60). Mehr als 95 % der Patienten zeigten einen Anstieg am Abend des Operationstages und am ersten postoperativen Tag auf im Mittel 12 und fielen dann im weiteren Verlauf ab. Die Prognose dieser Patienten war günstig (Letalität: <1 %). Bei einem kleinen Teil der Patienten (<5 %) stieg der APACHE II Score auf Werte von mindestens 24 am Abend des Operationstages und am ersten postoperativen Tag an. Diese Patienten hatten eine ungünstige Prognose und eine Letalität von >60 %. Besonders ungünstig war die Prognose dieser Patienten, wenn die Score-Werte im weiteren Verlauf nicht abfielen, sondern hoch blieben. Es wurde von unserer Arbeitsgruppe bereits früher gezeigt, daß ein hoher APACHE II Score mit hohen TNF-Rezeptor-Konzentrationen korrelierte. Er spiegelt demzufolge das Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS) bei systemischer Entzündungsreaktion wider (63, 84).

Abb. 19 Vergleich eigener Werte des APACHE II Score mit früheren Studien unserer Arbeitsgruppe.



Im Vergleich der früheren (a) mit den jetzigen (b) Daten lässt sich erkennen, daß sich die Score-Werte bei unkompliziertem Verlauf gleichen. Damit konnte das damalige Ergebnis bestätigt werden (unter Verwendung einer Abb. aus Pilz et al. 1994).

- Die schwarze Linie mit den weißen Punkten zeigt den unkomplizierten Verlauf.
- Die schmale Linie mit schwarzen Punkten zeigt den komplizierten Verlauf.
- Zwei der Kurven sind mit Konfidenzintervall dargestellt.

In der vorliegenden Studie ließ sich der geschilderte Verlauf des APACHE II Score bestätigen. Die Patienten wiesen bei unkompliziertem postoperativen Verlauf einen Anstieg der Score Werte auf im Mittel 16 und einen raschen Abfall der Punktewerte am Folgetag auf (Abb. 19). Die Ergebnisse beider Studien belegen die gute prognostische Aussagekraft des APACHE II Score nach herzchirurgischen Eingriffen und die Reproduzierbarkeit der beschriebenen Verläufe. Hochrisikopatienten nach koronarer Bypass-Operation lassen sich mit dem APACHE II Score frühzeitig und zuverlässig erkennen.

Im folgenden werden der Verlauf des APACHE II Score und der Verlauf der IL-6-Freisetzung vergleichend gegenübergestellt. Wie bereits dargestellt, zeigte der APACHE II Score bei der HLM-PTCA bedingt durch die höheren Punktewerte vor Intervention ein vom IL-6-Freisetzungsmuster abweichendes Bild (Abb. 13, S. 29). Der APACHE II Score nach der Intervention war dadurch bei der HLM-CABG nur gering höher als bei der HLM-PTCA, während die IL-6-Konzentration nach Intervention mehr als doppelt so hoch war. Bei Betrachtung der Änderung des APACHE II Score

nach Intervention, zeigt dieser jedoch den gleichen Verlauf wie die IL-6-Freisetzung (Abb. 14, S. 30). Der APACHE II Score stieg nur gering bei Patienten mit HLM-PTCA von im Mittel 12 auf 14 Punkte. Bei Patienten mit HLM-CABG dagegen erhöhte sich der APACHE II Score um 10 Punkte von im Mittel 5 auf 15. Der postinterventionelle Anstieg des APACHE II Score ist somit bei Herzoperationen im Vergleich zur HLM-PTCA mit einem Anstieg von 10 vs. 2 Punkten mehr als doppelt so ausgeprägt.

Untersucht man die einzelnen Komponenten des APACHE II Score vor Intervention, so ist der höhere Score-Wert bei Patienten mit HLM-PTCA vor allem durch Punktevergabe für Vorerkrankungen, den Blutdruck, die Herzfrequenz und die Blutgase bedingt. Der hohe Score Wert vor Intervention unterstreicht damit die Schwere der kardialen Grunderkrankung. Der Anstieg des APACHE II Score bei den Patienten mit HLM-CABG am Interventionstag ist auf Punktevergabe für die „Glasgow Coma Scale“ (GCS), den pH-Wert des Blutes, den Blutdruck, die Herzfrequenz und das Hämatokrit zurückzuführen. Die erhöhten Punktwerte dieser Parameter sind eine direkte Folge der Intervention.

Der APACHE II Score nach Intervention wird somit bei Patienten mit HLM-CABG über die Hälfte durch die Folgen der Intervention bestimmt, bei Patienten mit HLM-PTCA trägt die Grunderkrankung mehr zum APACHE II Score bei als die Intervention. Da dieser Anstieg des APACHE II Score mit der Prognose korreliert, sprechen die Daten dafür, daß die HLM nur zum kleineren Teil zu der eskalierenden systemischen Entzündungsreaktion beiträgt.

