

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
der Universitätskliniken des Saarlandes  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Larsen

**MYOKARDIALE ZYTOKINAUSSCHÜTTUNG  
IM RAHMEN AORTOKORONARER BYPASSOPERATIONEN  
IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ART DER ALLGEMEINANÄSTHESIE**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin an der  
Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes  
2009

vorgelegt von  
Stefanie Stoll  
geboren am 10.12.1981 in Heilbronn

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>II</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>IV</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>4</b>
<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>6</b>
<b>1 GRUNDLAGEN</b> .....	<b>8</b>
1.1 SYSTEMISCHE INFLAMMATORISCHE REAKTION NACH EXTRAKORPORALER ZIRKULATION ..	8
1.2 MONOZYTEN .....	9
1.3 ZYTOKINE .....	9
1.3.1 <i>Tumornekrosefaktor-alpha</i> .....	10
1.3.2 <i>Interleukin 6</i> .....	11
1.3.3 <i>Interleukin 10</i> .....	12
1.3.4 <i>Produktion von Zytokinen in parenchymatösen Organen</i> .....	13
1.3.4.1 Synthese von TNF- $\alpha$ .....	13
1.3.4.2 Synthese von IL6 .....	15
1.3.4.3 Synthese von IL10 .....	16
1.3.5 <i>Einfluss von Zytokinen auf die Herzleistung</i> .....	16
1.3.6 <i>Einfluss verschiedener Narkoseverfahren auf die Zytokinproduktion</i> .....	18
<b>2 FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>20</b>
<b>3 METHODIK</b> .....	<b>21</b>
3.1 PATIENTEN .....	21
3.2 OPERATIONSVERLAUF .....	23
3.2.1 <i>Anästhesie</i> .....	23
3.2.1.1 Präoperative Phase.....	23
3.2.1.2 Narkoseeinleitung .....	23
3.2.1.3 Narkoseaufrechterhaltung.....	24
3.2.1.4 Narkosebeatmung .....	25
3.2.1.5 Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution .....	25
3.2.2 <i>Herz-Lungen-Maschine</i> .....	25
3.2.2.1 Extrakorporale Zirkulation .....	25
3.2.3 <i>Postoperative Überwachung</i> .....	27
3.3 UNTERSUCHUNGEN ZUR ZYTOKINANTWORT .....	28
3.3.1 <i>Messzeitpunkte</i> .....	28
3.3.2 <i>Probenentnahme</i> .....	28
3.3.3 <i>Labormaterialien</i> .....	30
3.3.4 <i>Vollblutansatz</i> .....	30
3.3.5 <i>Messung der Zytokinkonzentrationen</i> .....	31
3.4 STATISTIK .....	32
<b>4 ERGEBNISSE</b> .....	<b>33</b>
4.1 DEMOGRAPHISCHE UND BIOMETRISCHE DATEN .....	34
4.2 UNTERSUCHUNGEN ZUR ZYTOKINANTWORT .....	35
4.2.1 <i>Interleukin 6</i> .....	35
4.2.1.1 Unstimulierte Zytokinkonzentration .....	35
4.2.2 <i>Interleukin 10</i> .....	39
4.2.2.1 Unstimulierte Zytokinkonzentration .....	39
4.2.2.2 Zytokinkonzentration nach ex-vivo-Stimulation mit LPS .....	45
4.2.3 <i>Tumornekrosefaktor-alpha</i> .....	48
4.2.3.1 Unstimulierte Zytokinkonzentration .....	48
4.2.3.2 Zytokinkonzentration nach ex-vivo-Stimulation mit LPS .....	54

---

<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>57</b>
5.1	WERTUNG DER METHODIK.....	57
5.1.1	<i>Patienten</i> .....	57
5.1.2	<i>Anästhesieverfahren und perioperative Therapie</i> .....	58
5.1.3	<i>Extrakorporale Zirkulation</i> .....	58
5.1.4	<i>Messzeitpunkte</i> .....	59
5.1.5	<i>Messmethodik</i> .....	59
5.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	60
5.2.1	<i>Spontane Zytokinfreisetzung</i> .....	62
5.2.2	<i>Zytokinfreisetzung nach Stimulation mit LPS</i> .....	66
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN</b> .....	<b>70</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>71</b>
	<b>PUBLIKATIONEN</b> .....	<b>86</b>
	<b>DANK</b> .....	<b>87</b>
	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>88</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronarer Bypass
ACT	Activated coagulation time
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of variance
AS	Aminosäuren
cAMP	Zyklisches Adenosin-Monophosphat
CARS	Compensatory antiinflammatory response syndrom
CD	Cluster of differentiation
CONSORT	Consolidated standards of reporting trials
CRP	Capsel-reaktives Protein
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
F	French
GCSF	Granulocyte-colony stimulating factor
gp	Glykoprotein
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IE	Internationale Einheiten
IL	Interleukin
INF- $\gamma$	Interferon-gamma
I $\kappa$ B	Inhibitorischer Faktor $\kappa$ B
JAK	Januskinase
kDa	Kilodalton
KHK	Koronare Herzkrankheit
LPB	Lipopolysaccharid-bindend
LPS	Lipopolysaccharid
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MW	Mittelwert
NF $\kappa$ B	Nuclear factor $\kappa$ B
PAF	Platelet activating factor
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase

---

PIAS	Proteininhibitoren der aktivierten Signaltransduktoren
PKC	Proteinkinase C
PMBC	Periphere mononuclear bloodcells
PTK	Protein-Tyrosin-Kinase
RA	Rezeptorantagonist
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
SEM	Standard error of the mean
SIRS	Systemic inflammatory response syndrom
SOCS	Suppressors of cytokine signaling
STAT	Signal transducers and activators of transcription
TACE	Tumornecrosisfaktor converting enzyme
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TLR	Toll like receptor
TNFR	Tumornekrosefaktor-alpha Rezeptor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha

## **MYOKARDIALE ZYTOTKINAUSSCHÜTTUNG IM RAHMEN AORTOKORONARER BYPASSOPERATIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ART DER ALLGEMEINANÄSTHESIE**

### **Zusammenfassung**

Herzoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) sind mit einer vorübergehenden systemischen inflammatorischen Antwort assoziiert, die zur Ausschüttung pro- sowie antiinflammatorischer Proteine führt. Zu diesen Proteinen gehören die Zytokine Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin 6 (IL6) und Interleukin 10 (IL10). Die Produktion der Zytokine wird durch die Narkoseführung mit verschiedenen Anästhetika beeinflusst.

Zytokine gelten als entscheidender prognostischer Faktor kardiochirurgischer Patienten, auch über den unmittelbar postoperativen Verlauf hinaus. Erhöhte kardiale TNF- $\alpha$ -Spiegel sind mit einem schlechteren Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert. Dabei spielt weniger der Zytokinspiegel an sich, als die Änderung über die Zeit sowie das Verhältnis der Menge der Zytokine zueinander die entscheidende Rolle.

Neben der monozytären Zytokinsynthese wird ein Teil der ausgeschütteten Zytokine im Myokard selbst gebildet. Myokardial synthetisiertes TNF- $\alpha$  hat dabei einen weit größeren Einfluss auf die Abnahme der Kontraktilität und die Apoptoserate als systemisch freigesetzte Zytokine.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde mit Hilfe eines Katheters im Sinus Coronarius die organspezifische Zytokinproduktion des Myokards im Verlauf aortokoronarer Bypass (ACB)-Operationen gemessen. Der Einfluss dreier verschiedener Narkoseregime auf unterschiedliche Zytokinkonzentrationen im peripheren arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius wurde beschrieben und analysiert. Im Hinblick auf die „multiple Hit Theorie des Multiorganversagens“ wurde zusätzlich die Stimulierbarkeit peripherer mononukleärer Blutzellen (PMBC) im perioperativen Verlauf untersucht. Eine Abnahme deren Stimulierbarkeit

korreliert laut vorhergehender Untersuchungen mit einem ungünstigen postoperativen Verlauf.

Im Zeitraum zwischen Mai 2005 und Januar 2007 wurden 63 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Zu verschiedenen Messzeitpunkten unmittelbar präoperativ, intraoperativ sowie innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden wurden jeweils ca. 10 ml Vollblut aus dem Koronarsinuskatheter sowie einem peripherarteriellen Zugang entnommen. Daraus wurde nach ein- beziehungsweise 24-stündiger ex-vivo-Kultur im Vollblutansatz die unstimulierte Plasmakonzentration von IL6, IL10 und TNF- $\alpha$  sowie die nach Stimulation mit Lipopolysaccharid (LPS) erreichten Konzentrationen von IL10 und TNF- $\alpha$  bestimmt. Die Messung der Zytokinkonzentrationen erfolgte mittels enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

Nur bei wenigen Patienten ergaben sich im unstimulierten Vollblutansatz oberhalb der Detektionsgrenze liegende Mengen an TNF- $\alpha$  und IL10, so dass wenig Aufschluss über den Verlauf deren Synthese gewonnen werden konnte. Allerdings zeigen unsere Ergebnisse eine messbare myokardiale IL6-Produktion, deren Ausmaß und Verlauf durch die Art des Narkoseregimes beeinflusst wird. Eine Narkoseführung mit Propofol verzögert dabei sowohl die systemische, als auch die kardiale proinflammatorische Zytokinproduktion.

Im Vergleich zur spontanen Zytokinausschüttung ließen sich nach Stimulation mit LPS sowohl im peripheren arteriellen als auch im Coronarsinusblut signifikant und im Ausmaß exponentiell gesteigerte Zytokinkonzentrationen messen. Auch bei Patienten, bei denen die Menge an spontan freigesetztem Zytokin unterhalb der Nachweisgrenze lag, konnte nach Stimulation eine Zytokinausschüttung nachgewiesen werden.

Nach Ende der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) kommt es sowohl im peripheren arteriellen Blut als auch im Sinus Coronarius zu einem signifikanten Abfall der gemessenen Plasmaspiegel von TNF- $\alpha$  und IL10. Im Vergleich zu Propofol und Desfluran begünstigt eine Narkoseführung mit Sevofluran dabei den anschließenden Wiederanstieg der Zytokin-Synthese im peripheren arteriellen Blut.

Signifikant niedrigere TNF- $\alpha$ -Spiegel unmittelbar nach Ende der EKZ im Blut des Sinus Coronarius im Vergleich zum peripheren arteriellen Blut belegen die eingeschränkte Reaktionsfähigkeit des Myokards, nach einem kardiochirurgischen Eingriff auf einen bakteriellen Stimulus zu reagieren.

Weiterführende Studien werden notwendig sein, um die klinische Relevanz des Zeitverlaufs der verschiedenen Zytokin-Plasmaspiegel und die Bedeutung der längeren Suppression der IL10-Synthese im Coronarsinusblut nach Sevoflurannarkose für die längerfristige postoperative Prognose kardiochirurgischer Patienten zu beurteilen.



---

**MYOCARDIAL CYTOKINE SYNTHESIS DURING CORONARY ARTERY  
BYPASS SURGERY AND ITS MODULATION BY DIFFERENT ANAESTHETIC  
REGIMES**

## **Summary**

Cardiac surgery using cardiopulmonary bypass (CPB) causes activation of inflammatory response. This is followed by increased levels of pro- and antiinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL6) and interleukin 10 (IL10). The use of different anaesthetic agents influences the production of these cytokines.

Serum cytokine levels are a relevant prognostic factor in cardiosurgical patients not only directly postoperative. High cardiac TNF- $\alpha$ -levels correlate with a poor clinical outcome after cardiac surgery. It is not the level of each cytokine itself but more the kinetics and the proportion of serum cytokine levels that play the most important role. Most of the cytokines are synthesized by monocytes but cardiomyocytes also take part in their production. Intramyocardially produced TNF- $\alpha$  decreases cardiomyocyte contractility and increases apoptosis rate much more effectively than systemic cytokines.

We measured myocardial cytokine synthesis during coronary artery bypass graft (CABG), using a coronary sinus catheter. The influence of three different anaesthetic regimes on the production of cytokines in peripheral arteries and coronary sinus was measured and analysed. Due to “multiple hit theory of multi-organ injury” we examined the stimulated ex-vivo cytokine response of peripheral mononuclear blood cells (PMBC). A lower ability of PMBC to respond on stimulation is known to correlate with an unfavourable postoperative outcome.

From May 2005 to January 2007, 63 patients were included in our study. Samples of arterial and coronary sinus blood were collected at four different timepoints directly preoperative, intraoperative and during the first 24 postoperative hours. Levels of TNF- $\alpha$ , IL10 und IL6 in the supernatants of patient sera were measured after one-

and 24-hour ex-vivo culture using enzyme linked immunosorbent assays (ELISA). In addition levels of TNF- $\alpha$  and IL10 after stimulation with lipopolysaccharide (LPS) were assayed.

Only a small number of the unstimulated patient sera showed detectable concentrations of TNF- $\alpha$  and IL10 so that this did not give much information. But we could show a significant myocardial IL6 production, which was influenced by the chosen anaesthetic agent, both in amplitude and kinetics. Anaesthesia with propofol seems to delay both the systemic and the cardiac cytokine production.

Compared with the spontaneous cytokine release, after stimulation with LPS the cytokine concentrations rose significantly and exponentially in peripheral arteries as well as in the coronary sinus. Even in patients that had no detectable spontaneous cytokine release LPS induced cytokine production.

Directly after CPB IL10 and TNF- $\alpha$ -plasma levels decreased significantly both in the peripheral arteries and in the coronary sinus. Anaesthesia with sevoflurane accelerated the reconstitution of cytokine synthesis in PMBCs of arterial blood as compared to desflurane and propofol.

TNF- $\alpha$  levels in coronary sinus after aortic cross-clamp removal are significantly lower than in peripheral arteries. This shows the impact of cardiac surgery on cardiomyocytes' reaction on bacterial stimulation.

Further investigation will be needed to show the relevance of kinetics of different cytokine plasma-levels and the importance of the extended suppression of IL10 synthesis in coronary sinus blood using sevoflurane anaesthesia on clinical outcome of cardiosurgical patients.

## Einleitung

Herzoperationen unter Benutzung der Herz–Lungenmaschine sind mit einer vorübergehenden systemischen inflammatorischen Antwort assoziiert, die zur Ausschüttung pro- sowie antiinflammatorischer Proteine führt [75, 126, 160]. Zu diesen Proteinen gehören die Zytokine TNF- $\alpha$ , IL6 und IL10. Die Produktion der Zytokine wird durch die Narkoseführung mit verschiedenen Anästhetika beeinflusst [143]. Neben der monozytären Zytokinsynthese wird ein Teil der ausgeschütteten Zytokine im Myokard selbst gebildet [37, 38, 78, 82, 112, 130, 135, 167].

Erhöhte Zytokinspiegel finden sich nicht nur im Zusammenhang mit kardiochirurgischen Eingriffen, sondern werden auch im Rahmen von Herzerkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit (KHK), fortschreitender Herzinsuffizienz und Kardiomyopathien beschrieben [108, 131, 132, 147]. Dabei übt myokardial synthetisiertes TNF- $\alpha$  einen weitaus größeren Einfluss auf die Abnahme der Kontraktilität und die Zunahme der Apoptoserate von Myokardzellen aus, als systemisch freigesetzte Zytokine [112, 155].

Zytokine werden über den unmittelbar postoperativen Verlauf hinaus als ein entscheidender Faktor für die längerfristige Prognose kardiologischer Patienten angesehen. Sie nehmen Einfluss auf die Abnahme der myokardialen Kontraktilität und die Entwicklung einer zunehmenden linksventrikulären Dysfunktion [4, 22, 112].

Um die pathophysiologischen Vorgänge besser zu verstehen und so möglicherweise therapeutisch eingreifen zu können, ist es wichtig, den genauen Produktionsort dieser Zytokine zu kennen.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb mit Hilfe eines Katheters im Sinus Coronarius die organspezifische Zytokinproduktion des Myokards im Verlauf aortokoronarer Bypass-Operationen gemessen. Der Einfluss verschiedener Narkoseregime auf unterschiedliche Zytokinkonzentrationen im peripheren arteriellen Blut und Blut im Sinus Coronarius wird beschrieben und analysiert.

Nicht nur das chirurgische Trauma an sich, sondern auch mögliche Infektionen im perioperativen Verlauf können eine Immunantwort des Patienten bewirken und bei ungünstigem Verlauf Organfunktionsstörungen zur Folge haben [50, 103]. Um diese

---

als „multiple Hit Theorie des Multiorganversagens“ beschriebenen Vorgänge ebenfalls organspezifisch zu beobachten, wurde zusätzlich die Stimulierbarkeit peripherer mononukleärer Blutzellen im perioperativen Verlauf untersucht. Diese immunkompetenten Zellen wurden sowohl aus einer peripheren Arterie als auch aus dem Sinus Coronarius entnommen und mit bakteriellem Endotoxin im Vollblutansatz stimuliert. Die gemessenen Zytokinkonzentrationen wurden ebenfalls in Abhängigkeit vom gewählten Narkoseregime analysiert und bewertet.

# 1 Grundlagen

In den folgenden Abschnitten wird ein Überblick über die immunologischen Vorgänge im Rahmen aortokoronarer Bypassoperationen gegeben. Die Grundzüge der Synthese und Wirkung verschiedener Zytokine werden vorgestellt und deren Einflüsse auf die myokardiale Funktion beschrieben. Schließlich wird ein Überblick über die im Rahmen unserer Untersuchung verwendeten Narkotika und deren Einfluss auf die Zytokinproduktion gegeben.

## 1.1 Systemische inflammatorische Reaktion nach extrakorporaler Zirkulation

Die vorübergehende inflammatorische Antwort nach Operationen unter Benutzung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) beruht unter anderem auf dem Kontakt des Blutes mit fremden Oberflächen, dem Einwirken von Scherkräften während der EKZ, der Ausschüttung von Endotoxinen und Ischämie-Reperfusionsvorgängen verschiedener Organe [160]. Im Rahmen dieser inflammatorischen Reaktion kommt es neben der verstärkten Synthese verschiedener proinflammatorischer Zytokine zur Komplementaktivierung, Leukozytenaktivierung und Expression von Adhäsionsmolekülen sowie zur Produktion radikaler Sauerstoffspezies [126, 160]. Durch ein Ungleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Zytokine, eine vermehrte Durchlässigkeit der Kapillaren sowie Veränderung und Aktivierung der neutrophilen Granulozyten und Beeinträchtigung der Thrombozyten kann eine zunehmende Organdysfunktion auf systemischer und lokaler Ebene entstehen [21]. Daneben kann man eine Abnahme der Proliferation monozytärer und neutrophiler Zellen beobachten. Dadurch wird die Synthese antiinflammatorischer Zytokine, die Antigen-Präsentation sowie das Ansprechen von Monozyten auf ex-vivo-Stimulation mit bakteriellem Lipopolysaccharid (LPS) gehemmt [20, 56, 91, 164]. Diese Abnahme der Stimulierbarkeit der PMBC korreliert mit einem ungünstigen postoperativen Verlauf sowie schlechterem klinischem Outcome chirurgischer Patienten [63, 172].

## 1.2 Monozyten

Monozyten nehmen im Rahmen der Immunantwort eine zentrale Stellung ein. Sie entstammen den myeloischen Stammzellen des Knochenmarks als den gemeinsamen Vorläuferzellen für Granulozyten und Makrophagen und gelangen zunächst als Monozyten in die Blutbahn, bis sie sich nach wenigen Tagen als ortsständige Makrophagen gewebetypisch ausdifferenzieren. Für das unspezifische, angeborene zelluläre Immunsystem haben sie größte Bedeutung, da sie als Makrophagen körperfremde Mikroorganismen, Virus befallene Zellen oder Tumorzellen vernichten können. Durch Antigenpräsentation können sie die zentralen Zellen des adaptiven, spezifischen Immunsystems, insbesondere T-Lymphozyten und Immunglobulinproduzierende B-Lymphozyten aktivieren. Daneben stellen sie den Hauptbildungsort der Zytokine dar und tragen entscheidend zur Zell-Zellkommunikation innerhalb der immunkompetenten Zellen bei. Sie bilden somit das wichtigste Bindeglied zwischen dem spezifischen und unspezifischen Immunsystem. Monozyten können durch bakterielle Toxine über Oberflächenrezeptoren aktiviert werden.

## 1.3 Zytokine

Zytokine sind lösliche Proteine, die als chemische Mediatoren bereits in kleinsten Konzentrationen (nano- bis picomolar) biologisch wirksam werden. Sie dienen der Signalübertragung zwischen unterschiedlichen Zellen und Zelltypen, wie z.B. Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen und Fibroblasten. Die Regulation der zeitlich und räumlich begrenzten Produktion und Ausschüttung der Zytokine erfolgt dabei auf der Ebene der Proteinsynthese. Aus der Stimulation der Zytokinsynthese resultiert ein steiler Konzentrationsanstieg der Zytokine [8].

Zytokine werden sowohl von verschiedenen im Körper frei beweglichen Zellen wie Monozyten und Makrophagen, als auch durch ortsständige Zellen wie Endothelzellen oder Myokardzellen produziert und ausgeschüttet. Es handelt sich dabei um Peptidmediatoren, die eine wichtige Rolle bei der Regulation zellulärer und humoraler Immunreaktionen spielen.

Die Wirkung der freigesetzten Zytokine wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Sie können neben auto- und parakrinen Effekten auch endokrine Wirkung hervorrufen. Dabei werden als grundlegende Mechanismen die Induktion von

Gewebserstörung durch Apoptose, die Aktivierung beziehungsweise Differenzierung der Zielzelle sowie regulatorischen Vorgänge unterschieden [1, 5].