Bei Patienten mit PTCA bzw. bei akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris und bei kardiogenem Schock glichen sich die Verläufe von APACHE II Score und IL-6-Freisetzung. Patienten mit kardiogenem Schock hatten bei Score-Werten von im Mittel 28 am ersten postoperativen Tag eine schlechte Prognose mit einer Letalität von 86 %. Bei den Patienten mit akutem Myokardinfarkt und elektiver PTCA stieg der mittlere APACHE II Score nicht über 10 Punkte bei einer Letalität von <1 %.

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt gilt der APACHE II Score als Prädiktor der Letalität (43). Der angegebene mittlere Punktwert bei Patienten mit guter Prognose

war 10,1. Dies ist vergleichbar zu den Ergebnissen dieser Studie, bei der Patienten mit PTCA bei AMI und nachfolgend guter Prognose einen APACHE II Score von im Mittel 9,4 Punkten aufwiesen.

Unsere Arbeitsgruppe verglich Patienten mit septischem und kardiogenem Schock und ermittelte mit einem durchschnittlichen APACHE II Score von 29,3 bzw. 20,3 Punkten signifikant höhere Werte bei septischem Schock (61). Auch in der vorliegenden Studie war die Ausbildung einer systemische Entzündungsreaktion mit einem Anstieg der Score-Werte auf ≥ 30 verbunden. Der starke Anstieg des APACHE II Score bei Patienten mit kardiogenem Schock und die höheren Score-Werte bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris gegenüber der elektiven PTCA sind nicht durch die Intervention, sondern durch die zugrunde liegende Erkrankung bedingt. Dies unterstützt die bekannte Tatsache, daß der APACHE II Score auch bei kardialen Erkrankungen ein zuverlässiger Prognoseparameter ist.

4.5. Allgemeine Patientendaten als Prädiktoren des postoperativen Verlaufes im Vergleich zum APACHE II Score und der IL-6-Konzentration

In der vorliegenden Arbeit wurde der prognostische Wert der Bestimmung der IL-6-Konzentration und des APACHE II Score dargestellt. Es wurde untersucht, inwieweit studienunabhängig erhobene allgemeine Patientendaten ähnliche prognostische Bedeutung besitzen. Mehrfach wurden erhöhte IL-6-Konzentrationen bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion nach Herzoperationen beschrieben (15, 29). Dies war in der vorliegenden Studie nicht erkennbar. Die Kreatininkinase (CK), als Marker zerstörten Muskelgewebes und direkte Folge des operativen Traumas, korrelierte in der vorliegenden Studie nach HLM-CABG mit den maximalen IL-6-Konzentrationen. Die IL-6-Serumkonzentration in der HLM-PTCA-Gruppe korrelierte 1,5 h nach Beginn der HLM-Unterstützung mit der Kreatininkinase und auch mit der Kreatininkinase von „Muscle-Brain“-Typ (CK-MB). Wan et al. beschrieben eine Korrelation der CK-MB zu der IL-6-Konzentration 90 min nach Öffnen der Aortenklemme (82). Obwohl die punktuellen Korrelationen dieser Herzenzyme zur IL-6-

Konzentration einen gewissen Zusammenhang andeuten, erscheinen die geschilderten Korrelationen für eine sichere prognostische Aussage nicht ausreichend. Bei Die Korrelationen des NYHA-Grades mit der IL-6-Konzentration und dem APACHE II Score bei Patienten mit HLM-CABG und HLM-PTCA bestätigten die Bedeutung der kardialen Funktion für den postoperativen Verlauf.