Die Freisetzung von Zytokinen ist ein im Rahmen von immunologischen Vorgängen auftretendes Frühsymptom. Erhöhte Zytokinspiegel sind bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome, dem Anstieg typischer Entzündungsparameter wie dem Capsel-reaktiven Protein (CRP) oder dem Auftreten positiver Blutkulturen messbar [51].

Die Zytokine können in pro- sowie antiinflammatorische Mediatoren unterteilt werden. Von den hier behandelten Zytokinen wird TNF- $\alpha$  zu den pro- und IL10 zu den antiinflammatorischen Zytokinen gezählt. IL6 kommt eine Sonderstellung zu, da es sowohl pro- als auch antiinflammatorische Komponenten in sich vereint [60].

### 1.3.1 Tumornekrosefaktor-alpha

TNF- $\alpha$  stellt einen der wichtigsten Mediatoren der proinflammatorischen Immunantwort dar. 1975 wurde er das erste Mal von Carswell und Mitarbeitern beschrieben [25]. Bei TNF- $\alpha$  handelt es sich um ein Membranprotein aus insgesamt 157 Aminosäuren (AS) und einem Molekulargewicht von 17 kDa. Das dazugehörige Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 lokalisiert.

TNF- $\alpha$  spielt eine zentrale Rolle bei der Initiierung und Aufrechterhaltung von Entzündungsreaktionen [92]. Seine Freisetzung erfolgt aufgrund verschiedenster Stimuli wie zum Beispiel bakterieller, viraler, fungaler oder parasitärer Antigene [45], aber auch aufgrund hypoxischer oder ischämischer Zustände sowie nach Bestrahlung mit ultraviolettem Licht oder bei Anwesenheit freier Sauerstoffradikale [152]. Darmwandödeme, die eine Translokation von LPS aus dem Darm in den Blutkreislauf bewirken, führen ebenso zu einer Steigerung der Produktion von TNF- $\alpha$  [3]. In diesem Fall scheinen mononukleäre Zellen die wichtigste Quelle für die Zytokin-Produktion zu sein, allerdings induziert LPS auch die myokardiale TNF- $\alpha$ -Synthese [55, 80, 112].

TNF- $\alpha$  wirkt über TNF- $\alpha$ -Rezeptoren (TNFR), welche von nahezu allen kernhaltigen Zellen exprimiert werden [156]. Lösliche TNFR wirken nach Abspaltung von der Zellmembran als kompetitive Inhibitoren auf TNF- $\alpha$  und damit als antiinflammatorische Mediatoren. Durch die Produktion von TNF- $\alpha$  wird einerseits eine fortschreitende Produktion dieses proinflammatorischen Zytokins angeregt,

andererseits kommt es zur Synthese weiterer Entzündungsmediatoren wie IL6, platelet-activating factor (PAF), Eicosanoiden und oxidativen Radikalen. Ferner werden die zellulären Bestandteile des Immunsystems rekrutiert und stimuliert [112].

### 1.3.2 Interleukin 6

IL6 ist ein 26 kDa schweres Protein, das aus 184 Aminosäureresten besteht. Das dazugehörige Gen liegt auf Chromosom 7 (7p21). Seine Halbwertszeit im Plasma beträgt eine Stunde. IL6 ist ein essentielles Zytokin im Rahmen von Entzündungsvorgängen. Es wirkt als Wachstumsfaktor auf lymphoide Zellen, also B- und T-Lymphozyten [65].

Neben den Zellen klassischen Immungewebes wie die der Leber und der Milz oder von zirkulierenden Monozyten [12], wird IL6 ebenfalls von Kardiomyozyten [38, 73, 79, 100, 135] sowie verschiedenen anderen Zellen wie Skelettmuskelzellen [105], Enterozyten [124], Fibroblasten [42], glatten Muskelzellen [88] und Zellen der Hypophyse [104] synthetisiert. Auch Tumorzellen wie Myxomzellen des Herzens, Glioblastomzellen oder Myelomzellen können IL6 freisetzen [86]. Die Kupfferzellen der Leber sind aller Wahrscheinlichkeit nach der wichtigste Ort der IL6-Synthese [105]. Dort induziert IL6 als physiologischer Mediator die Bildung zahlreicher Proteine der Akute-Phase-Reaktion wie Fibrinogen,  $\alpha_2$ -Makroglobulin und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin [66, 90]. Ferner ist IL6 ein Wachstumsfaktor für aktivierte B-Zellen in der terminalen Differenzierungsphase und fördert zusammen mit anderen Zytokinen das Wachstum hämatopoetischer Stammzellen. Über die Stimulation der ACTH-Synthese und damit der Glucocorticoidsynthese wird die eigene Produktion im Sinne einer negativen Feedback-Regulation gehemmt [43, 84].

IL6 wirkt in der Mehrzahl der Fälle über einen löslichen IL6-Rezeptor. Der IL6/IL6-Rezeptorkomplex bindet an das in vielen Zellen in der Zellmembran vorkommende Glykoprotein gp130. Infolge der Bindung an gp130 kommt es zur Phosphorylierung einer Januskinase (JAK), wodurch weitere Signalkaskaden aktiviert werden und es zur Transkription verschiedener Gene in der Zielzelle kommt [65, 77].

Eine wichtige Rolle spielt IL6 im Rahmen rheumatologischer- und anderer Autoimmunerkrankungen wie z. B. dem Morbus Crohn. Das Ausmaß der IL6-Freisetzung eignet sich als Marker für die Schwere der Erkrankung und korreliert beim septischen Schock mit der Prognose der Patienten.



Neben pro-inflammatorischen Effekten scheint IL6 aber auch antiinflammatorische Wirkungen vermitteln zu können, sowohl durch eine direkte Hemmung, als auch durch Induktion natürlicher Antagonisten von TNF- $\alpha$  [137, 146, 166].

### 1.3.3 Interleukin 10

Das Zytokin mit der stärksten antiinflammatorischen Wirkung ist IL10. Es hat ein Molekulargewicht von 18 kDa. Der Genlocus liegt auf Chromosom 1 (1q31-32) und die Aminosäuresequenz besteht aus 178 AS [170]. IL10 zeigt sein wirksames antiinflammatorisches Potential durch die Hemmung der Produktion verschiedener proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$  [119], IL1 und IL6 mittels Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren der signal transducers and activators of transcription (STAT) family [26]. Es verhindert die für die TNF- $\alpha$ - und IL6-Synthese unbedingt notwendige Bildung des nuclear factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) dadurch, dass es der Abspaltung des inhibitorischen factor  $\kappa$ B (I $\kappa$ B) entgegenwirkt [93, 139, 157]. Ferner hemmt es die Funktion der Monozyten bzw. Makrophagen, T-Zellen und natürlichen Killerzellen, induziert in ihnen die Apoptose und steigert gleichzeitig die Produktion anderer antiinflammatorischer Moleküle [119]. Außerdem induziert es die Produktion spezifischer Zytokin-Inhibitoren wie zum Beispiel des IL1 Rezeptor Antagonisten (IL1-RA) [26, 61].

Das Protein wird hauptsächlich von Monozyten und CD4-T-Lymphozyten, aber auch von B-Lymphozyten freigesetzt. Allerdings kann es ebenso wie TNF- $\alpha$  und IL6 von Herzmuskelzellen produziert werden [82].

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz werden erniedrigte IL10-Spiegel gemessen, die zu einem erhöhten Ischämie-Reperfusionsschaden führen [54, 78, 142].

Andererseits scheint der Nachweis erhöhter IL10-Konzentrationen bei Patienten nach Operationen oder Verletzungen eine Immunsuppression zu reflektieren, die zu einer gesteigerten Anfälligkeit gegenüber weiteren infektiösen Noxen führt [153]. Auch bei onkologischen Erkrankungen wie z. B. dem Non-Hodgkin-Lymphom oder dem multiplen Myelom sowie bei systemischen Infektionen wie z. B. der Malaria werden erhöhte IL10-Plasmaspiegel gemessen. Die Medikation mit Glucocorticoiden kann die Synthese von IL10 induzieren [144, 159].

### 1.3.4 Produktion von Zytokinen in parenchymatösen Organen

Lange Zeit wurde die Zytokinproduktion ausschließlich den Zellen des Immunsystems wie Monozyten und neutrophilen Granulozyten zugeschrieben.

In den letzten fünfzehn Jahren fanden sich verstärkt Hinweise darauf, dass auch Zellen parenchymatöser Organe Zytokine synthetisieren können. Bankey et al. beschrieben die Synthese von IL6 nach Ischämieereignissen in der Leber und in der Lunge [7]. Auch das antiinflammatorische IL10 kann in der Leber synthetisiert werden [97]. Andere Autoren nennen die Splanchnikusregion als Hauptquelle für die Freisetzung von IL6 in Folge von Ischämie-Reperfusionsvorgängen an der unteren Extremität [125]. Neben den intrathorakalen und intraabdominalen Organen wird auch das Gehirn als Ursprung proinflammatorischer Zytokine beschrieben [122].

Im Herzen konnte unter anderem die Synthese von IL6, IL8, TNF- $\alpha$  und IL10 nachgewiesen werden [53, 80, 82, 83, 95, 112, 114, 158]. Während beispielsweise in der Leber die Produktion der verschiedenen Zytokine fast ausschließlich durch dort ansässige Zellen des Immunsystems übernommen wird [97], sind es im Herzen die Kardiomyozyten selbst, die einen beträchtlichen Teil der Zytokinproduktion übernehmen. So kommt den Kardiomyozyten und den im Herzen ansässigen Makrophagen beinahe der gleiche Anteil der Produktion des dort synthetisierten TNF- $\alpha$  zu [80].

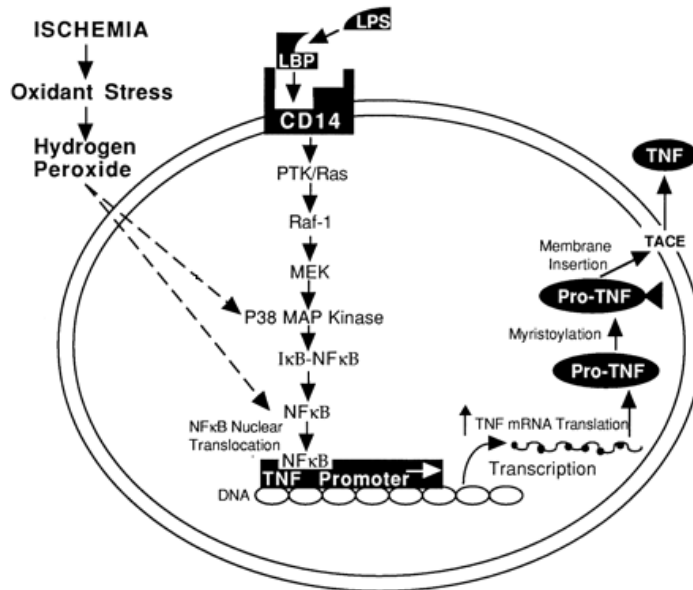
Unabhängig vom Produktionsort der Zytokine läuft deren Synthese gesteuert durch spezielle Signalkaskaden ab, die in den folgenden Abschnitten erläutert werden sollen.

#### 1.3.4.1 Synthese von TNF- $\alpha$

Der grundlegende Prozess der Synthese von TNF- $\alpha$  ist die Aktivierung von NF $\kappa$ B.

In den meisten Zelltypen ist das TNF- $\alpha$ -Gen inaktiv [11]. Es kann jedoch in den Zelltypen zugänglich gemacht werden, die über die nötigen Signalkaskaden und Transkriptionsvorrichtungen verfügen. Das bekannteste System ist die LPS-stimulierte TNF- $\alpha$ -Produktion in Makrophagen. LPS bindet an eine Vielzahl von Serumproteinen, die die makrophagenvermittelte proinflammatorische Antwort entweder positiv oder negativ beeinflussen [151]. LPS-bindende (LPB) Proteine ermöglichen in Kooperation mit toll like receptor 4 (TLR4) die Bindung von LPS an den CD14 Rezeptor von Makrophagen. Diese ruft eine schnelle Aktivierung der

Protein-Tyrosin-Kinase (PTK) hervor, die zur Phosphorylierung mehrerer intrazellulärer Proteinkinasen führt [24] (Abbildung1).



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der LPS- und Ischämie-induzierten TNF- $\alpha$ -Synthese. Modifiziert nach [113].

Schlüsselenzym ist die p38 mitogen-aktivierte Protein (MAP)-Kinase, die eine Abspaltung des I $\kappa$ B von NF $\kappa$ B verursacht. Bei NF $\kappa$ B handelt es sich um einen Zusammenschluss von fünf Untereinheiten namens p50/p105, p52/p100, p65, c-Rel und RelB, die entweder Homo- oder Heterodimere bilden, um die aktive Form des NF $\kappa$ B hervorzurufen [110]. In den meisten Zellen existiert NF $\kappa$ B in einem inaktiven Zustand, in dem es nicht fähig ist, TNF- $\alpha$  zu produzieren [107]. In diesem Zustand ist NF $\kappa$ B an seine inhibitorischen Proteine (I $\kappa$ B) gebunden, welche dessen Kernort maskieren. Nach Aktivierung der p38MAP-Kinase durch inflammatorische Stimuli kommt es zur Phosphorylierung von I $\kappa$ B, wodurch dieses abgebaut wird [99]. Das freie NF $\kappa$ B transloziert vom Zytoplasma in den Kern, wo es sich an einer der vier NF $\kappa$ B-bindenden Regionen anheftet und zur Produktion von TNF- $\alpha$  führt. Mindestens zwei dieser TNF-Promoterregionen müssen von NF $\kappa$ B besetzt sein, damit die Transkription von TNF- $\alpha$  ausgeführt werden kann [140]. Im Anschluss an die Synthese wird pro-TNF nach Abgabe ins Cytosol in die Zellmembran der jeweiligen Zelle integriert, wo es solange als pro-TNF verbleibt, bis es durch das TNF- $\alpha$ -converting-enzyme (TACE) in seine reife Form gespalten wird [14, 112].

Im Unterschied zu der durch LPS ausgelösten Synthese von TNF- $\alpha$ , läuft die durch Ischämie–Reperfusionereignisse ausgelöste myokardiale Produktion direkt über die durch p38MAP-Kinase und NF $\kappa$ B vermittelte Signalkaskade [112, 113].

#### 1.3.4.2 Synthese von IL6

Die Regulation der IL6-Genexpression wurde in den letzten Jahren verstärkt beforscht. Die wesentliche Funktion von IL6 ist die Rekrutierung verschiedener Abwehrmechanismen um Gewebsschäden zu limitieren. Der IL6-Promoter fungiert dabei als ein Biosensor für Stress und immunologische Homöostase. Er wird von einer Vielzahl verschiedener Stimuli induziert. Dazu gehören bakterielle Endotoxine, virale Antigene und andere inflammatorische Proteine wie TNF- $\alpha$  oder IL1 [2, 34, 104, 154]. Auch Ischämie-Reperfusionereignisse können zu einer vermehrten Produktion von IL6 führen [60, 135].

Durch Interaktion der genannten Stimuli mit der Promoterregion kommt es zur Aktivierung unterschiedlicher Enzyme wie der extracellular signal-regulated kinase (ERK), p38MAP-Kinase, Phosphoinositid-3 Kinase (PI3K/Akt) und NF $\kappa$ B, die eine Signalkaskade auslösen, an deren Ende die Synthese von IL6 steht [150]. Eine herausragende Rolle spielt dabei die p38MAP-Kinase vermittelte Signaltransduktion. Ähnlich wie im Rahmen der Synthese von TNF- $\alpha$  beschrieben, kann sie sowohl direkt durch Ischämie-Reperfusionereignisse, als auch über Interaktion von LPS mit dem membranständigen LBP ausgelöst werden und führt schließlich zu einer Aktivierung des NF $\kappa$ B [127].

Die IL6-Produktion wird über eine negative Feedbackregulation durch Inhibitoren der Zytokinsignalwege (SOCS) und Proteininhibitoren der STAT reguliert. SOCS werden neben IL6 von verschiedenen anderen Zytokinen wie IL4, Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) und granulozyte colony-stimulating factor (GCSF) induziert und führen zu einer Hemmung der für die IL6-Synthese notwendigen Signalwege [89].

Im Rahmen der Sekretion durch kultivierte Monozyten wird IL6 in mindestens fünf verschiedenen Formen sezerniert. Die Vielzahl unterschiedlicher IL6 Moleküle beruht auf posttranslationalen Modifizierungen. Die Subtypen unterscheiden sich im Bezug auf ihr Molekulargewicht und möglicherweise auch auf ihre biologischen Eigenschaften [9].

### 1.3.4.3 Synthese von IL10

Die genauen Mechanismen der IL10-Synthese sind bis heute nicht genau bekannt. Sie kann ebenso wie die Synthese der Zytokine IL6 und TNF- $\alpha$  mittels LPS stimuliert werden. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Signalkaskaden spielt im Fall von IL10 jedoch nicht der NF $\kappa$ B die entscheidende Rolle. Vielmehr kommt es zu einer durch p38MAP-Kinase gesteuerten Aktivierung des Transkriptionsfaktors Sp1, der dadurch eine vermehrte Biosynthese von IL10 bewirkt [106]. Eine Voraussetzung für die Synthese von IL10 ist die frühe Aktivierung der PTK und der Proteinkinase C (PKC). Beide können sowohl mittels TNF- $\alpha$  als auch durch zyklisches Adenosin-Monophosphat (cAMP) aktiviert werden [49, 111].

### 1.3.5 Einfluss von Zytokinen auf die Herzleistung

Die Aktivierung des Immunsystems und damit die Ausschüttung pro- sowie antiinflammatorischer Zytokine stellt einen entscheidenden Faktor im Rahmen der Entwicklung und dem Fortschreiten chronischer Herzerkrankungen dar.

Der Verlauf verschiedener Zytokinkonzentrationen im Rahmen aortokoronarer Bypassoperationen wurde von verschiedenen Autoren beschrieben. Je länger die Dauer der kardialen Ischämie, desto höhere Plasmaspiegel an proinflammatorischen Zytokinen können gefunden werden. Insbesondere kommt es unmittelbar nach Ende der Reperfusionphase zu einem deutlichen Anstieg der Zytokinkonzentrationen, da die Reperfusion eines ischämischen Myokards einen oxidativen Stress darstellt, in welchem das Reduktionsprodukt von molekularem Sauerstoff, Wasserstoffperoxid, zur Verletzung des Myokards beiträgt [59, 71].

Die Rolle von TNF- $\alpha$  im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz wurde unter anderem von Levine et al. beschrieben [98]. Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, dass im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz erhöhte Plasmaspiegel von TNF- $\alpha$  vorliegen, und dass diese mit einer schlechten Prognose der Erkrankung vergesellschaftet sind [36, 129]. Myokardiale Schädigung und Minderversorgung peripherer Gewebe scheinen die TNF- $\alpha$ -Sekretion zu triggern [109, 149]. Nach ischämischen Insultereignissen im Myokard ist die Expression von TNF- $\alpha$  in den nicht geschädigten Myozyten deutlich gesteigert [74].

Im Herzmuskel geht die Freisetzung von TNF- $\alpha$  mit einer reduzierten Ejektionsfraktion durch Abnahme der myokardialen Kontraktilität sowie einer

gesteigerten Apoptoserate myokardialer Zellen einher [22]. Im Verlauf kommt es zur Entwicklung zunehmender linksventrikulärer Dysfunktion, dem Auftreten von Kachexie, reduzierter Durchblutung der Skelettmuskulatur und gesteigerter endothelialer Dysfunktion [4, 112]. Im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe sind erhöhte TNF- $\alpha$ -Plasmaspiegel mit einem schlechterem Outcome assoziiert [13].

Physiologische Gegenspieler des TNF- $\alpha$  wie IL10 können dem nur begrenzt entgegen wirken. Therapeutische Ansätze mit TNF- $\alpha$ -Rezeptorantagonisten sind Thema einiger neuerer Studien. Auch Inhibitoren der Endotoxinausschüttung, welche den wichtigsten Trigger der Sekretion von TNF- $\alpha$  aus peripheren mononukleären Zellen darstellt, werden zunehmend erforscht [156].

IL6 hat ebenfalls einen Einfluss auf die kardiale Funktion. Erhöhte IL6-Plasmaspiegel sind mit negativ inotropen Effekten assoziiert [46, 167]. Dem liegt möglicherweise eine erhöhte Produktion an Stickstoffmonoxid (NO) zu Grunde [141]. Im Zusammenhang mit Ischämie-Reperfusionseignissen im Rahmen von Thrombolyse nach Myokardinfarkt oder nach kardiochirurgischen Eingriffen weisen erhöhte IL6-Spiegel auf eine ausgedehnte linksventrikuläre Funktionsstörung, eine deutliche Schädigung kardialer Myozyten sowie ein schlechteres klinisches Outcome hin [10, 72, 143]. Im Gegensatz dazu wurde von einem positiven Effekt proinflammatorischer Zytokine auf die Wundheilung nekrotischer Bereiche im Rahmen ischämischer Schädigung des Myokards berichtet [37].

In mehreren Studien wurden die freien Plasmaspiegel von IL10 bei Herzpatienten untersucht. Die Spiegel des antiinflammatorischen IL10 sind bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vermindert [54, 142]. Ein Mangel an IL10 führt durch gesteigerte Infiltration des Myokards mit neutrophilen Granulozyten zu einem erhöhten Ischämie-Reperfusionsschaden [78].