Die erhobenen Patientendaten zeigten keine beweisenden Korrelationen zur IL-6-Konzentration und zum APACHE II Score besitzen. Eine sichere prognostische Aussage über den weiteren Verlauf der Erkrankung oder die Letalität war nicht möglich. Es ist anzunehmen, daß die Entstehung einer systemischen Entzündungsreaktion sich mit einem einzelnen Parameter nicht ausreichend beurteilen läßt. Neue Methoden zur frühen Prognoseabschätzung, wie in dieser Arbeit vorgestellt, könnten einen Beitrag zur frühzeitigen Erkennung von Patienten mit postoperativem SIRS leisten und gezielt einen raschen Therapiebeginn ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Die Letalität nach koronarer Bypass-Operation mit Einsatz der HLM (HLM-CABG) liegt bei derzeit 3-5%, hauptsächlich bedingt durch das Auftreten eines postinterventionellen systemischen Entzündungsreaktions-Syndroms (SIRS). Dieses SIRS kann zur Multiorgandysfunktion (MODS) bis hin zum Multiorganversagen (MOF) führen. Als Ursache werden vor allem der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und das operative Trauma diskutiert. Zytokine spielen dabei als Mediatoren mit teilweise eigener proinflammatorischer Aktivität eine wichtige Rolle. Der Verzicht auf die HLM und die Anwendung schonenderer Operationsverfahren sollen das Risiko einer systemischen Entzündungsreaktion nach Herzoperationen weiter vermindern. Um zu entscheiden, welcher Ansatz mehr Erfolg verspricht, ist es wichtig, den Anteil der HLM und des operativen Traumas an der systemischen Entzündungsreaktion zu kennen. Diese Unterscheidung war bei Untersuchungen an Patienten mit HLM-CABG bisher nicht möglich. In der vorliegenden Studie konnte erstmalig der Anteil der HLM an der systemischen Entzündungsreaktion bei der koronaren Bypass-Operation eingeschätzt werden. Ermöglicht wurde dies durch die Messung der Serumkonzentration des proinflammatorischen Zytokins Interleukin-6 (IL-6) und die Erhebung des APACHE II Score bei Patienten mit HLM-unterstützter PTCA (HLM-PTCA). IL-6 diente als Marker für die Ausprägung einer systemischen Entzündungsreaktion. Insgesamt wurden 136 Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht, wovon 8 einer HLM-PTCA, 41 einer HLM-CABG und 87 einer PTCA zugeführt wurden. Bei Patienten mit HLM-CABG bestand zusätzlich zum Einsatz der HLM ein operatives Trauma. An Patienten mit elektiver PTCA konnte der Anteil der PTCA am SIRS eingeschätzt werden.

Die HLM-PTCA ist ein Verfahren, welches gemäß den Richtlinien der „National registry for supported angioplasty“ bei Patienten eingesetzt wird, bei denen aufgrund der Schwere der Erkrankung eine alleinige PTCA oder eine koronare Bypass-Operation mit sehr stark erhöhtem Interventionsrisiko einhergehen. Bei diesen Patienten erfolgt eine standardisierte PTCA mit Kreislaufunterstützung durch die HLM.

Alle Patientengruppen zeigten typische IL-6-Verläufe in Abhängigkeit von der Intervention. Dabei war die postinterventionelle IL-6-Freisetzung bei der koronaren Bypass-Operation mehr als doppelt so hoch wie bei der HLM-PTCA. Die Korrelation der maximalen IL-6-Konzentration zur HLM-Dauer war bei Patienten mit HLM-PTCA stärker als bei Patienten mit HLM-CABG. PTCA-Patienten wiesen nur minimale Veränderungen der IL-6-Konzentration nach Intervention auf, der Anteil der PTCA an der Entstehung einer SIRS ist demzufolge vernachlässigbar klein. Somit war der IL-6-Anstieg nach HLM-PTCA hauptsächlich durch die HLM bedingt. Die mehr als doppelt so hohe IL-6-Konzentration bei HLM-CABG-Patienten erklärt sich durch das zusätzliche operative Trauma. Die Daten sprechen dafür, daß der Anteil des operativen Traumas an der IL-6-Freisetzung höher einzuschätzen ist als der Anteil der HLM.

Das Ausmaß der systemischen Entzündungsreaktion ließ sich einerseits durch die Zytokinkonzentration, andererseits durch den APACHE II Score nachweisen. Dessen Verlauf nach Intervention entspricht dem Verlauf der IL-6-Freisetzung. Die höchsten Score-Werte vor Intervention hatten Patienten mit HLM-PTCA als Folge der schweren kardialen Grunderkrankung. Nach Intervention kam es zu einem geringen Anstieg der Score-Werte um ca. 2,5 Punkte. Bei der HLM-CABG stiegen die Score-Werte am Interventionstag um 10 Punkte an und fielen bei unkompliziertem Verlauf am Folgetag rasch ab. Entsprechend einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe war ein APACHE II Score von <19 und raschem Abfall der Score-Werte am Folgetag mit einer sehr guten Prognose verbunden. Der Anstieg des APACHE II Scores war in der HLM-CABG-Gruppe mehr als doppelt so ausgeprägt wie in der HLM-PTCA-Gruppe. Während der APACHE II Score nach Intervention bei der HLM-CABG durch die Intervention bestimmt wird, überwiegt bei der HLM-PTCA der Anteil für die schwere Vorerkrankung. Da der Punktanstieg mit der Prognose korreliert, sprechen die Daten dafür, daß die HLM nur zum kleineren Teil zu der systemische Entzündungsreaktion beiträgt.