Eine verminderte Herzleistung nach Myokardinfarkt ist mit einer Abnahme der IL10-Plasmaspiegel sowie einer Abnahme des Verhältnisses von IL10 zu TNF- $\alpha$  assoziiert. Verschiedene Autoren beschreiben, dass weniger die Absolutwerte der jeweiligen Plasmaspiegel, als das Verhältnis zwischen TNF- $\alpha$  und IL10 eine wesentliche Bedeutung im Bezug auf die kardiale Funktion haben [53, 83].

### **1.3.6 Einfluss verschiedener Narkoseverfahren auf die Zytokinproduktion**

Die Modulation der Immunantwort nach chirurgischen oder experimentellen Stimuli durch volatile Anästhetika konnte an einer Vielzahl verschiedener Tiermodelle und klinischer Studien deutlich gemacht werden. In einigen Tier- oder in-vitro-Studien mit stimulierter Immunantwort zeigten die untersuchten volatilen Anästhetika suppressive Effekte auf die Zytokinproduktion [19, 48, 69, 117, 138]. Auch bei Patienten, die sich einer Bypassoperation unter Benutzung der Herz-Lungen-Maschine unterzogen, führte Sevofluran zu einer abgeschwächten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine [40, 41, 85].

De Hert et al. stellten einen kardioprotektiven Effekt von Sevofluran im Vergleich zu einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol unter den klinischen Bedingungen einer Bypassoperation mit HLM fest. Die mit Sevofluran anästhesierten Patienten hatten nach Ende der EKZ eine bessere Ventrikelfunktion und eine deutlich reduzierte Troponinfreisetzung [30]. Versetzt man die kardioplegische Lösung mit Sevofluran, kommt es zu einer abgeschwächten Aktivität neutrophiler Granulozyten nach kardiopulmonalem Bypass [120]. Kawamura et al. beschrieben 2006 eine verminderte Ausschüttung von IL6 und IL8 nach Narkoseführung mit Sevofluran im Rahmen kardialer Eingriffe [85].

Die kardioprotektive Funktion volatiler Anästhetika wurde inzwischen mehrfach bestätigt, so auch gerade für Patienten mit schlechter linksventrikulärer Pumpfunktion [29, 134]. Desfluran scheint dabei ähnlich wie Sevofluran zu wirken [29, 33]. Neuere Studien belegen neben einer Reduktion des Zellschadens und einer besseren Pumpfunktion auch eine kürzere Intensivstation- und Krankenhausverweildauer [32, 33]. Auch ein signifikant besseres Ein-Jahres-Outcome wurde in einer Arbeit dokumentiert [52].

Unter Einbeziehung des Effekts der Präkonditionierung durch volatile Anästhetika, deren Wirkung in einigen neueren Übersichtsarbeiten [16, 23, 31, 62, 168, 169] zusammengefasst wird, kann ein möglicher protektiver Effekt dieser Medikamente angenommen werden. Eine relevante Änderung von Morbidität und Mortalität unter Ausnutzung dieser Effekte konnte bislang nicht nachgewiesen werden [143].

Für eine klinisch relevante Kardioprotektion durch intravenöse Anästhetika gibt es derzeit keine ausreichenden Hinweise. Jedoch fungiert Propofol als Radikalfänger

und könnte aufgrund seiner chemischen Struktur membranstabilisierend wirken und dadurch kardioprotektive Eigenschaften haben [81, 136]. Auch durch antiapoptotische Mechanismen und Erhöhung der Aktivität der kardialen PKC scheint Propofol zu einer gewissen Kardioprotektion zu führen [133, 163]. Die Gabe von Propofol unmittelbar vor dem Lösen der Aortenklemme vermindert die systemische Entzündungsreaktion, allerdings ohne die myokardialen Schädigungen zu verkleinern. Möglicherweise kommt es durch Gabe von Propofol zu einer Störung der ansonsten streng gekoppelten Interaktion von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen und somit zu einem Ungleichgewicht zugunsten der antiinflammatorischen Mediatoren [28].

Andererseits wurden immunmodulatorische Effekte im Sinne einer gesteigerten Stimulierbarkeit mononukleärer Zellen in Bezug auf die TNF- $\alpha$ -Synthese nach Narkoseführung mit Propofol beschrieben [27, 68, 96, 145], welche mit einem positiven Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert sein könnten [63, 172].



## 2 Fragestellung

Inhalt unserer Untersuchung war es, die myokardiale Zytokinausschüttung bei ACB-Operationen unter Einsatz der EKZ zu untersuchen. Dabei wurden die unterschiedlichen Einflüsse einer Narkoseführung mit Sevofluran, Desfluran oder Propofol berücksichtigt.

Meldrum beschrieb in einem Übersichtsartikel von 1998 das Herz als ein TNF- $\alpha$  produzierendes Organ [112]. Im gleichen Jahr postulierten Sawa et al. die Freisetzung von IL6 aus hypoxischem Myokard [135]. 2006 gelang es Kaur und seinen Mitarbeitern, den gleichen Sachverhalt auch in Bezug auf IL10 festzustellen [82]. Verschiedene Autoren stellten messbare Unterschiede in der Konzentration der genannten Zytokine zwischen peripherem arteriellem Blut und Blut aus dem Sinus Coronarius fest [95, 158].

Anknüpfend an diese Beobachtungen wurden in unserer Studie folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Gibt es im Zeitverlauf einer aortokoronaren Revaskularisation messbare Unterschiede zwischen den Konzentrationen von IL6, IL10 und TNF- $\alpha$  im peripheren arteriellen Blut und denen im Blut des Sinus Coronarius?
- Wie unterscheidet sich die LPS-stimulierte Zytokinausschüttung in der in-vitro-Kultur mit peripherem arteriellem Blut von der mit Sinuscoronariusblut?
- Welchen Einfluss haben die volatilen Anästhetika Sevofluran und Desfluran und das intravenöse Narkotikum Propofol auf diese Parameter?

### 3 Methodik

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen einer prospektiven randomisierten monozentrischen Kohortenstudie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg erhoben. Die Durchführung der Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von 20 Monaten.

#### 3.1 Patienten

Nach Prüfung und Billigung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes, wurden zwischen Mai 2005 und Januar 2007 186 Patienten, die sich einer elektiven ACB-Operation unter Einsatz der EKZ an der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes unterziehen mussten, gemäß der CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Richtlinien [118] auf deren Eignung zur Teilnahme an der Studie geprüft. 94 von ihnen erfüllten die Aufnahmekriterien nicht, 29 andere verweigerten die Teilnahme an der Studie, sodass 63 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden konnten (Abbildung 2). Das Alter der Patienten lag zwischen 45 und 75 Jahren.

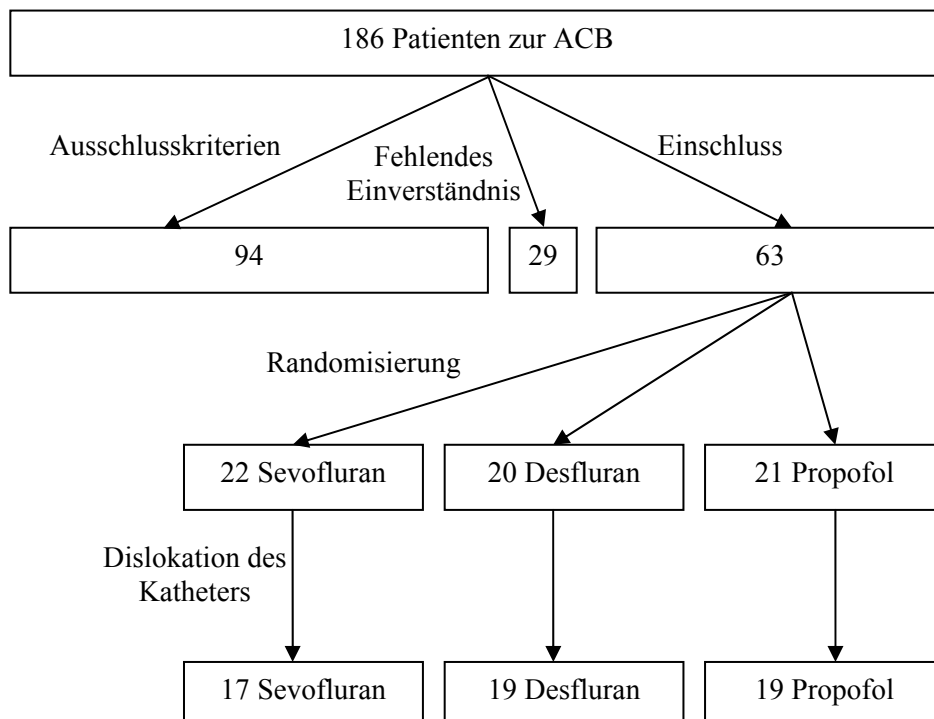


Abbildung 2: Übersicht der in die Untersuchung einbezogenen Patienten.

Im präoperativen anästhesiologischen Aufklärungsgespräch wurde nach ausführlicher Information über das geplante Vorgehen die mündliche und schriftliche Einverständniserklärung der Patienten eingeholt. Insbesondere wurde auf die durch das Platzieren des Koronarsinus-Katheters entstehenden möglichen Komplikationen wie Thrombose, Verletzung und Entzündung des Endokards und Einriss einer Herzkranzvene sowie auf die zusätzliche Strahlenbelastung durch die Anlage des Katheters unter Röntgenkontrolle hingewiesen.

Sofern keine Ausschlusskriterien vorlagen, wurden die Patienten gemäß des Randomisierungsplans einer der drei Gruppen zugeteilt.

Als Ausschlusskriterien galten:

- Fehlende Geschäftsfähigkeit
- Fehlende Einverständniserklärung des Patienten
- Teilnahme an einer anderen Studie
- Kardiovaskuläres Insultereignis innerhalb der letzten drei Monate
- Angiographische Ejektionsfraktion < 40%
- Notfalleingriff
- Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Immunsystems
- Kortikosteroid Dauertherapie
- Unverträglichkeit gegen eines der in der Untersuchung verwendeten Medikamente

Die drei Gruppen unterschieden sich im Bezug auf die Narkoseaufrechterhaltung (S-Gruppe: Sevofluran, D-Gruppe: Desfluran, P-Gruppe: Propofol).

Alle Patienten standen unter einer Dauermedikation mit beta-Rezeptor-Antagonisten, Nitraten oder Calciumantagonisten sowie einer thrombozytenaggregationshemmenden Therapie. Diese, wie auch eventuelle weitere Medikamente, wurden unabhängig von der Studie weiter verabreicht.

## **3.2 Operationsverlauf**

Die Eingriffe wurden nach den üblichen Standards bei ACB-Operationen durchgeführt. In den folgenden Abschnitten wird der Operationsverlauf mit Schwerpunkt auf die anästhesiologische Vorgehensweise beschrieben.

### **3.2.1 Anästhesie**

#### **3.2.1.1 Präoperative Phase**

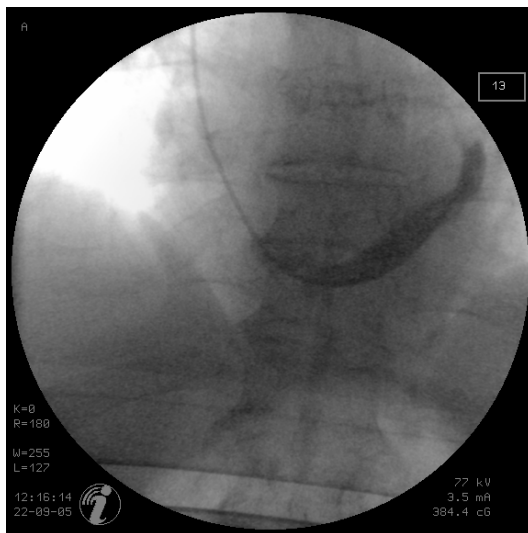
Alle Patienten wurden am Vorabend der Operation mit 5 mg Nitrazepam (Mogadan®, Hoffmann-La Roche AG; Grenzach-Wyhlen) und 60-90 min vor Beginn der Einleitung mit 1 mg Flunitrazepam (Rohypnol®, Hoffman-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) oral prämediziert. Ferner erhielten sie am Operationstag ihre vorbestehende Dauermedikation. Die unmittelbar präoperative Vorbereitung sowie die notwendigen invasiven Überwachungsverfahren folgten den üblichen Standards bei ACB-Operationen. Vor Narkoseeinleitung wurde allen Patienten ein periphervenöser und ein radialarterieller Zugang gelegt.

#### **3.2.1.2 Narkoseeinleitung**

Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit wurde zur Einleitung der Allgemeinanästhesie Etomidat (Etomidat-®Lipuro, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) 0,2-0,3 mg/kg, Sufentanil (Sufentanil DeltaSelect, DeltaSelectGmbH, Dreieich) 0,1-0,2 mg/kg und Rocuroniumbromid (Esmeron®, Organon GmbH, Oberschleißheim) 1 mg/kg verwendet.

Nach Einleitung der Vollnarkose wurden zusätzlich ein zentralvenöser Katheter, ein transurethraler Blasen Katheter, eine Magensonde und eine rektale Temperaturmesssonde gelegt. Zur organspezifischen Bestimmung der Zytokinausschüttung wurde den Patienten über das sonst übliche invasive Monitoring hinaus ein Koronarsinuskatheter unter Röntgenkontrolle angelegt (Abbildung 3). Hierbei handelte es sich um einen handelsüblichen Koronarangiographie-Katheter der Größe 6,0 F (Cordis, Langenfeld), der über die Vena jugularis interna im Sinus Coronarius des rechten Herzvorhofes platziert wurde. Die korrekte Lage des Katheters wurde anhand der Injektion eines Kontrastmittelbolus in den Koronarsinus, anhand der charakteristischen Druckkurve

sowie mittels einer Blutgasanalyse des durch den Katheter entnommenen Blutes mit der typischen niedrigen  $O_2$ -Konzentration bestätigt. Aus diesem Katheter wurde zu mehreren Messzeitpunkten innerhalb der nächsten 24 Stunden Blutproben entnommen. Die Anlage des Katheters erfolgte ausschließlich durch Herrn Prof. Dr. med. R. Larsen.



**Abbildung 3: Anlage des Koronarsinuskatheters unter Röntgenkontrolle.**

### 3.2.1.3 Narkoseaufrechterhaltung

Die drei Patientengruppen unterschieden sich im Bezug auf die Narkoseaufrechterhaltung. Sufentanil (Sufentanil DeltaSelect, DeltaSelectGmbH, Dreieich) wurde während der gesamten Narkose in der Dosierung von  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  in allen drei Gruppen verwendet. Dem Randomisierungsplan entsprechend erhielten 22 Patienten zur Narkoseaufrechterhaltung Sevofluran (Sevorane® Abott AG, Wiesbaden) (S-Gruppe) und 20 Patienten Desfluran (Suprane®, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim) (D-Gruppe). Bei weiteren 21 Patienten wurde die Narkose mittels Propofol (Propofol-®Lipuro 1%, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) (P-Gruppe) aufrechterhalten. Während der EKZ wurde in allen Gruppen Propofol per Dauerinfusion (Injectomat C-PS, Fresenius AG, Bad Homburg) gegeben. Die Dosierung des Hypnotikums sowie Relaxansgaben erfolgten nach klinischer Notwendigkeit durch den zuständigen Anästhesisten.

### **3.2.1.4 Narkosebeatmung**

Die Patienten wurden nach Durchführung der endotrachealen Intubation mit Ausnahme der Dauer der extrakorporalen Zirkulation kontrolliert beatmet (Primus®, Dräger AG, Lübeck), wobei Normoventilation ( $p_a\text{CO}_2$  37-43 mmHg) angestrebt wurde.

### **3.2.1.5 Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution**

Im Rahmen der Narkoseeinleitung wurde den Patienten durchschnittlich 1000 ml einer isotonen Vollelektrolytlösung (Sterofundin®, B. Braun AG Melsungen, Melsungen) infundiert. Zusätzlich wurden 1,5 g Cefuroxim (Zinacef®, Hoechst Pharma, Frankfurt/Main) als perioperative antibiotische Prophylaxe intravenös verabreicht. Die weitere Infusionstherapie bis zum Beginn sowie ab der Entwöhnung von der EKZ war nicht standardisiert. Nach Beendigung der EKZ erfolgte die Volumentherapie streng basierend auf den Füllungsdrücken des linken Vorhofes, die über einen vom Herzchirurgen unter direkter Sicht eingelegten linksatrialen Katheter kontinuierlich gemessen wurden. Hierzu wurden Vollelektrolyt- (Sterofundin®, B. Braun AG Melsungen, Melsungen) oder Gelatinelösungen (Gelafundin®, Braun Melsungen AG, Melsungen) verwendet. Das aus dem Operationsgebiet und nach Ende der EKZ aus der HLM abgesaugte Blut wurde maschinell aufbereitet (Cell Saver® 5, Haemonetics, München) und das dadurch wiedergewonnene autologe Erythrozytenkonzentrat bis zum Operationsende retransfundiert.

## **3.2.2 Herz-Lungen-Maschine**

Das Füllvolumen der HLM bestand aus 1500 ml Ringer-Laktat-Lösung (Ringer Lactat DAB 7 Braun®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und 500 ml Gelatinelösung (Gelafundin®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen).

### **3.2.2.1 Extrakorporale Zirkulation**

Nach Eröffnung des Perikards erhielten alle Patienten zur vollständigen Aufhebung der Blutgerinnung vor Kanülierung der Aorta eine Bolus von 300-500 IE/kg Heparin (Heparin Natrium Braun®, Braun Melsungen AG, Melsungen) über den zentralen Venenkatheter. Die Überwachung der Heparinwirkung erfolgte durch wiederholte Bestimmung der Activated Coagulation Time (ACT) (Hemochron® Incorporation,

Edison, NY, USA) im Vollblut der Patienten. Als unterer Grenzwert für eine ausreichende Heparinisierung wurde ein ACT-Wert von 400 s angesehen. Bei Bedarf wurden weiter Bolusinjektionen von 5000-10000 IE Heparin vorgenommen.

Für die EKZ wurden eine Rollerpumpe (Stöcker Instrumente GmbH, München) und ein Membranoxygenator (Medtronic Maxima®, Medtronic Düsseldorf) verwendet. Um Blutkoagel und Gewebepartikel abzufangen, war im arteriellen und venösen Schenkel der HLM jeweils ein Filter mit einer Porengröße von 40 µm integriert. Das Schlauchsystem (Jostra, Hirrlingen) war unbeschichtet. Die Einleitung des arterialisierten Blutes erfolgte über die Aorta ascendens, die venöse Drainage über eine über das rechte Herzohr eingeführte Zweistufenkanüle.

Die Perfusion wurde mit nicht pulsatilem Blutfluss und einem Strom-Zeit-Volumen von 2,4 l/min/m<sup>2</sup> Körperoberfläche betrieben. Als Perfusionsdruck wurde ein arterieller Mitteldruck zwischen 50 und 90 mmHg angestrebt. Dieser wurde gegebenenfalls durch Zufuhr vasokonstriktorisch oder vasodilatatorisch wirksamer Medikamente auf diesen Bereich eingestellt. Ein während der Bypassphase auftretender Volumenmangel konnte durch zusätzliches Nachfüllen von Gelatine-Lösung in die HLM ausgeglichen werden. Als unterer Grenzwert der Hämodilution wurde während der Dauer des kardiopulmonalen Bypass ein Hämatokritwert von 20% angesehen, bei dessen Unterschreiten die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfolgte.

Zur Senkung des Sauerstoffverbrauchs während der Dauer der EKZ wurde die aortokoronare Revaskularisation in mäßiger Hypothermie des Patienten (Zieltemperatur 32°C) durchgeführt, wobei die Kühlung intern über einen im Oxygenator der HLM integrierten Wäremeaustauscher (Medtronic, Düsseldorf) erfolgte. Zur weiteren Myokardprotektion wurde unmittelbar nach Aortenabklemmung und bei entlastetem linkem Herzen antegrad gekühlte kardioplegische Lösung (Blutkardioplegie nach Buckberg; Köhler Chemie, Alsbach-Hähnlein) in die Aortenwurzel infundiert. Die dazu verwendete Kanüle diente im weiteren Verlauf der Operation auch als Aortic-Root-Vent zur Drainage des linken Ventrikels.

Nach Ende der EKZ wurde zur Wiederherstellung der Blutgerinnung, in Abhängigkeit von der zuvor applizierten Heparinmenge, Protamin (Protamin Roche®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen), verdünnt in 100 ml isotoner

Kochsalzlösung, gegeben. Ein ACT-Wert nach Protamingabe im Bereich des Ausgangswertes vor Heparin-gabe  $\pm 20\%$  wurde als ausreichend für die wiederhergestellte Blutgerinnung angesehen. Zur Optimierung der Füllungsdrücke und Unterstützung der Myokardkontraktilität erhielten die Patienten im Bedarfsfall während und nach der Entwöhnung von der EKZ Dobutamin (Dobutamin Liquid, Fresenius Kabi, Bad Homburg)- und/oder Noradrenalin (Arterenol®, Sanofi-Aventis, Frankfurt/M.) per Dauerinfusionen.

### **3.2.3 Postoperative Überwachung**

Nach Ende der Operation wurden alle Patienten zur weiteren Überwachung auf die kardiochirurgische Intensivstation verlegt. Die dortige Therapie erfolgte auf Grundlage klinischer bzw. laborchemischer Gesichtspunkte nach den üblichen Behandlungsstandards durch die Kollegen der Herz-Thoraxchirurgie.



### **3.3 Untersuchungen zur Zytokinantwort**

Zu vier verschiedenen Messzeitpunkten wurden jeweils ca. 10 ml Vollblut aus dem Koronarsinuskatheter sowie aus dem peripherarteriellen Zugang entnommen. Daraus wurde nach ein- beziehungsweise 24-stündiger ex-vivo-Kultur im Vollblutansatz die unstimulierte Plasmakonzentration von IL6, IL10 und TNF- $\alpha$  sowie die nach LPS-Stimulation erreichten Konzentration von IL10 und TNF- $\alpha$  bestimmt.

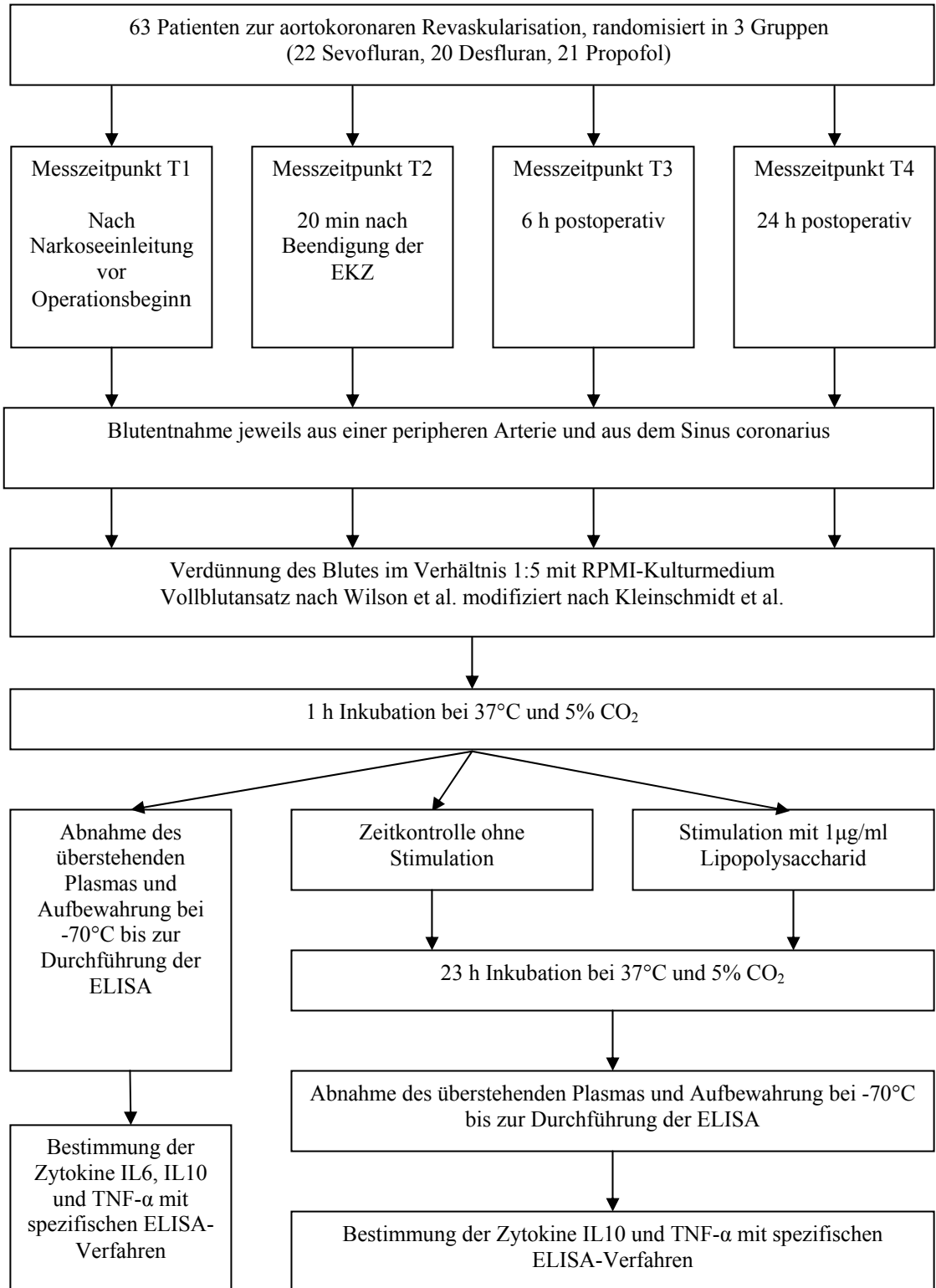
#### **3.3.1 Messzeitpunkte**

Die Messzeitpunkte waren wie folgt festgelegt:

- Messzeitpunkt 1 (T1): nach Narkoseeinleitung, vor Operationsbeginn
- Messzeitpunkt 2 (T2): 20 Minuten nach Beendigung der EKZ
- Messzeitpunkt 3 (T3): 6 Stunden postoperativ
- Messzeitpunkt 4 (T4): 24 Stunden postoperativ

#### **3.3.2 Probenentnahme**

Die Entnahme der Blutproben erfolgte in pyrogenfreie Blutentnahmeröhrchen der Firma Sarstedt (Lithium-Heparin Sarstedt Monovette®, Firma Sarstedt, Nümbrecht). Jeweils unmittelbar nach der Entnahme der Blutproben folgte die Weiterverarbeitung in Anlehnung an das von Wilson et al. beschriebene Protokoll [165] mit Modifikationen wie beschrieben in Kleinschmidt et al. 1998 [91]. Abbildung 4 gibt eine schematische Übersicht über den Untersuchungsablauf.



**Abbildung 4: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs.**

### 3.3.3 Labormaterialien

Zur Stimulation der Zytokinantwort wurde ein LPS aus *Escherichia coli* 0111:B4 (*Escherichia coli* 0111:B4, Sigma Aldrich, Taufkirchen) verwendet. In Voruntersuchungen war gezeigt worden, dass 1 µg/ml LPS zu einer maximalen Stimulation der monozytären Zytokinproduktion führt [116].

Das bakterielle Endotoxin sowie die in den Versuchen verwendeten Chemikalien wurden, wenn nicht anders erwähnt, von Sigma Aldrich Chemie (Taufkirchen) bezogen und waren von der höchsten erhältlichen Reinheit (molecular grade).

### 3.3.4 Vollblutansatz

Die entnommenen Blutproben wurden im Verhältnis 1:5 mit Roswell-Park-Memorial-Institute (RPMI) 1640-Zellkulturmedium (PAA Laboratories GmbH, Pasching, Österreich) verdünnt. Anschließend wurden sie in sterile pyrogenfreie Zellkulturplatten (Cellstar®, Greiner Bio-One International AG, Kremsmünster, Österreich) aliquotiert (2,5 ml pro Well). Aus zwei parallelen Versuchsansätzen erfolgte nach ein- und 24-stündiger Kultur die Bestimmung der spontanen sowie der LPS-stimulierten Zytokinfreisetzung.

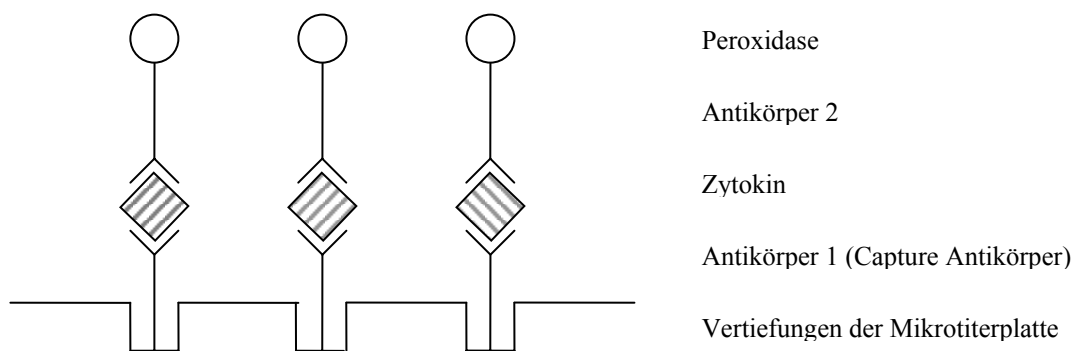
Die nichtstimulierten Aliquoten wurden bei 37°C in einer Atmosphäre mit 5% CO<sub>2</sub> und 95% Luftfeuchtigkeit inkubiert. Um einen Ausgangswert zu gewinnen wurde nach einstündiger Inkubation das Plasma aus einem der Wells entnommen, die übrigen verblieben für weitere 23 h im Inkubator. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurde das überstehende Plasma abpipettiert und bis zur Messung der Zytokinkonzentration mittels Enzyme-linked-immunosorbent-assays (ELISA) bei -70°C tiefgefroren.

Zur Bestimmung des Effekts der Endotoxinstimulation wurden die Aliquoten nach einstündiger Inkubation unter den oben beschriebenen Bedingungen mit 1 µg/ml LPS versetzt.

Nach Inkubation für weitere 23 h wurde ebenfalls das überstehende Plasma abpipettiert und bis zur Durchführung der ELISA bei -70°C aufbewahrt.

### 3.3.5 Messung der Zytokinkonzentrationen

Alle Zytokinbestimmungen wurden innerhalb von maximal sechs Monaten nach der Probenentnahme durchgeführt. Die Bestimmung der Zytokine TNF- $\alpha$ , IL6 und IL10 erfolgte mit spezifischen kommerziell erhältlichen ELISA-Kits der Firma BD Biosciences, San Diego, USA gemäß der vom Hersteller angegebenen Analysetechnik. Die Untersuchung basiert auf dem so genannten Sandwich-Prinzip, bei dem das zu bestimmende Antigen zwischen zwei Antikörpern eingebettet wird (Abbildung 5).



**Abbildung 5: Schematische Darstellung des ELISA-Prinzips.**

Am Boden einer Mikrotiterplatte wird ein gegen das zu bestimmende Antigen gerichteter monoklonaler Capture Antikörper aufgebracht. Die zu analysierenden Plasmaproben werden hinzupipettiert, woraufhin der spezifische Capture-Antikörper eine Verbindung mit dem Epitop des gesuchten Zytokins eingeht. Ungebundene Proteine werden durch einen Waschvorgang entfernt. Ein zweiter, enzymgekoppelter Antikörper wird aufgetragen und bindet an ein weiteres Epitop des Zytokins. Nicht gebundener Antikörper wird mit Hilfe eines Waschvorgangs nach Verstreichen einer spezifischen Inkubationszeit entfernt. Durch Zusatz einer peroxidaseabhängigen Substratlösung kommt es zu einer zur Menge an gebundenem Zytokin proportionalen Farbreaktion. Nach Verstreichen einer temperaturabhängigen Inkubationszeit von ca. 15 bis 30 min unter Ausschluss des Tageslichtes, wird die Farbreaktion durch das Hinzufügen von 1molarer Schwefelsäure (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) gestoppt. Der Farbumschlag wird in einem ELISA-Reader (ELx800™ Absorbance Microplate Reader, BioTEK® Instruments GmbH Bad Friedrichshall) photometrisch gemessen und unter

Verwendung entsprechender Software (BioTEK Gen5™) ausgewertet. Zur Ermittlung der Standardkurve dient eine in die ersten beiden Reihen der Mikrotiterplatte aufgebrauchte Verdünnungsreihe.

Nach Stimulation mit LPS steigt die Menge an Zytokin in erheblichem Maße an. Um im linearen Bereich der Standardkurve der Assays zu bleiben, wurden die LPS-stimulierten Proben zur Bestimmung von TNF- $\alpha$  vor der Bestimmung im Verhältnis 1:10 mit Waschpuffer verdünnt. Der Verdünnungsfaktor wurde anschließend bei der Berechnung der Zytokinkonzentration berücksichtigt. Die Proben zur Bestimmung von IL10 sowie die nichtstimulierten Proben blieben unverdünnt. Nach Herstellerangaben lag die minimale messbare Konzentration bei 2 pg/ml für TNF- $\alpha$ , bei 2,2 pg/ml für IL6 und bei 5 pg/ml für IL10.

### 3.4 Statistik

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe eines Statistikprogramms (SigmaStat® 3.1., Jandel Scientific, San Raphael, USA). Nach Prüfung auf Normalverteilung und Homogenität der Varianz (Kolmogorov-Smirnov-Test und Levene-Mediane-Test) wurden die unterschiedlichen Zytokinexpressionen im arteriellen Blut und im Coronarsinusblut zu jedem Zeitpunkt mittels gepaartem t-Test miteinander verglichen. Waren die Kriterien zur Durchführung parametrischer Testverfahren nicht erfüllt, wurde ein Wilcoxon Rangsummentest durchgeführt. Um Unterschiede zwischen den drei Gruppen innerhalb eines Zeitpunktes zu bestimmen, wurde bei normalverteilten Werten eine One way Analysis of Variance (ANOVA), andernfalls ein Kruskal-Wallis Test zur One way ANOVA on ranks durchgeführt. Zum Vergleich der Ergebnisse zwischen mehreren Messzeitpunkten diente der One Way ANOVA for repeated measures mit anschließender Anwendung der Methode nach Holm-Sidak. Waren in diesem Fall die Kriterien zur Durchführung parametrischer Testverfahren nicht erfüllt, so wurde als entsprechendes nichtparametrisches Testverfahren ein Friedmann Test mit post hoc Anwendung der Methode nach Dunn verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Die Ergebnisse wurden zusammengefasst als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung von Mittelwerten (SEM). Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels eines geeigneten Zeichenprogramms (SigmaPlot® 9.0, Jandel Scientific, San Raphael, USA).

## 4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Bestimmung der spontanen Freisetzung der Zytokine IL6, IL10 und TNF- $\alpha$  sowie der durch Endotoxin stimulierten Freisetzung der Zytokine IL10 und TNF- $\alpha$  im Zeitverlauf einer aortokoronaren Revaskularisation dargestellt. Zur besseren Veranschaulichung sind die Ergebnisse der S-Gruppe (Sevofluran) in gelber, die der D-Gruppe (Desfluran) in blauer und die der P-Gruppe (Propofol) in grauer Farbe dargestellt. Bei der Darstellung der Ergebnisse unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit wurde Rot als Farbe gewählt. Um den Unterschied zwischen peripherem arteriellen Blut und Blut aus dem Sinus Coronarius deutlich zu machen, sind die Ergebnisse in unterschiedlichen Helligkeiten dargestellt. Der jeweils hellere Farbton bezeichnet das periphere arterielle Blut.

Der Schwerpunkt der Untersuchung lag auf der grundsätzlichen Fähigkeit des Myokards Zytokine zu produzieren. Deshalb wurden im Anschluss an die in einzelne Gruppen unterteilten Beobachtungen ebenfalls sämtliche Messergebnisse aller in die Studie mit einbezogenen Patienten unabhängig vom gewählten Narkoseregime analysiert.

## 4.1 Demographische und biometrische Daten

Von den 63 zunächst an der Untersuchung teilnehmenden Patienten, konnten acht wegen vorzeitiger Dislokation des Coronarsinuskatheters und somit unvollständigen Daten nicht in die Auswertung einbezogen werden. Es wurden also 55 Patienten in die statistischen Untersuchungen aufgenommen, davon 17 in der S-Gruppe und jeweils 19 in der D- und P-Gruppe.

Die in die Untersuchung einbezogenen Personen repräsentieren ein typisches Kollektiv von Patienten zur aortokoronaren Revaskularisation mit den entsprechenden erkrankungsspezifischen Risikofaktoren, jedoch ohne spezielle Begleiterkrankungen.

Die demographischen, biometrischen sowie operationsbezogenen Daten sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Die Gruppen unterschieden sich im Bezug auf Alter, Größe, Gewicht sowie präoperative Ejektionsfraktion, Dauer der EKZ, Aortenklemmzeit und Operationsdauer nicht signifikant voneinander. In allen drei Gruppen wurden mehr Männer als Frauen untersucht, der jeweilige Anteil war in etwa gleich. Der perioperative Verlauf gestaltete sich bei allen in die Studie einbezogenen Patienten komplikationslos. Insbesondere gab es keinerlei Komplikationen im Zusammenhang mit dem Sinus Coronarius-Katheter.

	Gesamt	S-Gruppe (Sevofluran)	D-Gruppe (Desfluran)	P-Gruppe (Propofol)
Anzahl	55	17	19	19
Geschlecht [m/w]	45/10	14/3	16/3	15/4
Alter [Jahre]	62,48 ± 1,19	60,29 ± 1,92	61,84 ± 1,87	64,21 ± 2,29
Körpergröße [m]	1,72 ± 0,01	1,73 ± 0,02	1,72 ± 0,02	1,72 ± 0,02
Körpergewicht [kg]	84,87 ± 1,68	84,88 ± 3,48	83,32 ± 3,01	85,83 ± 2,39
Ejektionsfraktion [%]	66,36 ± 1,72	65,12 ± 4,03	65,89 ± 2,75	66,11 ± 2,49
EKZ-Dauer [min]	75,38 ± 2,68	75,94 ± 5,36	75,22 ± 5,04	75,00 ± 3,70
Aortenklemmzeit [min]	50,2 ± 1,93	52,00 ± 4,33	51,00 ± 3,29	47,84 ± 2,47
Operationszeit [min]	195,58 ± 4,72	195,12 ± 9,07	205,79 ± 6,67	185,70 ± 8,53

**Tabelle 1: Demographische, biometrische und operationsbezogene Daten.**

Angaben als MW ± SEM.

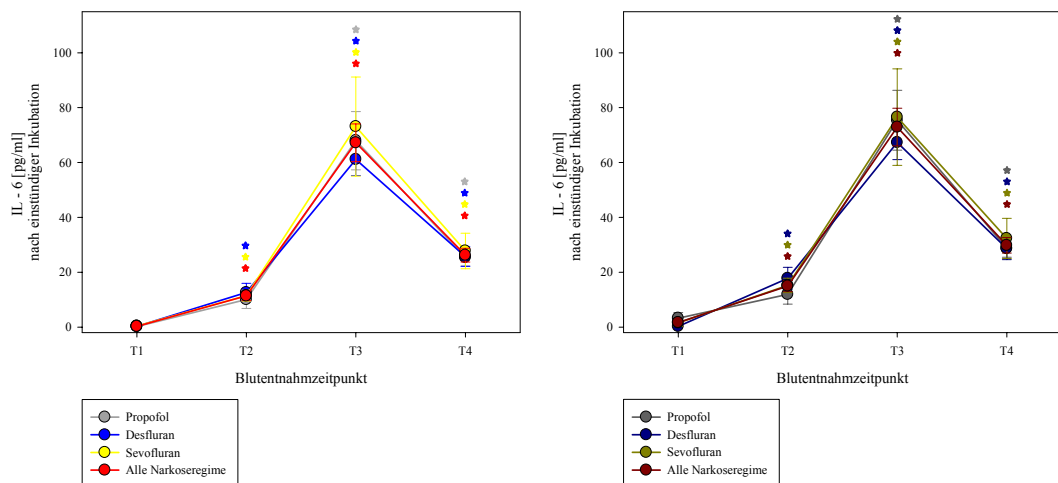
## 4.2 Untersuchungen zur Zytokinantwort

Zunächst werden die Ergebnisse der ELISA-Messungen zur Bestimmung der Konzentration von IL6 und IL10, anschließend die der Messungen des freigesetzten TNF- $\alpha$  dargestellt.

### 4.2.1 Interleukin 6

#### 4.2.1.1 Unstimulierte Zytokinkonzentration

In den folgenden Abbildungen sind die spontanen IL6-Konzentrationen im peripheren arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius nach einstündiger Kultur im Vollblutansatz dargestellt.



**Abbildung 6: IL6 im arteriellen Blut (links) und im Blut des Sinus Coronarius nach einstündiger Inkubation.**

Darstellung als MW  $\pm$  SEM. Sterne in der jeweiligen Farbe markieren signifikante Unterschiede im Vergleich zum Zeitpunkt T1.

Im unstimulierten Vollblutansatz konnten nach einstündiger Inkubation sowohl im arteriellen, als auch im Blut des Sinus Coronarius zum Zeitpunkt T1 nur bei knapp der Hälfte der Patienten pro Gruppe messbare Konzentrationen von IL6 gefunden werden. Ab T2 waren bei nahezu allen Patienten IL6-Konzentrationen oberhalb der Detektionsgrenze festzustellen. Es zeigten sich dabei teilweise große intra- und interindividuelle Unterschiede in den gemessenen Zytokinkonzentrationen.