Die hier vorgestellten Untersuchungen quantifizieren anhand der IL-6-Serumkonzentration den Anteil der systemische Entzündungsreaktion, der durch die HLM bei herzchirurgischen Eingriffen verursacht wird. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß der Anteil des operativen Traumas an der systemischen Entzündungsreaktion den Anteil der HLM übertrifft. Der Verzicht auf den Einsatz der HLM bei minimal invasiven Verfahren könnte das Auftreten einer systemischen Entzündungsreaktion verringern, allerdings um weniger als die Hälfte. Eine mindestens ebenso starke Reduktion des SIRS und damit Verminderung des perioperativen Risikos wäre aufgrund der vorgestellten Daten von minimal invasiven Verfahren mit einer Verringerung des operativen Traumas zu erwarten.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Abe K, Nishimura M, Sakakibara T: Interleukin-6 and tumor necrosis factor during cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 41 (1994) 876-877
- 2) Ancalmo N, Busby JR: Minimally invasive coronary artery bypass surgery: really minimal ? *Ann Thorac Surg* 64 (1997) 928-929
- 3) Andersen LW, Baek L, Deng H, Lehd J, Krasnik M, Rasmussen JP: Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93 (1987) 115-119
- 4) Baue AE: The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardio-thoracic patients. *Ann Thorac Surg* 55 (1993) 822-839
- 5) Barton BE: Molecule of the month, IL-6: Insights into novel biological activities. *Clin Immun Immunopath* 85 (1997) 16-20
- 6) Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, Rebuzzi AG, Ciliberto G, Maseri A: Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 94 (1996) 874-877
- 7) Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W, Schein R, Sibbald W: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101 (1992) 1644-1655
- 8) Butler J, Chong GL, Baigrie RJ, Pillai R, Westaby S, Rocker GM: Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. *Ann Thorac Surg* 53 (1992) 833-838
- 9) Carlstedt F, Lind L, Lindahl B: Proinflammatory cytokines, measured in a mixed population on arrival in the emergency department, are related to mortality and severity of disease. *J Int Med* 242 (1997) 361-365
- 10) Casey LC: Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 56 (1993) 92-96
- 11) Casey LC, Balk RA, Bone RC: Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 119 (1993) 771-778
- 12) Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart R, Blackstone E, Kirklin J: Complement activation during cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 304 (1981) 497-503

- 13) Cremer M, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham KL, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst H-G: Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 61 (1996) 1714-1720
- 14) Cruikshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van-Damme J, Shenkin A: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci Colch* 79 (1990) 161-165
- 15) Deng MC, Dasch B, Erren M, Möllhoff T, Scheld HH: Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thor Surg* 62 (1996) 184-190
- 16) Deng MC, Roeder N, Plenz G, Erren M, Brisse B, Soeparwata R, Scheld HH: Proinflammatory Zytokine und kardiale Pumpfunktion. *Z Kardiol* 86 (1997) 788-802
- 17) 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 Cardiothorac Surg* 9 (1995) 22-29
- 18) Finkel M, Hoffman R, Shen L, Oddis C, Simmons R, Hattler B: Interleukin-6 (IL-6) as a mediator of stunned myocardium. *Am J Cardiol* 71 (1992) 1231-1232
- 19) Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL: Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 257 (1992) 387-389
- 20) Finn A, Naik S, Klein S, Levinsky RJ, Strobel S, Elliott M: Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105 (1993) 1016-1021
- 21) Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W: Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest* 113 (1998) 1290-1295
- 22) Fraunberger P, Walli AK, Seidel D: Stellenwert von Zytokinen in der Sepsisdiagnostik. *Infusionsther Transfusionsmed* 23(suppl 4) (1996) 109-116
- 23) Frering B, Dehoux M, Rolland C, Langlois J, Desmonts J: Circulating cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108 (1994) 636-641
- 24) Froon AHM, Greve JWM, van der Linden CJ et al.: Increased concentrations of cytokines and adhesion molecules in patients after repair of abdominal aortic

- aneurysma. *Eur J Surg* 162 (1996) 287-296
- 25) Fujiwara T, Seo N, Murayama T, Hirata S, Kawahito K, Kawakami M: Transient rise in serum cytokines during coronary bypass graft surgery. *Eur Cytokine Netw* 8 (1997) 61-66
- 26) Garlund B, Sjölin J, Nilsson A, Roll M, Wickerts C-J, Wretlind B: Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Inf Dis* 172 (1995) 296-301
- 27) Hack CE, De-Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack-van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, Thijss LG, Aarden LA: Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 74 (1989) 1704-1710
- 28) Haeffner-Cavaillon, N, Roussellier N, Ponzio O: Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98 (1989) 1100-1106
- 29) Hennein H, Ebba H, Rodriguez J, Merrick S, Keith F, Bronstein M, Leung J, Mangano D, Greenfield L, Rankin J: Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularisation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108 (1994) 626-635
- 30) Hoch RC, Rodriguez R, Manning T, Bishop M, Mead P, Shoemaker WC, Abraham E: Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit Care Med* 21 (1993) 839-845
- 31) Hummel M, Czerlinski S, Freidel N, Liebenthal C, Hasper D, von Baehr R, Hetzer R, Volk H-D: Interleukin-6 and interleukin-8 concentrations as predictors of outcome in ventricular assist device patients before heart transplantation. *Crit Care Med* 22 (1994) 448-454
- 32) Ikeda U, Ohkawa F, Seino Y, Yamamoto K, Hidaka Y, Kasahara T, Kawai T, Kazuyuki S. Serum interleukin-6 levels become elevated in acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 24 (1992) 579-584
- 33) Jansen N, van Oeveren W, Gu Y, van Vliet M, Eijsman L, Wildevuur R: Endotoxin release and tumor necrosis formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54 (1992) 744-748
- 34) Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S: Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* 40 (1993) 1016-1021