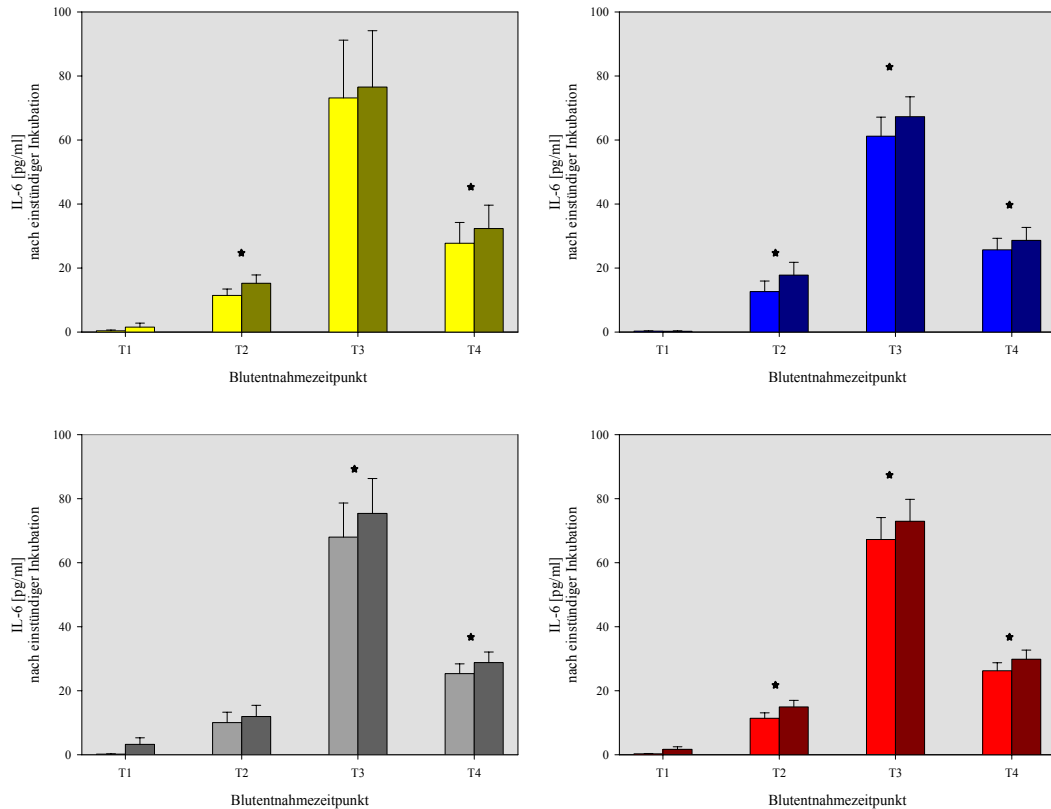
Zum Zeitpunkt T2 lässt sich sowohl im peripheren arteriellen als auch im Coronarsinusblut in der S- und in der D-Gruppe ein signifikanter Anstieg der IL6-Konzentration messen ( $p < 0,05$ ). In der P-Gruppe ist zu diesem Zeitpunkt noch kein



Unterschied zur präoperativen Zytokinkonzentration festzustellen. Zum Zeitpunkt T3 kommt es auch in der P-Gruppe zu einem deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel von IL6, sodass jetzt in allen drei Gruppen ein signifikanter Unterschied zur Ausgangskonzentration am Zeitpunkt T1 vorhanden ist ( $p < 0,05$ ). Auch 24 Stunden postoperativ zum Zeitpunkt T4 ist dieser Unterschied noch messbar ( $p < 0,05$ ). Bei Betrachtung der Werte unabhängig vom gewählten Narkoseregime ist der gleiche Verlauf wie in der S- und D-Gruppe zu beobachten. Innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden ist kein unterschiedlicher Verlauf der Zytokinkonzentrationen im peripheren arteriellen Blut und Sinuscoronariusblut festzustellen.

Auch zwischen den drei gewählten Narkoseregimen gab es an keinem der vier Blutentnahmezeitpunkte signifikante Unterschiede.

In den folgenden Diagrammen werden die Zytokinkonzentrationen im arteriellen Blut mit denen im Blut des Sinus Coronarius nach einstündiger Kultur im Vollblutansatz miteinander verglichen. Zunächst werden die drei Gruppen getrennt dargestellt, im letzten Bild erfolgt die Betrachtung aller 55 Patienten unabhängig vom gewählten Narkoseregime.



**Abbildung 7: Gegenüberstellung der gemessenen IL-6-Konzentrationen nach einstündiger Inkubation in den Gruppen S (gelb), D (blau) und P (grau) sowie unabhängig vom gewählten Narkoseregime (rot).**

Jeweils hellerer Farbton: Arteriell Blut, dunklerer Farbton: Blut des Sinus Coronarius. Darstellung als  $MW \pm SEM$ . Sterne markieren signifikante Unterschiede zwischen peripherem arteriellem Blut und Blut des Sinus Coronarius.

Vergleicht man die Messergebnisse, gibt es zum Zeitpunkt T1 weder in einer der drei Gruppen, noch bei Betrachtung der Werte unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit Unterschiede zwischen peripherem arteriellem Blut und Coronarsinusblut. Zum Zeitpunkt T2 kann man bei Patienten, deren Narkose mit volatilen Anästhetika geführt wurde (S-Gruppe und D-Gruppe), im Coronarsinusblut signifikant höhere Zytokinkonzentrationen als im peripheren arteriellen Blut messen. In der P-Gruppe ist dies erst ab dem Zeitpunkt T3 der Fall. Dieser Unterschied bleibt bis

einschließlich T4 in allen drei Gruppen, mit Ausnahme der S-Gruppe zum Zeitpunkt T3, bestehen. Bei Betrachtung aller Patienten unabhängig vom gewählten Narkoseregime sind zu allen drei intra- und postoperativen Zeitpunkten hoch signifikante Unterschiede zwischen peripherem arteriellen Blut und Blut des Sinus Coronarius bezüglich der IL6-Konzentrationen zu messen.

Die Anzahl an Seren mit messbarer Zytokinsynthese in der peripheren Arterie und im Sinus Coronarius, die Messergebnisse und die mittels paired t-test bzw. Wilcoxon Rank Sum Test ermittelten p-Werte sind in Tabelle 2 aufgelistet.

	Blutentnahme-zeitpunkt	m	Periphere Arterie	Sinus Coronarius	p	Signifikanz
S-Gruppe	T1	4/4	0,381 ± 0,246	1,552 ± 1,246	0,844	ns
	T2	17/16	11,443 ± 2,015	15,215 ± 2,623	0,005	s
	T3	17/17	73,123 ± 18,051	76,537 ± 17,601	0,092	ns
	T4	17/17	27,755 ± 6,474	32,326 ± 7,326	0,009	s
D-Gruppe	T1	7/5	0,265 ± 0,119	0,249 ± 0,134	0,813	ns
	T2	17/18	12,629 ± 3,331	17,760 ± 4,018	<0,001	s
	T3	19/19	61,164 ± 5,962	67,298 ± 6,197	<0,001	s
	T4	19/19	25,704 ± 3,570	28,630 ± 4,044	0,014	s
P-Gruppe	T1	7/8	0,201 ± 0,074	3,273 ± 2,013	0,164	ns
	T2	18/17	10,065 ± 3,254	11,912 ± 3,550	0,669	ns
	T3	19/19	67,991 ± 10,617	75,407 ± 10,903	<0,001	s
	T4	19/19	25,373 ± 3,048	28,784 ± 3,297	<0,001	s
Alle Narkose-regime	T1	18/17	0,278 ± 0,089	1,697 ± 0,800	0,372	ns
	T2	52/51	11,376 ± 1,700	14,95 ± 2,012	<0,001	s
	T3	55/55	67,219 ± 6,881	72,955 ± 6,841	<0,001	s
	T4	55/55	26,224 ± 2,529	29,826 ± 2,846	<0,001	s

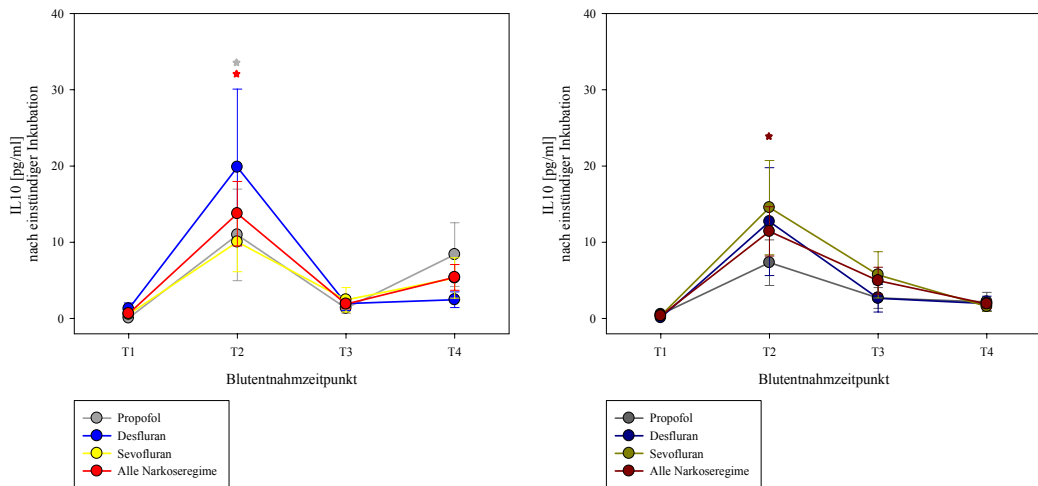
**Tabelle 2: Gegenüberstellung der gemessenen IL6-Konzentrationen [pg/ml] im arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius nach einstündiger Inkubation.**

Darstellung als MW ± SEM; m = Anzahl der Seren mit messbarer Zytokinsynthese (periphere Arterie/Sinus Coronarius); ns = nicht signifikant, s = signifikant.

## 4.2.2 Interleukin 10

### 4.2.2.1 Unstimulierte Zytokinkonzentration

In den folgenden Abbildungen sind die spontanen IL10-Konzentrationen im peripheren arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius nach einstündiger Kultur im Vollblutansatz dargestellt.



**Abbildung 8: IL10 im arteriellen Blut (links) und im Blut des Sinus Coronarius nach einstündiger Inkubation.**

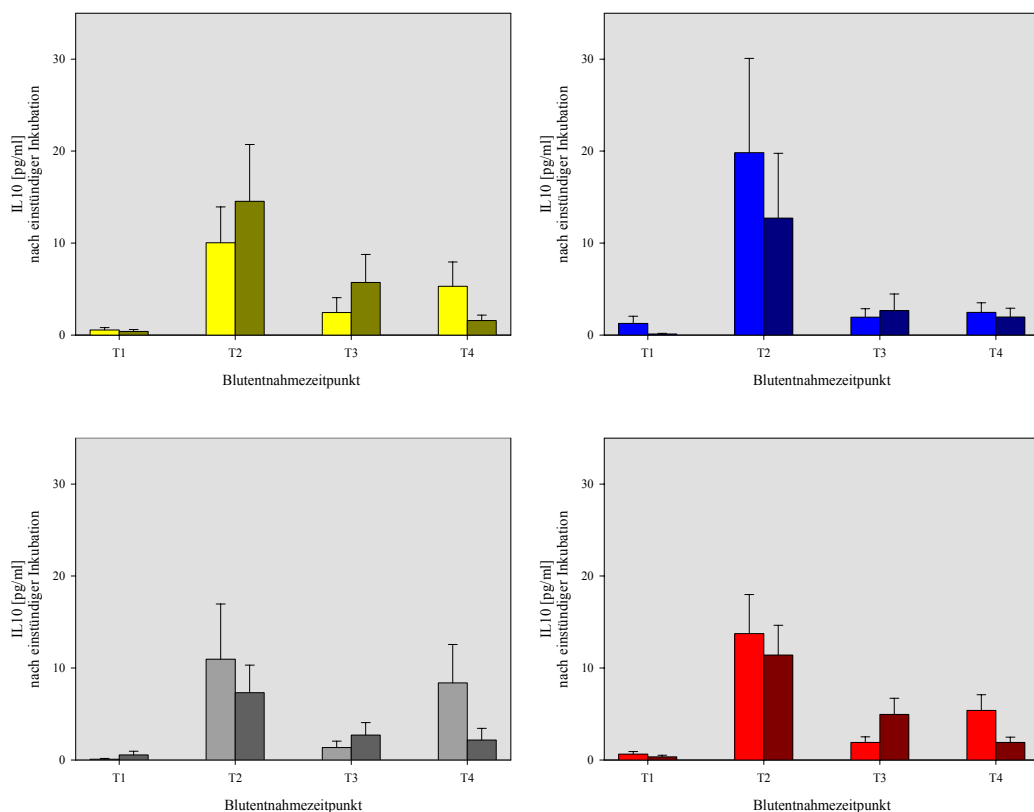
Darstellung als MW  $\pm$  SEM. Sterne in der jeweiligen Farbe markieren signifikante Unterschiede im Vergleich zum Zeitpunkt T1.

Im unstimulierten Vollblutansatz konnten nach einstündiger Inkubation sowohl im arteriellen Blut, als auch im Blut des Sinus Coronarius zum Zeitpunkt T1 nur bei weniger als fünf Patienten pro Gruppe messbare Konzentrationen von IL10 gefunden werden. Ab T2 waren bei knapp der Hälfte aller Patienten IL10-Konzentrationen oberhalb der Detektionsgrenze festzustellen. Es zeigten sich dabei teilweise große intra- und interindividuelle Unterschiede in den gemessenen Zytokinkonzentrationen. Zum Zeitpunkt T2 lässt sich in der P-Gruppe im arteriellen Blut eine signifikant gesteigerte IL10-Konzentration im Vergleich zum präoperativen Wert messen ( $p < 0,05$ ). Sechs Stunden (T3) und 24 Stunden (T4) postoperativ sind die IL10-Konzentrationen zum Ausgangswert zurückgekehrt. Signifikante Unterschiede zu T1 lassen sich zu diesen Zeitpunkten nicht mehr feststellen. Ähnliche Ergebnisse treten für eine Betrachtung der Patienten unabhängig vom gewählten Narkoseregime auf. Im Blut aus dem Sinus Coronarius kann man bei Beurteilung der Ergebnisse unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ebenfalls einen signifikanten Anstieg der

IL10-Konzentration zum Zeitpunkt T2 beobachten. Ebenso wie im arteriellen Blut ist auch dieser Wert zu den Zeitpunkten T3 und T4 wieder auf das Ausgangsniveau zurückgefallen. Tendenziell lässt sich diese Beobachtung auch bei getrennter Betrachtung der einzelnen Gruppen vornehmen. Demnach zeigt sich hier im Verlauf der Zytokinkonzentrationen kein wesentlicher Unterschied zwischen peripherem arteriellen Blut und Blut aus dem Sinus Coronarius.

Zwischen den drei gewählten Narkoseregimen gab es ebenfalls an keinem der vier Blutentnahmezeitpunkte signifikante Unterschiede.

In den folgenden Diagrammen werden die Zytokinkonzentrationen im arteriellen Blut mit denen im Blut des Sinus Coronarius nach einstündiger Kultur im Vollblutansatz miteinander verglichen. Zunächst werden die drei Gruppen getrennt dargestellt, im letzten Bild erfolgt die Betrachtung aller 55 Patienten unabhängig vom gewählten Narkoseregime.



**Abbildung 9: Gegenüberstellung der gemessenen IL10-Konzentrationen nach einstündiger Inkubation in den Gruppen S (gelb), D (blau), und P (grau) sowie unabhängig vom gewählten Narkoseregime (rot).**

Jeweils hellerer Farbton: Arteriell Blut, dunklerer Farbton: Blut des Sinus Coronarius. Darstellung als  $MW \pm SEM$ .

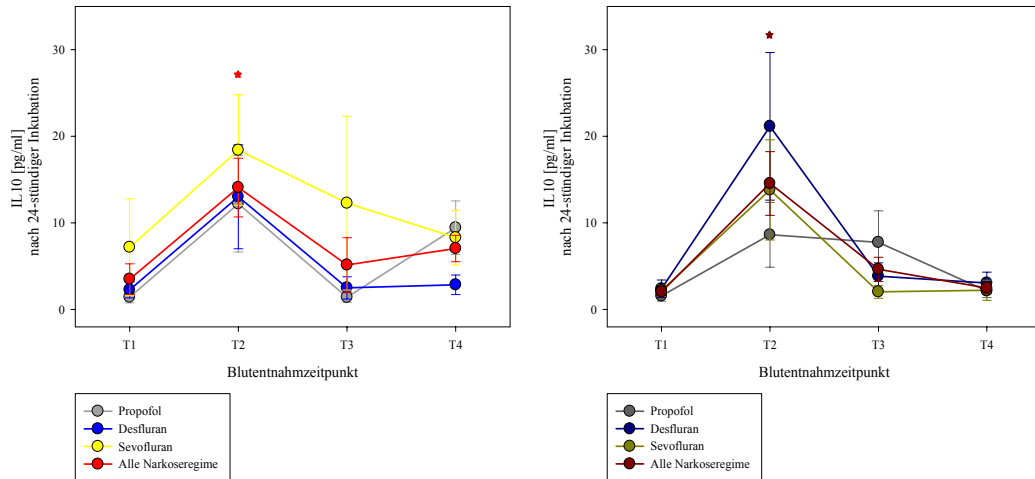
Bei Betrachtung der Messergebnisse der IL10-Konzentrationen lassen sich keinerlei Tendenzen bezüglich unterschiedlicher Zytokinausschüttung zwischen peripherem arteriellen Blut und Blut des Sinus Coronarius erkennen. Zu keinem der Messzeitpunkte waren signifikante Unterschiede zwischen der Zytokinkonzentration im peripheren arteriellen Blut und der im Blut des Sinus Coronarius zu messen. Die Anzahl an Seren mit messbarer Zytokinsynthese in der peripheren Arterie und im Sinus Coronarius, die Messergebnisse und die mittels paired t-test bzw. Wilcoxon Rank Sum Test ermittelten p-Werte sind in Tabelle 3 aufgelistet.

	Blutentnahme-zeitpunkt	m	Periphere Arterie	Sinus Coronarius	p	Signifikanz
S-Gruppe	T1	4/3	0,552 ± 0,265	0,392 ± 0,214	0,844	ns
	T2	6/8	10,037 ± 3,898	14,545 ± 6,178	0,557	ns
	T3	4/5	2,456 ± 1,613	5,722 ± 3,039	0,375	ns
	T4	8/7	5,313 ± 2,633	1,572 ± 0,609	0,266	ns
D-Gruppe	T1	3/2	1,269 ± 0,779	0,111 ± 0,0831	0,250	ns
	T2	9/8	19,839 ± 10,233	12,709 ± 7,064	1,000	ns
	T3	5/5	1,948 ± 0,917	2,658 ± 1,815	0,688	ns
	T4	7/5	2,466 ± 1,034	1,958 ± 0,963	0,844	ns
P-Gruppe	T1	1/3	0,0857 ± 0,0857	0,545 ± 0,403	0,675	ns
	T2	8/7	10,964 ± 5,995	7,320 ± 2,986	0,688	ns
	T3	6/8	1,356 ± 0,680	2,699 ± 1,367	0,375	ns
	T4	9/6	8,378 ± 4,179	2,183 ± 1,245	0,160	ns
Alle Narkose-regime	T1	8/8	0,638 ± 0,286	0,348 ± 0,156	0,463	ns
	T2	23/23	13,743 ± 4,237	11,415 ± 3,231	0,628	ns
	T3	15/18	1,901 ± 0,626	4,957 ± 1,757	0,297	ns
	T4	24/18	5,389 ± 1,697	1,916 ± 0,566	1,000	ns

**Tabelle 3: Gegenüberstellung der gemessenen IL10-Konzentrationen [pg/ml] im arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius nach einstündiger Inkubation.**

Darstellung als MW ± SEM; m = Anzahl der Seren mit messbarer Zytokinsynthese (periphere Arterie/Sinus Coronarius); ns = nicht signifikant.

In den folgenden Abbildungen sind die spontanen IL10-Konzentrationen im peripheren arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius nach 24-stündiger Kultur im Vollblutansatz dargestellt.



**Abbildung 10: IL10 im arteriellen Blut (links) und im Blut des Sinus Coronarius nach 24-stündiger Inkubation.**

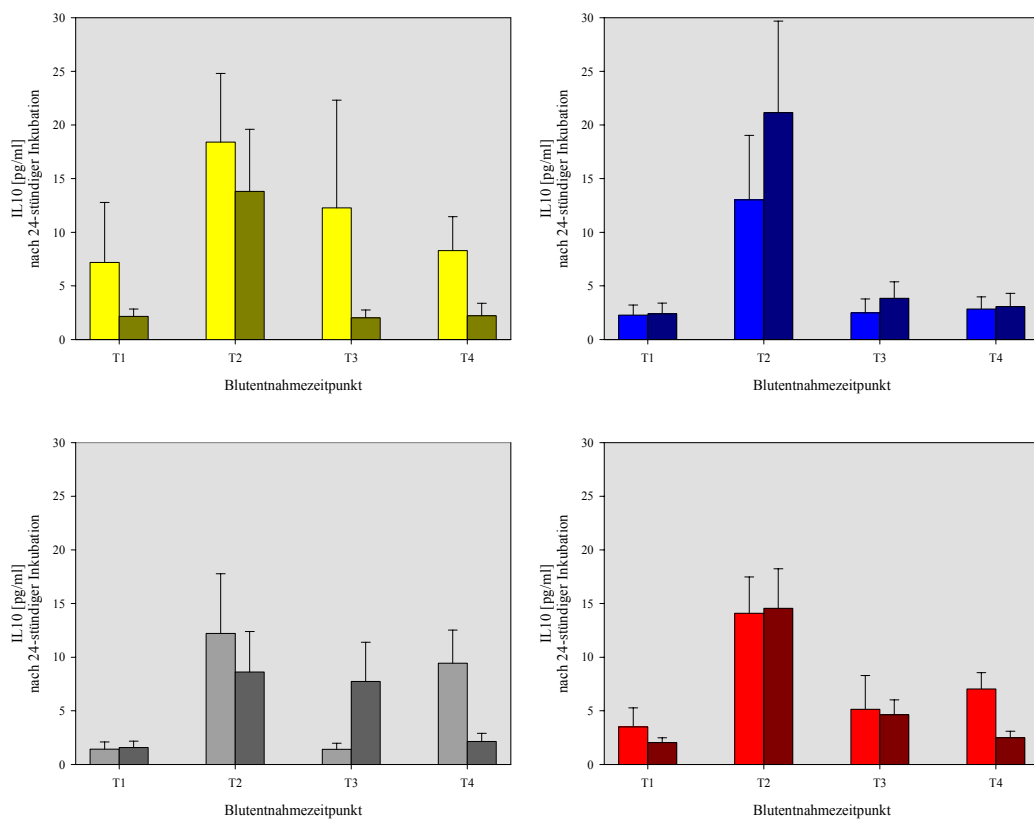
Darstellung als MW  $\pm$  SEM. Sterne in der jeweiligen Farbe markieren signifikante Unterschiede im Vergleich zum Zeitpunkt T1.