- 35) Khabar KSA, ElBarbary MA, Khouqeer F, Devol E, Al-Gain S, Al-Halees Z: Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: Differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immun Immunopath* 85 (1997) 97-103
- 36) Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86 (1983) 845-857
- 37) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13(10) (1985) 818-829
- 38) Kukielka GL, Smith CW, Manning AM, Youker KA, Michael LH, Entman ML: Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium - potential role in postreperfusion inflammatory injury. *Circulation* 92 (1995) 1866-1875
- 39) Le J, Vilcek J: Biology of Disease – Interleukin-6: A multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 61 (1989) 588-602
- 40) Loppnow H, Libby P: Adult human vascular endothelial cells express the IL-6 gene differentially in response to LPS and IL-1. *Cell Imm* 122 (1989) 493-503
- 41) Loppnow H, Libby P: Proliferating of interleukin-1-human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin-6. *J Clin Invest* 85 (1990) 731-738
- 42) Loppnow H, Werdan K, Reuter G, Flad H-D: The interleukin-1 and caspase families in the cardiovascular system. *Eur Cytokine Network* 9 (1998) 670-675
- 43) Ludwigs U, Hulting J: Acute physiology and chronic health evaluation II scoring system in acute myocardial infarction: a prospective validation study. *Crit Care Med* 23 (1995) 854-859
- 44) MacGowan GA, Mann DL, Kormos RL, Feldman AM, Murali S: Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol* 79 (1997) 1128-1131
- 45) Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S: Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 72 (1994) 561-566
- 46) Maury CPJ, Teppo A-M: Circulating tumor necrosis factor- α (cachectin) in myocardial infarction. *J Intern Med* 225 (1989) 333-336
- 47) Menasche P, Haydar S, Peynet J, DuBuit C, Merval R, Bloch G, Piwnica A, Tedgui A: A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery.

- J Thorac Cardiovasc Surg 107 (1994) 293-299
- 48) Menasche P: The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function. Curr Opinion Cardiol 10 (1995) 597-604
- 49) Miyao Y, Yasue H, Ogawa H, Misumi I, Masuda T, Sakamoto T, Morita E: Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 126 (1993) 1299-1304
- 50) Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L: Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. Crit Care Med 22 (1994) 1102-1107
- 51) Müller-Werdan U, Schumann H, Loppnow H, Fuchs R, Darmer D, Stadler J, Holtz J, Werdan K: Endotoxin and tumor-necrosis-factor- α exert a similar proinflammatory effect in neonatal rat cardiomyocytes, but have different cardiodepressant profiles. J Mol Cell Cardiol 30 (1998) 1027-1036
- 52) Müller-Werdan U, Werdan K, Schuster HP: Monitoring von kritisch Kranken mit Sepsis, Multiorgandysfunktionssyndrom und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Intensiv Notfallbehandlung 1 (1999) 10-24
- 53) Müller-Werdan U, Withaut R, Werdan K: Endotoxins as potential mediators of myocardial depression. In: Schultheiss H-P; Schwimmbeck (Hrsg): The role of immune mechanisms in cardiovascular disease. Springer, Berlin Heidelberg, 1997, S.146-156
- 54) Narazaki M, Kishimoto T: Interleukin-6. In: Nicola N (Hrsg.): Guidebook to cytokines and their receptors. Oxford University Press, Oxford, 1994, S. 56-61
- 55) Neumann F, Ott I, Gawaz M, Richard G, Holzapfel H, Jochum M, Schömig A: Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. Circulation 92 (1995) 748-755
- 56) Oz MC, Argentano M, Rose EA: What is minimally invasive coronary bypass surgery? Experience with a variety of surgical revascularization procedures for single vessel disease. Chest 112 (1997) 409-416
- 57) Packer M: How should physicians view heart failure ? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. Am J Cardiol 71 (1993) 3C-11C
- 58) Pilz G, Fraunberger P, Appel R, Kreuzer E, Werdan K, Walli A, Seidel D: Early

- prediction of outcome in score-identified, postcardiac surgical patients at high risk for sepsis, using soluble tumor necrosis factor receptor-p55 concentrations. Crit Care Med 24 (1996) 596-600
- 59) Pilz G, Gurniak T, Bujdoso O, Werdan K: A basic program for calculation of Apache II and Elebute scores and sepsis evaluation in intensive care medicine. Comput Biol Med 21 (1991) 143-159
- 60) Pilz G, Kreuzer E, Kääb S, Appel R, Werdan K: Early sepsis treatment with immunglobulins after cardiac surgery in score-identified high-risk patients. Chest 105 (1994) 76-82
- 61) Pilz G, Stäblein A, Reuschel-Janetschek E, Autenrieth G, Werdan K: The use of scoring systems in patients with cardiogenic and septic shock. In: Schlag G, Redl H (Hrsg): Progress in Clinical and Biological Research. Second Vienna Shock Forum, Vol. 308, 1989, S. 625-631
- 62) Pilz G, Werdan K: Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. Infection 18 (1990) 253-262
- 63) Pilz G, Kääb S, Kreuzer E, Werdan K: Evaluation of definitions and parameters for sepsis assessment in patients after cardiac surgery. Infection 22 (1994) 12/8-21/17
- 64) Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E: Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. Chest 103 (1993) 565-575
- 65) Prondzinsky R, Knüpfer A, Loppnow H, Redling F, Lehmann D, Stabenow I, Witthaut R, Radke J, Zerkowski HR, Werdan K: Surgical trauma contributes more potently than cardiopulmonary bypass to the inflammatory post cardiac surgery in bypass patients. Manuskript eingereicht.
- 66) Prondzinsky R, Müller- Werdan U, Pilz G, Witthaut R, Stabenow I, Werdan K, Zerkowski HR: Systemische Entzündungsreaktionen extrakorporaler Therapieverfahren (II): Der kardiopulmonale Bypass. Wien Klin Wochenschr 109/10 (1997) 346-353
- 67) Pullicino EA, Carli F, Poole S, Raferty B, Malik STA, Elia M: The relationship between the circulating concentration of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elektive surgery and accidental

- injury. *Lymphokine Res* 9 (1990) 231-238
- 68) Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF: Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 275 (1996) 1007-1012
- 69) Rocke DA, Gaffin SL, Willes MT, Koen Y, Brock-Utne JG: Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93 (1987) 832-837
- 70) Shan K, Kurrelmeyer K, Seta Yukihiro S, Wang F, Dibbs Z, Deswal A, Lee-Jackson D, Douglas LM: The role of cytokines in disease progression in heart failure. *Curr Op Cardiol* 12 (1997) 218-223
- 71) Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, Pepper JR, Evans TW: The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* 108 (1995) 718-724
- 72) Steinberg J, Kapelanski D, Olson J, Weiler J: Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106 (1993) 1008-1016
- 73) Tao W, Zwischenberger JB, Nguyen TT, Vertrees RA, McDaniel LB, Nutt LK, Herndon DN, Kramer GC: Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from blood flow redistribution and increased oxygen demand. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110 (1995) 819-828
- 74) Tennenberg SD, Clardy CW, Bailey WW, Solomkin JS: Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 50 (1990) 597-601
- 75) Tommaso C, Vogel R: National Registry for Supported Angioplasty: results and follow-up of three years of supported and standby supported angioplasty in high-risk patients. *Cardiology* 84 (1994) 238-244
- 76) Tonnesen E, Christensen VB, Toft P: The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol* 53 (1996) suppl 1-10
- 77) Tönz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Schmid ER, Joller-Jemelka HI, Pei P, Turina MI: Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Ann Thorac Surg* 59 (1995) 137-143
- 78) Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL:

- Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 27 (1996) 1201-1206
- 79) Wan S, LeClerc JL, Schmartz D, Barvais L, Huynh CH, Deviere J, DeSmet JM, Vincent JL: Hepatic release of interleukin-10 in steroid-pretreated patients. *Am Heart J* 133 (1997) 335-339
- 80) Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 63 (1997) 269-276
- 81) Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112 (1997) 676-692
- 82) 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* 111 (1996) 469-477
- 83) Werdan K: The activated immune system in congestive heart failure - from dropsy to the cytokine paradigm. *J Intern Med* 243 (1998) 87-92
- 84) Werdan K, Boeksteger P, Müller U, Pfeifer A, Pilz G, Reithmann C, Hallström S, Koidil B, Schuster HP, Schlag G: Akute septische Kardiomyopathie: Bestandteil des Multiorganversagens in der Sepsis ? *Med Klin* 86 (1991) 526-534
- 85) Westaby S: Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction induced by the extracorporeal circuit. *Int Care Med.* 13 (1995) 89-95
- 86) Whitten CW, Hill GE, Ivy R, Greilich PE, Lipton JM: Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of blood and/or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery. *Anesth Analg* 86 (1998) 28-33
- 87) World Medical Organisation: Declaration of Helsinki. *Brit Med J* 7070 (1996) 1448-1449