Nach 24-stündiger Inkubation konnte zu allen Zeitpunkten bei mehr als der Hälfte aller Patienten eine messbare Zytokinausschüttung festgestellt werden. Es zeigten sich teilweise große intra- und interindividuelle Unterschiede in den gemessenen Zytokinkonzentrationen. Die Zytokinkonzentrationen nach 24-stündiger Inkubation sind im Vergleich zu denen nach einstündiger Inkubation nur unwesentlich angestiegen.

Der nach einstündiger Inkubation schon aufgefallene signifikante Anstieg der IL10-Konzentration bei Betrachtung der Gruppen unabhängig vom gewählten Narkoseregime zum Zeitpunkt T2 konnte auch nach 24-stündiger Kultur im Vollblutansatz sowohl im peripheren arteriellen Blut als auch im Coronarsinusblut bestätigt werden. Sechs und 24 Stunden postoperativ war die Zytokinkonzentration sowohl im arteriellen Blut wie auch im Blut des Sinus Coronarius wieder auf das Ausgangsniveau abgefallen. Tendenziell lässt sich diese Beobachtung auch bei getrennter Betrachtung der einzelnen Gruppen vornehmen. Wieder sind also keine unterschiedlichen Verläufe der Zytokinkonzentrationen im peripheren arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius festzustellen.

Zwischen den drei gewählten Narkoseregimen gab es ebenfalls an keinem der vier Blutentnahmezeitpunkte signifikante Unterschiede.

In den folgenden Diagrammen werden die Zytokinkonzentrationen im arteriellen Blut mit denen im Blut des Sinus Coronarius nach 24-stündiger Inkubation verglichen. Zunächst werden die drei Gruppen getrennt dargestellt, im letzten Bild erfolgt die Betrachtung aller 55 Patienten unabhängig vom gewählten Narkoseregime.



**Abbildung 11: Gegenüberstellung der gemessenen IL10-Konzentrationen nach 24-stündiger Inkubation in den Gruppen S (gelb), D (blau) und P (grau) sowie unabhängig vom gewählten Narkoseregime (rot).**

Jeweils hellerer Farbton: Arteriell Blut, dunklerer Farbton: Blut des Sinus Coronarius. Darstellung als MW  $\pm$  SEM.



Auch nach 24-stündiger Inkubation lässt sich keine Tendenz bezüglich einer unterschiedlichen Zytokinkonzentration zwischen peripherem arteriellen Blut und Blut im Sinus Coronarius erkennen. Die Anzahl an Seren mit messbarer Zytokinsynthese in der peripheren Arterie und im Sinus Coronarius, die Messergebnisse und die mittels paired t-test bzw. Wilcoxon Rank Sum Test ermittelten p-Werte sind in Tabelle 4 aufgelistet.

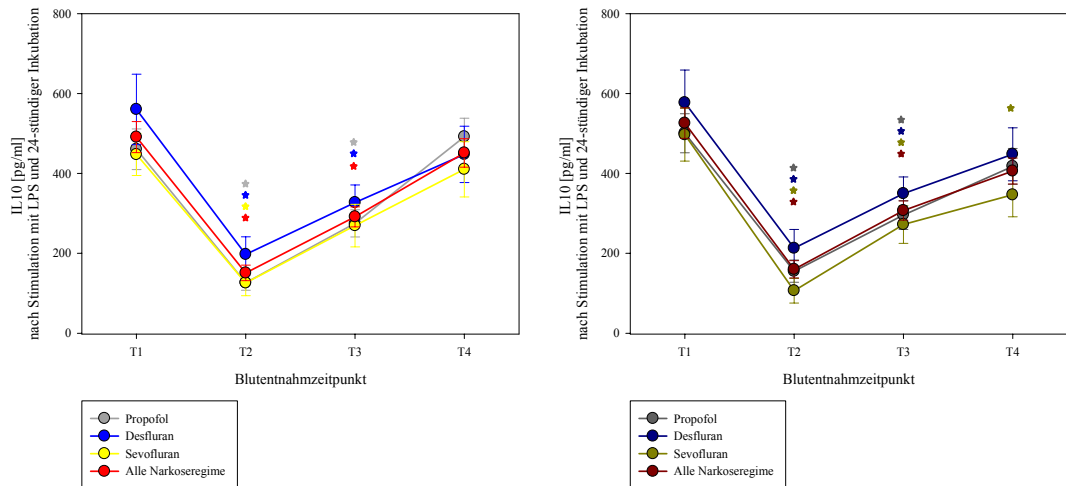
	Blutentnahme-zeitpunkt	m	Periphere Arterie	Sinus Coronarius	p	Signifikanz
S-Gruppe	T1	6/7	7,184 ± 5,599	2,167 ± 0,672	1,000	ns
	T2	11/8	18,399 ± 6,394	13,805 ± 5,787	0,677	ns
	T3	5/6	12,273 ± 10,030	2,032 ± 0,726	0,375	ns
	T4	8/5	8,294 ± 3,162	2,217 ± 1,162	0,175	ns
D-Gruppe	T1	5/6	2,277 ± 0,947	2,393 ± 1,009	1,000	ns
	T2	9/9	13,021 ± 6,010	21,149 ± 8,522	0,232	ns
	T3	6/7	2,494 ± 1,291	3,847 ± 1,530	0,297	ns
	T4	7/6	2,847 ± 1,134	3,062 ± 1,247	0,688	ns
P-Gruppe	T1	5/6	1,423 ± 0,670	1,570 ± 0,614	1,000	ns
	T2	10/8	12,205 ± 5,566	8,627 ± 3,753	0,557	ns
	T3	6/12	1,409 ± 0,580	7,744 ± 3,640	0,110	ns
	T4	13/7	9,434 ± 3,093	2,139 ± 0,767	0,191	ns
Alle Narkose-regime	T1	16/19	3,499 ± 1,772	2,039 ± 0,452	0,869	ns
	T2	30/25	14,084 ± 3,391	14,553 ± 3,682	0,659	ns
	T3	20/25	5,142 ± 3,142	4,632 ± 1,396	0,178	ns
	T4	28/18	7,038 ± 1,522	2,482 ± 0,612	0,050	ns

**Tabelle 4: Gegenüberstellung der gemessenen IL10-Konzentrationen [pg/ml] im arteriellen und im Blut des Sinus Coronarius nach 24-stündiger Inkubation.**

Darstellung als MW ± SEM; m = Anzahl der Seren mit messbarer Zytokinsynthese (periphere Arterie/Sinus Coronarius); ns = nicht signifikant.

#### 4.2.2.2 Zytokinkonzentration nach ex-vivo-Stimulation mit LPS

In den folgenden Abbildungen sind die IL10-Konzentrationen im peripheren arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius nach ex-vivo-Stimulation mit LPS und anschließender 24-stündiger Kultur im Vollblutansatz dargestellt.



**Abbildung 12: IL10 im arteriellen Blut (links) und im Blut des Sinus Coronarius nach LPS–Stimulation und anschließender 24-stündiger Inkubation.**

Darstellung als MW  $\pm$  SEM. Sterne in der jeweiligen Farbe markieren signifikante Unterschiede im Vergleich zum Zeitpunkt T1.

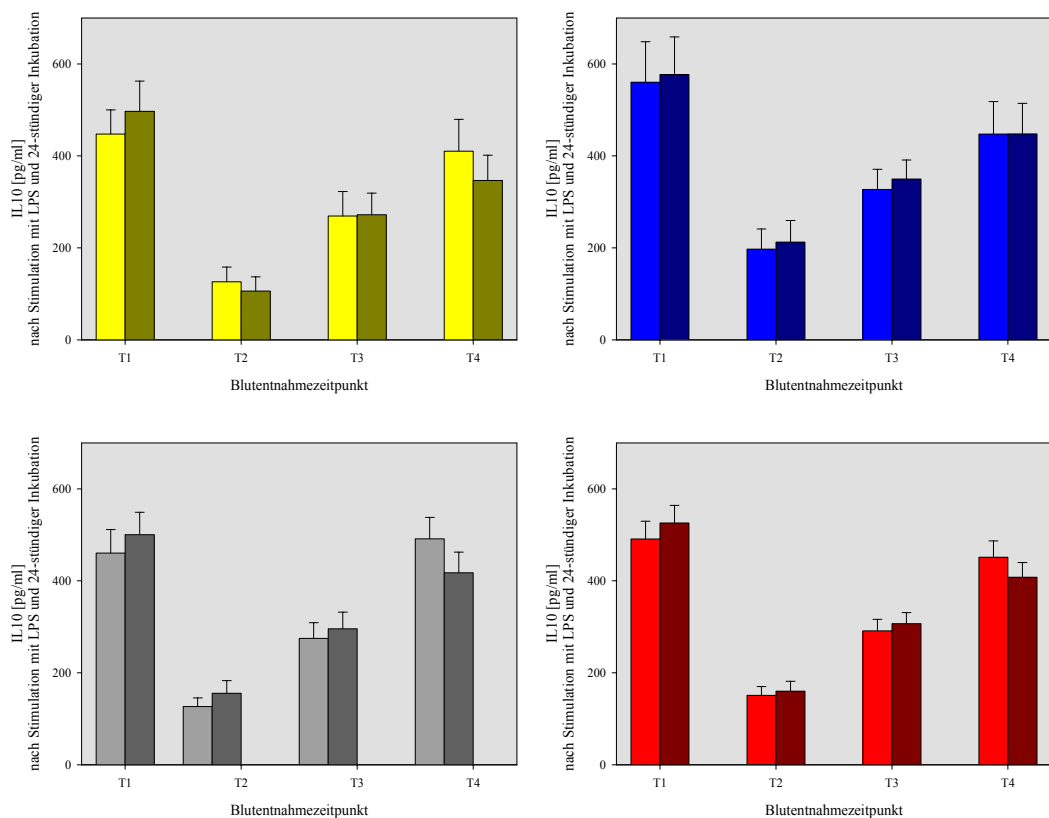
Unter Stimulation mit LPS kommt es erwartungsgemäß zu einem exponentiellen Anstieg der Zytokinkonzentrationen. Bei beinahe allen Patienten ist zu nahezu jedem Zeitpunkt eine IL10-Konzentration oberhalb der Messbarkeitsgrenze festzustellen. Lediglich zum Zeitpunkt T2 ist in wenigen Seren keine Zytokinausschüttung messbar.

Unter Stimulation mit LPS kommt es zum Zeitpunkt T2 zum signifikanten Abfall der IL10-Konzentrationen in sämtlichen Gruppen sowohl im arteriellen als auch im Blut des Sinus Coronarius (P-Gruppe und S-Gruppe:  $p < 0,001$ ; D-Gruppe  $p < 0,05$ ). In der P- und in der D-Gruppe bleiben die IL10-Konzentrationen auch am Zeitpunkt T3 erniedrigt. Erst 24 Stunden postoperativ sind die Zytokinwerte wieder bis auf das Ausgangsniveau angestiegen. In der S-Gruppe dagegen ist im arteriellen Blut die IL10-Konzentration zum Zeitpunkt T3 nicht mehr signifikant vom der am Zeitpunkt T1 zu unterscheiden, wohingegen im Koronarsinusblut auch 24 Stunden postoperativ die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht sind ( $p = 0,011$ ). Bei Betrachtung der Messwerte unabhängig vom gewählten Narkoseregime, verhalten sich die Ergebnisse

sowohl im arteriellen Blut als auch im Sinuscoronariusblut wie in der D- und P-Gruppe. Während also in der P- und in der D- Gruppe keine Unterschiede im Verlauf der Zytokinkonzentrationen im peripheren arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius zu beobachten sind, kommt es unter Narkoseführung mit Sevofluran zu deutlich unterschiedlichen Verläufen.

Beim Vergleich der Messergebnisse zwischen den verschiedenen Narkoseregimen innerhalb eines Zeitpunktes wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

In den folgenden Diagrammen werden die Zytokinkonzentrationen im arteriellen Blut mit denen im Blut des Sinus Coronarius nach ex-vivo-Stimulation mit LPS und anschließender 24-stündiger Inkubation miteinander verglichen. Zunächst werden die drei Gruppen getrennt dargestellt, im letzten Bild erfolgt die Betrachtung aller 55 Patienten unabhängig vom gewählten Narkoseregime.



**Abbildung 13: Gegenüberstellung der gemessenen IL10-Konzentrationen nach Stimulation mit LPS und anschließender 24-stündiger Inkubation in den Gruppen S (gelb), D (blau) und P (grau) sowie unabhängig vom gewählten Narkoseregime (rot).**

Jeweils hellerer Farbton: Arteriell Blut, dunklerer Farbton: Blut des Sinus Coronarius; Darstellung als MW  $\pm$  SEM.

Nach ex-vivo-Stimulation mit LPS konnten zu keinem der Zeitpunkte signifikante Unterschiede zwischen den Zytokinkonzentrationen im peripheren arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius festgestellt werden. Die Anzahl an Seren mit messbarer Zytokinsynthese in der peripheren Arterie und im Sinus Coronarius, die Messergebnisse und die mittels paired t-test bzw. Wilcoxon Rank Sum ermittelten p-Werte sind in Tabelle 5 aufgelistet.

	Blutentnahme-zeitpunkt	m	Periphere Arterie	Sinus Coronarius	p	Signifikanz
S-Gruppe	T1	17/17	447,421 ± 52,453	496,853 ± 65,936	0,135	ns
	T2	15/14	126,054 ± 32,176	106,246 ± 30,801	0,162	ns
	T3	17/17	269,228 ± 53,214	271,965 ± 47,137	0,611	ns
	T4	17/17	410,301 ± 69,140	346,412 ± 54,939	0,348	ns
D-Gruppe	T1	19/19	560,233 ± 88,135	576,986 ± 81,706	0,829	ns
	T2	16/17	197,316 ± 43,896	212,767 ± 46,686	0,375	ns
	T3	19/19	326,955 ± 44,032	349,520 ± 41,629	0,222	ns
	T4	19/19	447,575 ± 70,534	447,824 ± 66,308	0,293	ns
P-Gruppe	T1	19/19	460,401 ± 50,926	500,521 ± 48,678	0,418	ns
	T2	17/18	126,515 ± 18,899	155,293 ± 27,791	0,167	ns
	T3	19/19	275,009 ± 33,996	295,714 ± 36,232	0,412	ns
	T4	19/19	491,532 ± 46,375	417,511 ± 44,934	0,096	ns
Alle Narkose-regime	T1	55/55	491,532 ± 46,375	525,802 ± 38,281	0,479	ns
	T2	48/49	150,831 ± 19,467	159,987 ± 21,478	0,537	ns
	T3	55/55	291,167 ± 25,066	306,961 ± 23,950	0,112	ns
	T4	55/55	451,239 ± 35,755	406,007 ± 32,366	0,063	ns

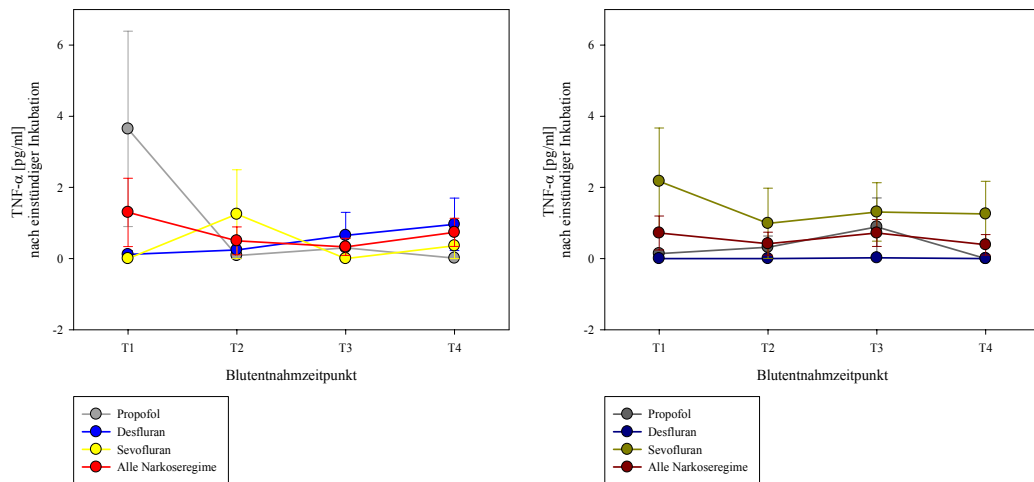
**Tabelle 5: Gegenüberstellung der gemessenen IL10-Werte im arteriellen und im Blut des Sinus Coronarius nach Stimulation mit LPS und anschließender 24-stündiger Inkubation.**

Darstellung als MW ± SEM; m = Anzahl der Seren mit messbarer Zytokinsynthese (periphere Arterie/Sinus Coronarius); ns = nicht signifikant.

## 4.2.3 Tumornekrosefaktor-alpha

### 4.2.3.1 Unstimulierte Zytokinkonzentration

In den folgenden Abbildungen sind die spontanen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen im peripheren arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius nach einstündiger Kultur im Vollblutansatz dargestellt.



**Abbildung 14: TNF- $\alpha$  im arteriellen Blut (links) und im Blut des Sinus Coronarius nach einstündiger Inkubation.**

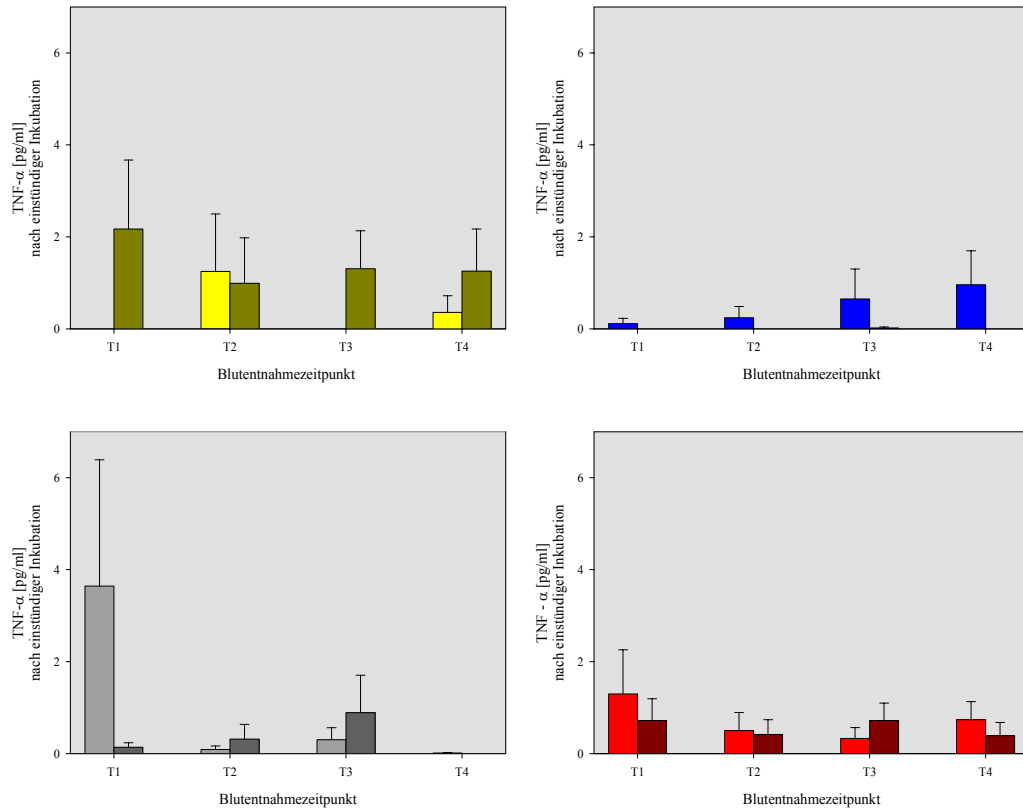
Darstellung als MW  $\pm$  SEM.

Im unstimulierten Vollblutansatz konnten nach einstündiger Inkubation sowohl im arteriellen als auch im Blut des Sinus Coronarius nur bei weniger als drei Patienten pro Gruppe und Blutentnahmepunkte messbare Konzentrationen von TNF- $\alpha$  gefunden werden. In einigen der Gruppen konnten in keinem der Serien Zytokinkonzentrationen oberhalb der Detektionsgrenze gefunden werden. Es zeigten sich große intra- und interindividuelle Unterschiede in den gemessenen Zytokinkonzentrationen.

Bei Analyse der zeitlichen Verläufe wurden keine signifikanten Änderungen der Zytokinkonzentrationen festgestellt. Auch zwischen den drei gewählten Narkoseregimen gab es an keinem der vier Blutentnahmepunkte signifikante Unterschiede.

In den folgenden Diagrammen werden die Zytokinkonzentrationen im arteriellen Blut mit denen im Blut des Sinus Coronarius nach einstündiger Inkubation

verglichen. Zunächst werden die drei Gruppen getrennt dargestellt, im letzten Bild erfolgt die Betrachtung aller 55 Patienten unabhängig vom gewählten Narkoseregime.