7. Thesen

1. Die Letalität bei der koronaren Bypass-Operation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM-CABG) beträgt derzeit 3-5 %, hauptsächlich bedingt durch das Auftreten eines postinterventionellen systemischen Entzündungsreaktions-Syndroms (SIRS) mit nachfolgender Multiorganfunktion (MODS) bis hin zum Multior- ganversagen (MOF).
2. Vor allem der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und das operative Trauma führen über eine Aktivierung von Neutrophilen, Monozyten und Lymphozyten zu einem SIRS.
3. Zytokine als Mediatoren mit teils eigener proinflammatorischer Aktivität spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung eines SIRS. Die Interleukin-6 (IL-6)- Serumkonzentration ist ein anerkannter Marker der systemischen Entzündungs- reaktion.
4. Das Ausmaß der systemische Entzündungsreaktion lässt sich einerseits durch die Höhe der Zytokinkonzentration, andererseits durch einen Anstieg des APACHE II Score auf hohe Punktewerte nachweisen. Der APACHE II Score dient zum Erfassen des Schweregrades der Erkrankung sowohl in Hinblick auf die aktuelle Ausprägung als auch den Verlauf, indem er Abweichungen physiologi- scher Parameter mit um so mehr Punkten belegt, je stärker diese Abweichungen sind.
5. In der vorliegenden Studie wird erstmalig der Anteil der systemischen Entzün- dungsreaktion nach koronarer Bypass-Operation eingeschätzt, der durch den Einsatz der HLM hervorgerufen wird. Ermöglicht wurde dies durch die Messung der Serumkonzentration des proinflammatorischen Zytokins IL-6 und die Erhe- bung des APACHE II Score bei Patienten mit Herz-Lungen-Maschinen- gestützter PTCA (HLM-PTCA). Durch den Einschluß von HLM-CABG-Patienten lässt sich der Einfluß des operativen Traumas, anhand der PTCA-Patienten der Einfluß der PTCA auf die IL-6-Freisetzung einschätzen.
6. Die Patienten mit HLM-CABG, HLM-PTCA und PTCA wiesen einen typischen IL-6-Verlauf nach der Interventionen auf. Dabei war die IL-6-Freisetzung bei der HLM-CABG mehr als doppelt so hoch wie bei der HLM-PTCA. Bei der elektiven PTCA zeigten sich nur minimale Veränderungen der IL-6-Konzentrationen.

7. Die Korrelationen der maximalen IL-6-Konzentration zur HLM-Dauer waren bei der HLM-PTCA stärker als bei der HLM-CABG. Dies erklärt sich durch den entscheidenden Einfluß der HLM auf die IL-6-Freisetzung bei fehlendem operativen Trauma bei der HLM-PTCA. Die vergleichbar starken Korrelationen der IL-6-Konzentrationen mit der HLM-Dauer, Aortenabklemmdauer und Operationsdauer bei der HLM-CABG sprechen dafür, daß die HLM und das operative Trauma die IL-6-Freisetzung in ähmlicher Ausprägung bedingen.
8. Der Verlauf des APACHE II Score entsprach dem Verlauf der IL-6-Freisetzung. Bedingt durch die schwere kardiale Erkrankung haben Patienten mit HLM-PTCA die höchsten Score-Werte vor Intervention. Der Anstieg der Score-Werte nach HLM-CABG war mehr als doppelt so hoch wie bei der HLM-PTCA. Der APACHE II Score am Interventionstag wird bei HLM-CABG-Patienten vor allem durch die Intervention bestimmt, bei HLM-PTCA-Patienten dagegen durch die Schwere der kardialen Grunderkrankung. Dies läßt vermuten, daß der Anstieg des APACHE II Score, und somit auch die Prognose, stärker vom operativen Trauma als von der HLM geprägt wird.
9. In Übereinstimmung zu früheren Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe war bei Patienten nach HLM-CABG ein unkomplizierter Verlauf mit einem Anstieg des APACHE II Score nach Intervention auf <19 Punkte und raschem Abfall der Score-Werte am folgenden Tag verbunden. Die prognostische Aussagekraft des APACHE II Score nach HLM-CABG konnte dadurch bestätigt werden.
10. Die hier vorgestellten Untersuchungen quantifizieren anhand der IL-6-Serumkonzentrationen und des APACHE II Score das Ausmaß der durch die HLM hervorgerufenen systemischen Entzündungsreaktion bei herzchirurgischen Eingriffen. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß der Anteil des operativen Traumas an der systemische Entzündungsreaktion den Anteil der HLM übertrifft.
11. Der Verzicht auf den Einsatz der HLM bei minimal invasiven Verfahren wird das Auftreten der systemische Entzündungsreaktion verringern können, allerdings um weniger als die Hälfte. Eine mindestens ebenso starke Reduktion des SIRS und damit eine Verminderung des perioperativen Risikos ist aufgrund der vorgestellten Daten von minimal invasiven Verfahren mit Minimierung des operativen Traumas zu erwarten.