**Abbildung 15: Gegenüberstellung der TNF- $\alpha$ -Konzentrationen nach einstündiger Inkubation in den Gruppen S (gelb), D (blau) und P (grau) sowie unabhängig vom gewählten Narkoseregime (rot).**

Jeweils hellerer Farbton: Arteriell Blut, dunklerer Farbton: Blut des Sinus Coronarius; Darstellung als MW  $\pm$  SEM.

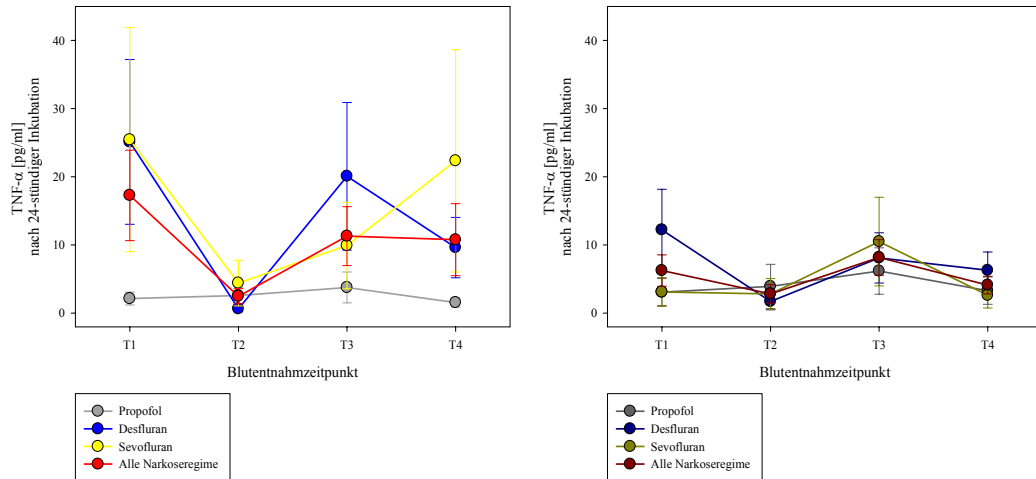
Zu keinem der Messzeitpunkte ließen sich bei Betrachtung der einzelnen Gruppen signifikante Unterschiede zwischen der Zytokinkonzentration im peripheren arteriellen Blut und der im Blut des Sinus Coronarius messen. Auch bei Betrachtung der Ergebnisse unabhängig vom gewählten Narkoseregime ließen sich keine Unterschiede feststellen. Die Anzahl an Seren mit messbarer Zytokinsynthese in der peripheren Arterie und im Sinus Coronarius, die genauen Messergebnisse sowie die p-Werte nach paired t-test bzw. Wilcoxon Rank Sum Test sind in Tabelle 6 aufgeführt.

	Blutentnahme-zeitpunkt	m	Peripheres Arterie	Sinus Coronarius	p	Signifikanz
S-Gruppe	T1	0/2	0,000 ± 0,000	2,172 ± 1,500	0,500	ns
	T2	1/2	1,248 ± 1,248	0,991 ± 0,989	1,000	ns
	T3	0/3	0,000 ± 0,000	1,310 ± 0,822	0,250	ns
	T4	1/2	0,359 ± 0,359	1,256 ± 0,915	0,625	ns
D-Gruppe	T1	1/0	0,114 ± 0,114	0,000 ± 0,000	1,000	ns
	T2	1/0	0,243 ± 0,243	0,000 ± 0,000	1,000	ns
	T3	1/1	0,649 ± 0,649	0,0204 ± 0,0204	1,000	ns
	T4	3/0	0,961 ± 0,736	0,000 ± 0,000	0,500	ns
P-Gruppe	T1	3/2	3,644 ± 2,746	0,139 ± 0,0964	0,438	ns
	T2	2/1	0,0870 ± 0,0776	0,317 ± 0,317	1,000	ns
	T3	2/2	0,303 ± 0,259	0,889 ± 0,816	0,750	ns
	T4	2/0	0,0135 ± 0,0101	0,000 ± 0,000	0,500	ns
Alle Narkose-regime	T1	4/4	1,298 ± 0,961	0,720 ± 0,474	0,844	ns
	T2	4/3	0,500 ± 0,394	0,416 ± 0,323	0,813	ns
	T3	3/6	0,329 ± 0,240	0,719 ± 0,379	0,383	ns
	T4	6/2	0,736 ± 0,394	0,388 ± 0,288	0,426	ns

**Tabelle 6: Gegenüberstellung der gemessenen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen [pg/ml] im arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius nach einstündiger Inkubation.**

Darstellung als MW  $\pm$  SEM; m = Anzahl der Seren mit messbarer Zytokinsynthese (periphere Arterie/Sinus Coronarius); ns = nicht signifikant.

In den folgenden Abbildungen sind die spontanen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen im peripheren arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius nach 24-stündiger Kultur im Vollblutansatz dargestellt.



**Abbildung 16: TNF- $\alpha$  im arteriellen Blut (links) und im Blut des Sinus Coronarius nach 24-stündiger Inkubation.**

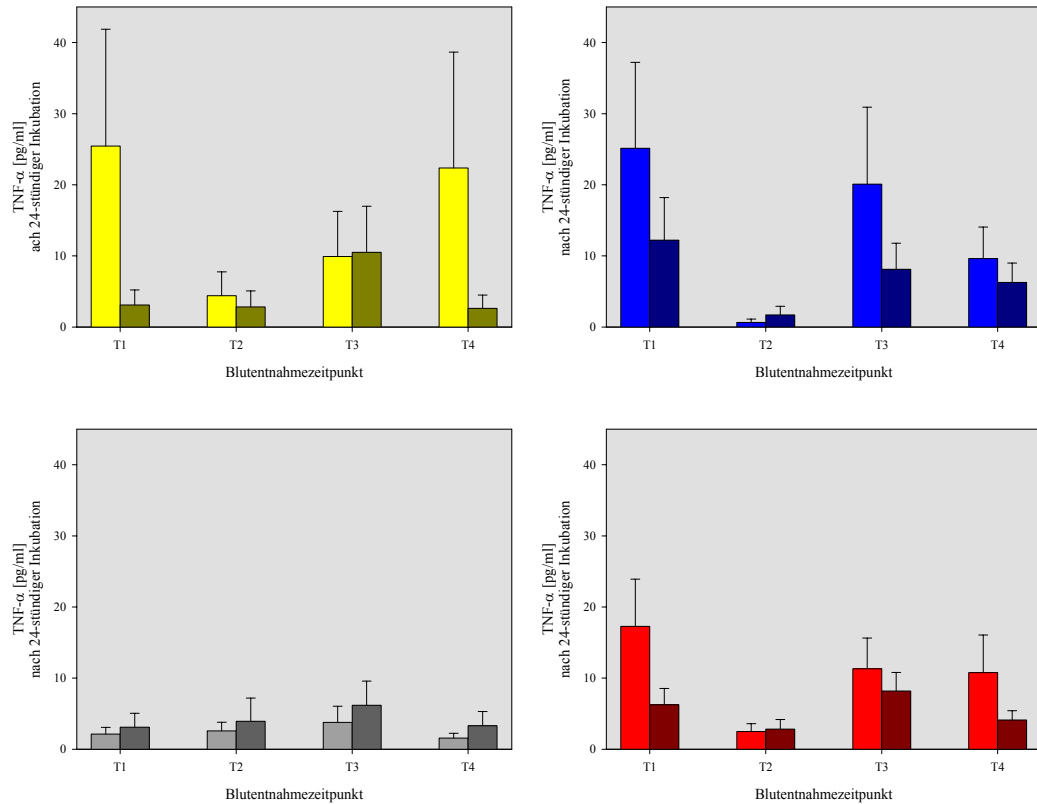
Darstellung als MW  $\pm$  SEM.

Die messbaren Zytokinkonzentrationen sind im Vergleich zur nur einstündigen Inkubation auf etwa das Zehnfache angestiegen. Weiterhin werden nur bei weniger als der Hälfte aller untersuchten Patienten Zytokinkonzentrationen oberhalb der Detektionsgrenze erreicht. Auch hierbei zeigten sich teils große intra- und interindividuelle Unterschiede.

Bei Analyse der zeitlichen Verläufe fällt vor allem im peripheren arteriellen Blut ein Absinken der messbaren TNF- $\alpha$ -Werte zum Zeitpunkt T2 auf. Jedoch wurden ebenfalls keine signifikanten Änderungen der Zytokinkonzentrationen festgestellt. So gab es auch hier keine unterschiedlichen Verläufe in den Zytokinkonzentrationen des peripheren arteriellen Blutes und des Sinuscoronariusblutes. Auch zwischen den drei gewählten Narkoseregimen gab es an keinem der vier Blutentnahmezeitpunkte signifikante Unterschiede.



In den folgenden Diagrammen werden die Zytokinkonzentrationen im arteriellen Blut mit denen im Blut des Sinus Coronarius nach 24-stündiger Kultur im Vollblutansatz verglichen. Zunächst werden die drei Gruppen getrennt dargestellt, im letzten Bild erfolgt die Betrachtung aller 55 Patienten unabhängig vom gewählten Narkoseregime.



**Abbildung 17: Gegenüberstellung der gemessenen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen nach 24-stündiger Inkubation in den Gruppen S (gelb), D (blau) und P (grau) sowie unabhängig vom gewählten Narkoseregime (rot).**

Jeweils hellerer Farbton: Arteriell Blut, dunklerer Farbton: Blut des Sinus Coronarius; Darstellung als MW  $\pm$  SEM.

Tendenziell fällt in den Gruppen D und S eine geringere Zytokinkonzentration im Blut des Sinus Coronarius im Vergleich zum peripheren arteriellen Blut auf. Jedoch ließen sich zu keinem der Messzeitpunkte weder bei Betrachtung der einzelnen Gruppen, noch bei Betrachtung der Ergebnisse unabhängig vom gewählten Narkoseregime signifikante Unterschiede zwischen der Zytokinkonzentration im peripher arteriellen Blut und der im Blut des Sinus Coronarius messen. Die Anzahl an Seren mit messbarer Zytokinsynthese in der peripheren Arterie und im Sinus Coronarius, die Messergebnisse und die mittels gepaartem t-test bzw. Wilcoxon Rank Sum Test ermittelten p-Werte sind in Tabelle 7 aufgelistet.

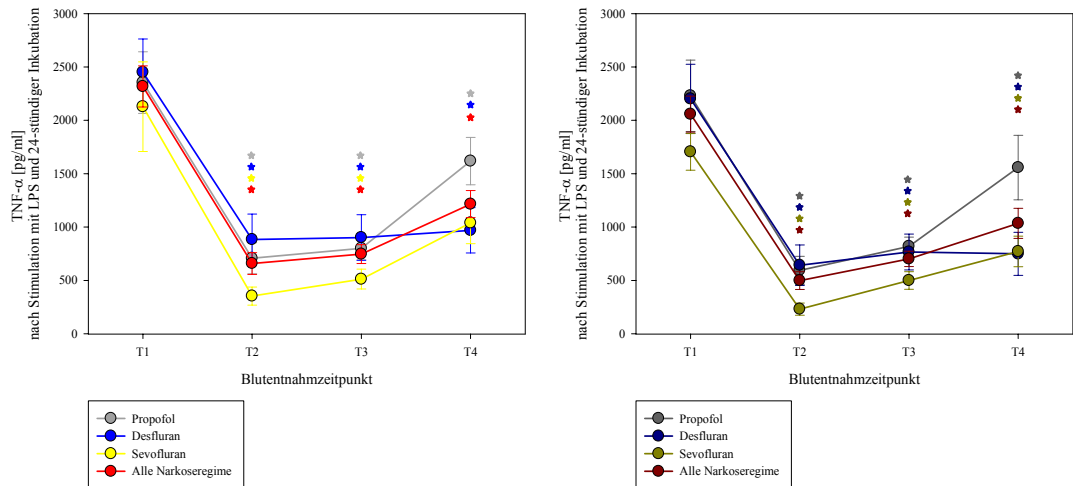
	Blutentnahme- zeitpunkt	m	Periphere Arterie	Sinus Coronarius	p	Signifikanz
S-Gruppe	T1	4/3	25,441 ± 16,430	3,107 ± 2,111	0,313	ns
	T2	3/3	4,418 ± 3,343	2,828 ± 2,249	0,625	ns
	T3	5/4	9,921 ± 6,344	10,495 ± 6,498	0,813	ns
	T4	6/2	22,343 ± 16,306	2,625 ± 1,863	0,219	ns
D-Gruppe	T1	5/5	25,119 ± 12,094	12,216 ± 5,972	0,094	ns
	T2	2/4	0,651 ± 0,467	1,707 ± 1,213	0,625	ns
	T3	5/6	20,082 ± 10,829	8,108 ± 3,677	0,578	ns
	T4	5/6	9,626 ± 4,424	6,278 ± 2,705	0,219	ns
P-Gruppe	T1	6/4	2,134 ± 0,943	3,093 ± 1,965	0,938	ns
	T2	5/4	2,583 ± 1,219	3,928 ± 3,252	0,563	ns
	T3	4/6	3,766 ± 2,274	6,175 ± 3,397	0,813	ns
	T4	7/4	1,563 ± 0,676	3,296 ± 2,002	0,813	ns
Alle Narkose- regime	T1	15/12	17,278 ± 6,626	6,249 ± 2,304	0,080	ns
	T2	10/11	2,483 ± 1,124	2,821 ± 1,366	0,639	ns
	T3	14/16	11,305 ± 4,319	8,178 ± 2,610	0,984	ns
	T4	18/12	10,771 ± 5,289	4,119 ± 1,292	0,246	ns

**Tabelle 7: Gegenüberstellung der gemessenen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen [pg/ml] im arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius nach 24-stündiger Inkubation.**

Darstellung als MW  $\pm$  SEM; m = Anzahl der Seren mit messbarer Zytokinsynthese (periphere Arterie/Sinus Coronarius); ns = nicht signifikant.

### 4.2.3.2 Zytokinkonzentration nach ex-vivo-Stimulation mit LPS

In den folgenden Abbildungen sind die TNF- $\alpha$ -Konzentrationen im peripheren arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius nach ex-vivo-Stimulation mit LPS und anschließender 24-stündiger Kultur im Vollblutansatz dargestellt.



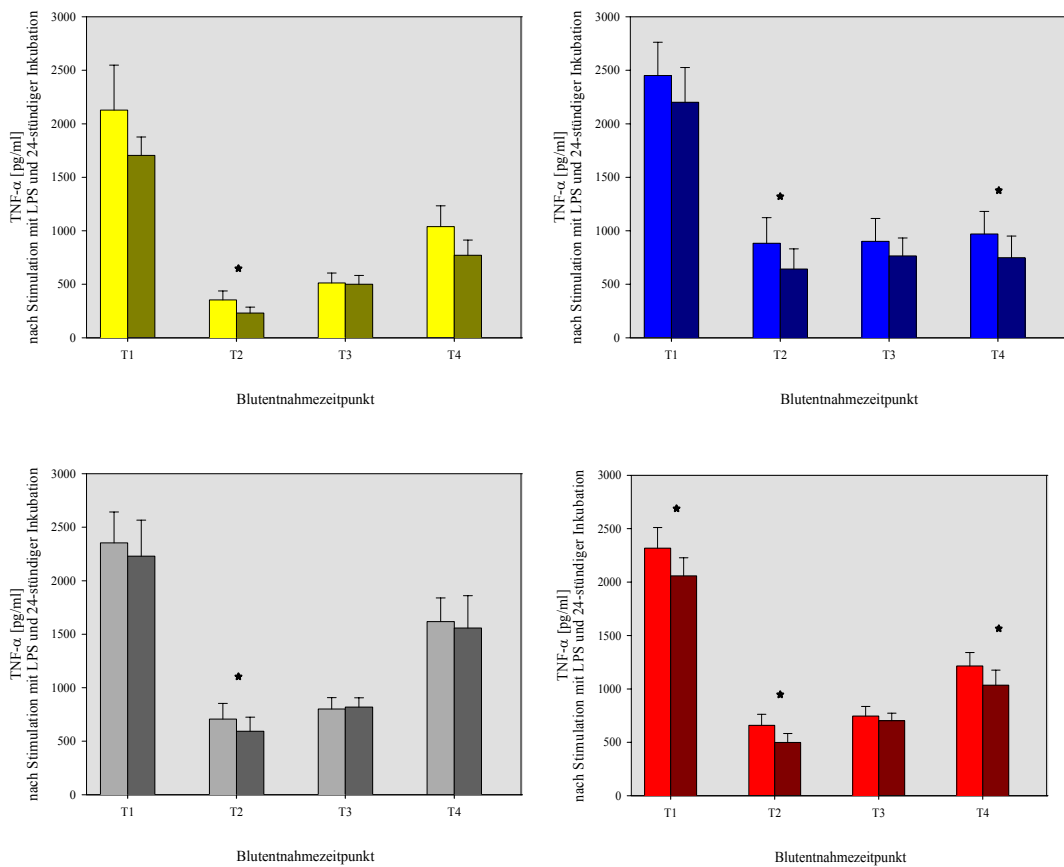
**Abbildung 18: TNF- $\alpha$  im arteriellen Blut (links) und im Blut des Sinus Coronarius nach LPS-Stimulation und anschließender 24-stündiger Inkubation.**

Darstellung als MW  $\pm$  SEM. Sterne in der jeweiligen Farbe markieren signifikante Unterschiede im Vergleich zum Zeitpunkt T1.

Unter Stimulation mit LPS kommt es erwartungsgemäß zu einem exponentiellen Anstieg der Zytokinkonzentrationen. Nun ist bei beinahe allen Patienten zu nahezu jedem Zeitpunkt eine TNF- $\alpha$ -Konzentration oberhalb der Messbarkeitsgrenze feststellbar. Lediglich zum Zeitpunkt T2, bei dem bei allen Patienten ein signifikanter Abfall der Zytokinkonzentration auffällt, ist in wenigen Seren keine Zytokinausschüttung messbar. Im weiteren Zeitverlauf bleiben die Zytokinwerte sowohl im peripheren arteriellen Blut (P-Gruppe:  $p < 0,001$ ; D- und S-Gruppe:  $p < 0,05$ ) als auch im Blut des Sinus Coronarius signifikant niedriger als die präoperativen Ausgangswerte (jeweils  $p < 0,05$ ). Unter Narkoseführung mit Sevofluran ist jedoch die TNF- $\alpha$ -Konzentration im arteriellen Blut zum Zeitpunkt T4 (24 Stunden postoperativ) nicht mehr signifikant vom Ausgangswert T1 zu unterscheiden. Zwischen den drei gewählten Narkoseregimen kommt es im Coronarsinusblut zum Zeitpunkt T4 in der P-Gruppe zu einer signifikant höheren Zytokinausschüttung als in der D-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Derselbe Trend wurde in Bezug auf die S-Gruppe festgestellt. Es scheint also im arteriellen Blut im Gegensatz zum

Coronarsinusblut unter Narkoseführung mit Sevofluran früher zu einer Erholung der Zytokinproduktion zu kommen.

In den folgenden Diagrammen werden die Zytokinkonzentrationen im arteriellen Blut mit denen im Blut des Sinus Coronarius nach ex vivo Stimulation mit LPS und anschließender 24-stündiger Inkubation verglichen. Zunächst werden die drei Gruppen getrennt dargestellt, im letzten Bild erfolgt die Betrachtung aller 55 Patienten unabhängig vom gewählten Narkoseregime.



**Abbildung 19: Gegenüberstellung der gemessenen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen nach Stimulation mit LPS und anschließender 24-stündiger Inkubation in den Gruppen S (gelb), D (blau) und P (grau) sowie unabhängig vom gewählten Narkoseregime (rot).**

Jeweils hellerer Farbton: Arteriell Blut, dunklerer Farbton: Blut des Sinus Coronarius; Darstellung als MW  $\pm$  SEM. Sterne markieren signifikante Unterschiede zwischen peripher arteriellem Blut und Blut des Sinus Coronarius.

Auch nach ex-vivo-Stimulation mit LPS fällt insbesondere in den Gruppen D und S, aber auch in der P-Gruppe eine tendenziell geringere Zytokinkonzentration im Blut des Sinus Coronarius im Vergleich zum peripheren arteriellen Blut auf. Diese

Unterschiede werden in der D-, S- und P-Gruppe zum Zeitpunkt T2 signifikant. In allen drei Gruppen sind zum Zeitpunkt T3 keine unterschiedlichen Zytokinkonzentrationen mehr messbar. Allerdings findet man in der D-Gruppe zum Zeitpunkt T4 wieder eine signifikant niedrigere TNF- $\alpha$ -Konzentration im Sinus Coronarius im Vergleich zum peripheren arteriellen Blut. Bei Betrachtung der Ergebnisse unabhängig vom gewählten Narkoseregime zeigt sich, dass auch schon zum Zeitpunkt T1 signifikante Unterschiede messbar sind. Die Anzahl an Seren mit messbarer Zytokinsynthese in der peripheren Arterie und im Sinus Coronarius, die Messergebnisse und die mittels paired t-test bzw. Wilcoxon Rank Sum Test ermittelten p-Werte sind in Tabelle 8 aufgelistet.