L e b e n s l a u f

Persönliche Angaben

Name : Axel Knüpfer
Wohnort : Gr. Brunnenstr. 31
06114 Halle
Tel.: 0345/5323209

Geburtstag und -ort : 27.07.1969, Lutherstadt Wittenberg
Familienstand : ledig
Nationalität : deutsch

Mutter : Ingrid Knüpfer, Kindergärtnerin
Vater : Dr. med. Klaus Knüpfer, Arzt

Schulbildung

1976 - 1986 Besuch der Polytechn. Oberschule - Abschluß der 10. Klasse mit dem Prädikat : **Mit Auszeichnung**
1986 - 1988 Besuch der Erweiterten Oberschule - Abschluß Abitur mit dem Prädikat : **Sehr gut**
11.1988 - 1.1990 Armeedienst

Berufsausbildung

09/10. 1988 Arbeit auf einer ITS in Wittenberg
02.1990 - 09.1990 Arbeit auf einer chirurgischen Station in Wittenberg
10.1990 - 09.1996 Medizinstudium in Halle - Abschluß mit dem Prädikat: **gut**
10.1996 - 03.1997 Promotionsemester an der Martin-Luther-Uni Halle
Betreuer der Promotion: Prof. Dr. K. Werdan
04.1997-09.1997 Arbeit als AiP auf einer allgemeininternistischen Station mit den Schwerpunkten Kardiologie und Pulmologie
10.1997-04.1998 Arbeit im Labor der Kardiologischen Intensivmedizin der Universität Halle, Etablierung eines ELISA-Testsystems
05.1998-04.1999 Arbeit als AiP auf einer kardiologisch-angiologischen Station
ab 06. 1999 Anstellung als Weiterbildungsassistenz in einer internistischen Praxis für Kardiologie und Angiologie

Halle, den 11.12.1999

Axel Knüpfer

Erklärung

Ich erkläre hiermit, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, daß ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland, noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle/Saale, den 11.12.1999

A. Knüpfer

Publikationen

Abstracts

Prondzinsky R, Knüpfer A, Loppnow H, Stabenow I, Redling F, Lehmann D, Witthaut R, Radke J, Zerkowski H-R, Werdan K: Die Herz-Lungen-Maschine – wesentlicher Aktivator der Interleukin-6-Freisetzung während herzchirurgischer Eingriffe. Z Kardiol 87 (Suppl. 5) (1998) 296.

Prondzinsky R, Knüpfer A, Loppnow H, Stabenow I, Redling F, Lehmann D, Witthaut R, Radke J, Zerkowski H-R, Werdan K: Die Herz-Lungen-Maschine als wesentlicher Aktivator triggert nahezu die Hälfte der Interleukin-6-Freisetzung während herzchirurgischer Eingriffe. Intensivmed Notfallmed 35 (Heft 6) (1998) 464.

Prondzinsky R, Witthaut R, Stabenow I, Lehmann D, Redling F, Fraunberger P, Knüpfer A, Loppnow H, Zerkowski H-R, Werdan K: Cytokine release during high-risk coronary angioplasty triggered by cardiopulmonary bypass supported PTCA. Heart failure update 1998, 25-27 june, Glasgow, Scotland, UK.

Prondzinsky R, Knüpfer A, Loppnow H, Stabenow I, Redling F, Lehmann D, Witthaut R, Radke J, Zerkowski H-R, Werdan K: Das proinflammatorisches Interleukin-6 wird bei Herzoperationen annähernd zur Hälfte durch die Herz-Lungen-Maschine freigesetzt. Med Klin 94 (Abstractband I, C Poster 83) 1999.

Prondzinsky R, Knüpfer A, Witthaut R, Stabenow I, Redling F, Lehmann D, Radke J, Zerkowski H-R, Loppnow H, Werdan K: Cardiopulmonary bypass contributes to less than half of Interleukin-6 release post cardiac surgery. Crit Care Med 3 (suppl. 1, P213) (1999) 114.

Prondzinsky R, Knüpfer A, Witthaut R, Stabenow I, Redling F, Lehmann D, Radke J, Zerkowski H-R, Loppnow H, Werdan K: sCD 14, IL-6 and TNF-receptors, but not IL-1, IL-8 or TNF- α are elevated in plasma of patients undergoing high-risk coronary angioplasty with cardiopulmonary support. Crit Care Med 3 (suppl. 1, P212) (1999) 115.

Zeitschriftenbeiträge

Prondzinsky R, Knüpfer A, Loppnow H, Redling F, Lehmann D, Stabenow I, Witthaut R, Radke J, Zerkowski HR, Werdan K: Surgical trauma contributes more potently than cardiopulmonary bypass to the inflammatory response post cardiac surgery in bypass patients. Manuscript eingereicht.