	Blutentnahme -zeitpunkt	m	Periphere Arterie	Sinus Coronarius	p	Signifikanz
S-Gruppe	T1	17/17	2128,231 $\pm$ 419,603	1704,589 $\pm$ 171,275	0,064	ns
	T2	12/12	353,189 $\pm$ 84,058	231,191 $\pm$ 56,274	0,027	s
	T3	17/16	512,314 $\pm$ 93,135	499,754 $\pm$ 82,806	0,750	ns
	T4	17/17	1038,858 $\pm$ 194,684	771,052 $\pm$ 143,334	0,340	ns
D-Gruppe	T1	19/19	2450,397 $\pm$ 312,064	2201,467 $\pm$ 323,880	0,128	ns
	T2	17/14	883,581 $\pm$ 238,393	642,705 $\pm$ 89,052	0,013	s
	T3	19/19	901,474 $\pm$ 213,511	766,157 $\pm$ 67,586	0,113	ns
	T4	19/19	969,713 $\pm$ 211,968	748,879 $\pm$ 201,756	<0,001	s
P-Gruppe	T1	19/19	2353,614 $\pm$ 288,235	2230,223 $\pm$ 334,610	0,467	ns
	T2	17/18	707,287 $\pm$ 145,766	594,168 $\pm$ 131,392	0,002	s
	T3	19/19	800,459 $\pm$ 108,076	818,865 $\pm$ 87,222	0,782	ns
	T4	19/19	1618,182 $\pm$ 221,324	1557,217 $\pm$ 302,322	0,096	ns
Alle Narkose- regime	T1	55/55	2317,384 $\pm$ 192,955	2057,820 $\pm$ 169,396	0,026	s
	T2	46/44	658,740 $\pm$ 102,523	498,742 $\pm$ 83,631	<0,001	s
	T3	55/54	746,289 $\pm$ 88,741	702,023 $\pm$ 71,315	0,380	ns
	T4	55/55	1215,101 $\pm$ 126,048	1034,977 $\pm$ 140,573	<0,001	s

**Tabelle 8: Gegenüberstellung der gemessenen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen [pg/ml] im arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius nach Stimulation mit LPS und anschließend 24-stündiger Inkubation.**

Darstellung als MW  $\pm$  SEM; m = Anzahl der Seren mit messbarer Zytokinsynthese (periphere Arterie/Sinus Coronarius); ns = nicht signifikant, s = signifikant.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Wertung der Methodik**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der myokardialen Zytokinproduktion in Folge einer kardiopulmonalen Bypass-Operation unter Benutzung der HLM. Die Auswirkungen dreier verschiedener Narkoseregime werden dabei berücksichtigt. Zur organspezifischen Betrachtung der Zytokinausschüttung wurde sowohl das periphere arterielle Blut, als auch Blut der gleichen Patienten aus dem Sinus Coronarius untersucht und miteinander verglichen. Da die Reaktion der PMBC auf einen zweiten Stimulus einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome der Patienten hat, wurde neben der Messung der spontanen Zytokinplasmaspiegel auch die Zytokinausschüttung nach Stimulation mit bakteriellem Endotoxin untersucht.

#### **5.1.1 Patienten**

Von 186 Patienten, die sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes einer ACB-Operation an der Universitätsklinik des Saarlandes unterziehen mussten, willigten 157 in die Teilnahme an unserer Untersuchung ein. Nach Prüfung auf Ausschlusskriterien wurden 63 von ihnen in die Studie einbezogen. Die Ausschlusskriterien waren bewusst gewählt, um trotz des relativ kleinen Patientenkollektivs ein homogenes und typisches Bild von Ergebnissen zu erlangen und ein möglichst repräsentatives Patientengut in die Studie aufzunehmen.

Patienten mit bekannten Autoimmunerkrankungen sowie Patienten, die unter Therapie mit Immunsuppressiva standen wurden von der Untersuchung ausgeschlossen, um Einflüsse anderer Faktoren, als der des gewählten Narkoseregimes auf die Immunantwort klein zu halten. Auch Patienten mit Tumorerkrankungen oder chronischen Entzündungen, die die immunologische Ausgangssituation hätten beeinflussen können, konnten nicht an der Studie teilnehmen.

Patienten mit einem weniger als drei Monate zurückliegenden Myokardinfarkt oder instabiler Angina Pectoris wurden von der Teilnahme an der Studie zurückgestellt, da bei ihnen bereits ohne kardiochirurgischen Eingriff erhöhte Konzentrationen von TNF- $\alpha$  vorliegen können [162]. Auch die IL6- und IL10-Spiegel werden durch vorausgegangene kardiovaskuläre Ereignisse beeinflusst [10, 54, 72, 142].

### 5.1.2 Anästhesieverfahren und perioperative Therapie

Vor Beginn und nach Ende der EKZ wurde die Narkose gemäß der Gruppenzugehörigkeit mit Sevofluran, Desfluran oder Propofol geführt. Die Prämedikation und Narkoseaufrechterhaltung während der Zeit der EKZ erfolgte für alle Patienten unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit standardisiert nach allgemein akzeptierten Verfahren der Narkoseführung bei chirurgischen Eingriffen zur aortokoronaren Revaskularisation. Obwohl alle Patienten während der Zeit des kardiopulmonalen Bypasses aus technischen Gründen mit Propofol anästhesiert wurden, blieben signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen bestehen. Bei strikterer Trennung der Narkoseregime wären die gemachten Beobachtungen möglicherweise noch deutlicher ausgefallen.

Die Gabe von Cephalosporinen wie dem hier verwendeten Cefuroxim unmittelbar präoperativ beeinflusst die LPS-stimulierte Ausschüttung von IL10 [171]. Da jedoch alle Patienten die gleiche Menge des Medikaments erhielten, ist dieser Effekt zu vernachlässigen.

### 5.1.3 Extrakorporale Zirkulation

Der wesentliche immunologische Reiz einer EKZ ist das definierte kardiale Ischämieereignis während der aortalen Klemmzeit und eine generalisierte Immunaktivierung durch den Kontakt des Blutes zu extrakorporalen Oberflächen. Die im Rahmen anderer Studien [53, 85] gemessenen deutlich höheren myokardialen Zytokinkonzentrationen können am ehesten auf im Vergleich zu unserer Untersuchung erheblich längere Operations-, EKZ- und Aortenklemmzeiten zurückgeführt werden.

Bei EKZ unter normothermen Bedingungen kommt es zur verstärkten Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL6 [115]. Die im Rahmen unserer Studie operierten Patienten wurden alle in mäßiger Hypothermie von 32°C operiert, wodurch dieser Effekt unterdrückt wurde.

Auch die Beeinflussung der Zytokinproduktion durch das Füllvolumen der HLM kann ausgeschlossen werden. In unserer Untersuchung bestand es aus 1500 ml Ringer-Lactat und 500 ml Gelatinelösung. Zum einen wurde unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit das gleiche Füllvolumen gewählt, zum anderen konnte gezeigt

werden, dass der Zusatz von Gelatinelösung im Rahmen der EKZ ohne Auswirkung auf die Zytokinausschüttung bleibt [76].

#### **5.1.4 Messzeitpunkte**

Im Laufe der Untersuchung fanden Blutentnahmen zu vier definierten Zeitpunkten statt. Der Messzeitpunkt T1 unmittelbar nach Beendigung der Narkoseeinleitung stellt einen präoperativen Ausgangswert dar.

Die kritischste Phase im Rahmen einer aortokoronaren Revaskularisation ist die Reperfusion mit der Entwöhnung von der Maschine. Es werden vermehrt proinflammatorische Zytokine freigesetzt, die zu einer lokalen Veränderung des Endothels mit nachfolgend erheblicher Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität und zum Untergang von Myokardgewebe führen [35, 67, 94]. Zum Zeitpunkt T2 20 Minuten nach Ende der EKZ ist somit von maximalen Zytokinspiegeln im unstimulierten Vollblutansatz sowie von einer maximalen Suppression der stimulierten Zytokinantwort auszugehen.

Die Zeitpunkte T3 und T4 dienen zur engmaschigen Beobachtung im postoperativen Verlauf. Über den Zeitraum bis zur vollständigen Normalisierung der Zytokinspiegel kann im Bezug auf IL6 im unstimulierten Vollblutansatz, sowie IL10 und TNF- $\alpha$  im LPS-stimulierten Vollblutansatz keine Aussage gemacht werden, da teilweise die präoperativen Ausgangswerte zum Zeitpunkt T4 noch nicht wieder erreicht waren. Diesbezüglich erscheint es sinnvoll, in einer weiteren Studie den postoperativen Verlauf über mehr als 24 Stunden zu untersuchen.

Veränderungen der Zytokinkonzentrationen außerhalb der durch das Studienprotokoll überwachbaren Zeitpunkte sind nicht auszuschließen, vor allem im Hinblick auf die im Minutenbereich liegende biologische Halbwertszeit der Zytokine [47, 57, 64].

#### **5.1.5 Messmethodik**

Die entnommenen Blutproben wurden eisgekühlt gelagert und jeweils unverzüglich weiterverarbeitet, sodass lagerungsbedingte Beeinflussungen der Messergebnisse nahezu auszuschließen sind.

Zur weiteren Beobachtung wurde der Vollblutansatz nach Wilson mit leichten Modifikationen wie von Kleinschmidt et al. beschrieben gewählt [91, 165]. Im



verdünnten Vollblutansatz bleibt die Lebensfähigkeit und Funktion mononukleärer Zellen für mindestens 72 Stunden erhalten [165]. Die in-vitro-Kultur erlaubt die Beobachtung der mononukleären Zytokinproduktion unter nahezu physiologischen Bedingungen. Limitiert ist das Verfahren lediglich durch das Fehlen der in vivo vorhanden physiologischen Gefäßwände. Ein weiterer Vorteil der Vollblutkultur gegenüber isolierten Zellen besteht in der Vermeidung zellulärer Stressphänome im Rahmen der Zellisolierung. Außerdem bietet das Verfahren die Möglichkeit, an relativ kleinen Blutmengen alle nötigen Untersuchungen durchzuführen, und vermeidet dadurch eine unnötige zusätzliche Belastung des Patienten durch große Mengen entnommenen Blutes.

Es bleibt fraglich, ob nach 24-stündiger Inkubation beziehungsweise nach LPS-Stimulation der PMBC gemessene Zytokinkonzentrationen noch Rückschluss auf eine myokardiale Produktion der Zytokine aufweisen können. Vielmehr liegt der Gedanke nahe, dass ein Großteil der gemessenen Menge an Zytokin monozytären Ursprungs ist, was den teils nicht messbaren Unterschied zwischen der Zytokinkonzentration im peripheren arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius erklären kann. In weiterführenden Studien zur genaueren Beurteilung der kardialen Zytokinproduktion sollte der Versuchsaufbau dahingehend modifiziert werden.

In diesem Zusammenhang bemerkenswert ist der trotzdem deutlich messbare Unterschied der IL6-Konzentrationen zwischen peripherem arteriellem Blut und Sinuscoronariusblut nach einstündiger Inkubation. Ob dieser auch nach längerer Inkubation weiterhin messbar bleibt, ist im Rahmen unseres Studiendesigns nicht zu eruieren.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

Zelluläre und humorale Immunreaktionen beeinflussen wesentlich den Operationserfolg und den postoperativen Genesungsprozess von Patienten nach chirurgischen Eingriffen. Diese immunologischen Vorgänge leisten ihren Beitrag zur postoperativen Dysfunktion von Organen, welche schließlich zum Multiorganversagen führen kann [160]. In den letzten Jahren sind eine Vielzahl von Untersuchungen zur generalisierten Entzündungsreaktion nach kardiochirurgischen

Eingriffen durchgeführt worden. Das Hauptaugenmerk richtet sich dabei auf die Rolle der Zytokine.

Die Ausschüttung der verschiedenen Zytokine stellt ein facettenreiches Geschehen mit einer Vielzahl von Interaktionen dar. Für die Interpretation der erhobenen Messergebnisse scheint deshalb weniger die isolierte Betrachtung eines einzelnen Messwertes, als vielmehr die Beurteilung des Konzentrationsverlaufs der pro- und antiinflammatorischen Zytokine über die Zeit sowie deren Mengenverhältnis zueinander von Bedeutung zu sein [53, 172].

Obwohl eine exzessive Ausschüttung von proinflammatorisch wirksamen Zytokinen möglicherweise zu einer postoperativen Beeinträchtigung von Organfunktionen führt, ist ihre Freisetzung im Rahmen der Infektionsabwehr oder der Wundheilung bei chirurgischen Patienten von eminenter Bedeutung. Die Relevanz einer ausreichenden proinflammatorischen Antwort wird in einem Mausmodell mit Peritonitis deutlich [39]. Mäuse ohne TNF- $\alpha$  hatten eine signifikant höhere Mortalitätsrate verglichen mit immunkompetenten Tieren. Während diese Beobachtung eher im Bezug auf lokale bakterielle Stimuli zuzutreffen scheint, kann im Bezug auf eine systemische Entzündung ein Überwiegen der antiinflammatorischen Komponenten von Vorteil sein [148].

Zur Gewährleistung normaler Organfunktionen ist also offensichtlich neben einer ausreichenden proinflammatorischen Antwort auch eine adäquate kompensatorische Freisetzung antiinflammatorischer Zytokine nötig. Kommt es jedoch im Rahmen der physiologischen Gegenregulation auf eine inflammatorische Noxe zu einer überschießenden Bildung antiinflammatorischer Mediatoren, resultiert daraus möglicherweise eine relative Immunparalyse und eine erhöhte Infektanfälligkeit des Organismus. Durch dieses als compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) bezeichnete Krankheitsbild kann somit der Patient ebenso gefährdet werden, wie durch das systemic inflammatory response syndrom (SIRS) [17]. In welcher Weise der Organismus auf die angreifenden Noxen reagiert und ob ein Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorisch wirksamen Mediatoren erreicht wird, ist von zentraler Bedeutung für die Heilungschancen des Patienten [18].

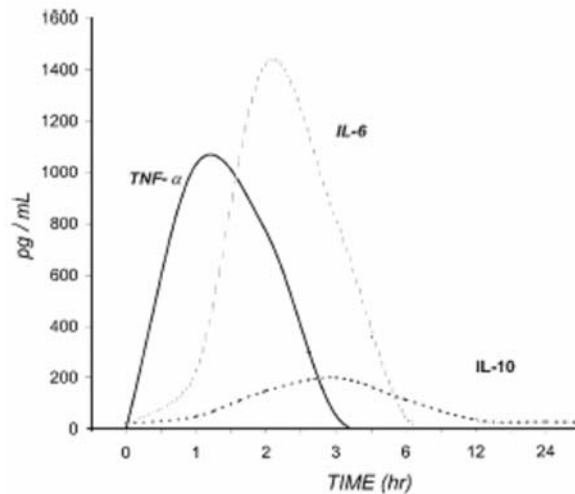
### 5.2.1 Spontane Zytokinfreisetzung

Die im Rahmen unserer Studie durchgeführten Messungen der TNF- $\alpha$ -Konzentrationen im unstimulierten Vollblutansatz gaben wenig Aufschluss über den Verlauf der TNF- $\alpha$ -Synthese. Sowohl nach ein- als auch nach 24-stündiger Inkubation konnten während des Beobachtungszeitraums keine signifikanten Änderungen der Zytokinplasmaspiegel festgestellt werden. Auch zwischen den Zytokinkonzentrationen im peripheren arteriellem Blut und Sinuscoronariusblut zeigten sich keine Unterschiede.

Anderen Autoren gelang es ebenfalls nicht, richtungweisende Ergebnisse bezüglich der unstimulierten TNF- $\alpha$ -Produktion zu erzielen [20, 161]. In einer Untersuchung von Börgermann et al. zeigte sich bei keinem der in die Studie mit einbezogenen Patienten im unstimulierten Vollblutansatz eine messbare TNF- $\alpha$ -Sekretion. Allerdings gelang es den Autoren ebenso wie uns, die stark ansteigenden IL6 und IL10-Werte nach Ende der EKZ nachzuweisen.

Eine Ursache dafür könnten die generell niedrigen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen der in unsere Studie einbezogenen Patienten, aufgrund der verglichen mit anderen Studien kurzen Bypass- bzw. Aortenklamm- und Operationszeiten sein. Andere Autoren messen erstaunlich hohe Zytokinkonzentrationen in einem ähnlichen Versuchsaufbau, allerdings bei deutlich längeren Operationszeiten [53, 85].

Daneben könnten die gewählten Blutentnahmezeitpunkte eine Rolle spielen (siehe Abbildung 20). Zum Zeitpunkt der höchsten IL6- und IL10-Plasmaspiegel, ist der Scheitelpunkt des Verlaufs der TNF- $\alpha$ -Konzentration bereits überschritten. Demnach kann man davon ausgehen, dass dem von uns gemessenen Anstieg der IL10-Konzentrationen ein proinflammatorischer Stimulus in Form verstärkter TNF- $\alpha$ -Produktion voraus gegangen ist [164].



**Abbildung 20: Verlauf der spontanen Zytokinkonzentrationen nach einem auslösenden Ereignis zum Zeitpunkt 0.**

Modifiziert nach [102].

Auch das Zusammenspiel der Zytokine untereinander kann seinen Teil zu den kaum messbaren TNF- $\alpha$ -Konzentrationen beigetragen haben [101]. Die Produktion von IL10 wirkt sowohl auf die kardiomyozytäre, als auch auf die monozytäre TNF- $\alpha$  Produktion inhibitorisch [15]. Es hemmt über Aktivierung des JAK/STAT-Signalwegs und damit Inhibition des NF $\kappa$ B die Synthese der proinflammatorischen Zytokine [128]. IL6 kann ebenfalls die Synthese von TNF- $\alpha$  sowohl direkt hemmen, als auch natürliche Antagonisten des Zytokins induzieren [137, 146, 166].

Bezüglich der Plasmaspiegel von IL10 im unstimulierten Vollblutansatz konnten ebenfalls keine richtungsweisenden Ergebnisse gewonnen werden. Es wurden keine wesentlich unterschiedlichen Verläufe in den Zytokinkonzentrationen zwischen den drei Gruppen gemessen. Die IL10-Plasmaspiegel im arteriellen Blut sind zu keinem Zeitpunkt signifikant von denen im Sinus Coronarius zu unterscheiden. Anderen Arbeitsgruppen gelang es ebenfalls nicht, signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Blutentnahmeorten zu bestätigen [158]. Eine mögliche Erklärung bietet die Annahme, dass die Zytokinspiegel im Coronarsinusblut vor dem Messzeitpunkt T2 so stark angestiegen sind, dass sie sich bis 20 Minuten nach Ende der EKZ bereits im gesamten Kreislaufsystem gleichmäßig verteilt haben. Zum Zeitpunkt T2 kommt es sowohl im peripheren arteriellen Blut als auch im Sinuscoronariusblut zu signifikant gesteigerten Zytokinwerten bei Betrachtung aller

Patienten unabhängig vom gewählten Narkoseregime. Aufgrund der großen interindividuellen Streubreite und der geringen Zahl von Seren, in denen sich IL10 nachweisen liess, kann diese Signifikanz nicht für die einzelnen Gruppen bestätigt werden. Ab dem Zeitpunkt T3 sind die IL10-Werte nicht mehr signifikant von den präoperativen Ausgangswerten zu unterscheiden. Auch diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Autoren überein [91, 101].

Die Untersuchungen bezüglich des teilweise proinflammatorischen Zytokins IL6 ergaben hingegen deutlich größeren Aufschluss auf die immunologische Situation der Patienten.

Im Rahmen der von uns erhobenen Ergebnisse kommt es sowohl im peripheren arteriellen Blut als auch im Sinuscoronariusblut zum Zeitpunkt T2 unter Narkoseführung mit volatilen Anästhetika verglichen mit den präoperativen Ausgangswerten zum signifikanten Anstieg der unstimulierten IL6-Konzentrationen. Erst zum Zeitpunkt T3 ist auch unter Propofol ein signifikanter Anstieg der Zytokinkonzentrationen festzustellen. In allen drei Gruppen bleibt die IL6-Konzentration auch 24 Stunden postoperativ im Vergleich zum Zeitpunkt T1 noch signifikant erhöht.

Andere Autoren beschreiben ebenfalls erhöhte IL6-Spiegel nach Operationen unter Einsatz der EKZ [41, 91, 101, 164]. Gemäß der Beobachtungen von Lin et al. bleiben diese über einen Zeitraum von bis zu zehn Tagen bestehen.

Ebenfalls bereits beschrieben wurden die unterschiedlichen Einflüsse verschiedener Narkoseregime auf die Zytokinproduktion. De Hert et al. zeigen einen verspäteten Anstieg der IL6-Spiegel unter Narkoseführung mit Propofol [28]. Kawamura et al. beschreiben niedrigere Plasmaspiegel von IL6 und IL8 60 und 180 Minuten nach Entfernen der Aortenklammer bei Patienten, die sich einer ACB-Operation unterzogen, wenn diese Patienten eine Anästhesie mit Sevofluran anstatt mit Propofol erhalten hatten [85]. Die Autoren fanden erstaunlich hohe Zytokinplasmaspiegel, was sicherlich zumindest zu einem Teil zu den signifikanten Ergebnissen beigetragen hat. El Azab et al. hingegen konnten keine Unterschiede bezüglich der TNF- $\alpha$ -, IL6- und IL8- Ausschüttung bei Patienten, die eine Anästhesie basierend auf Sevofluran erhielten im Vergleich zu solchen, die entweder Propofol oder Midazolam erhalten hatten, feststellen. Genau wie in unserer Studie

gelang es den Autoren nur geringe Mengen an Zytokin nachzuweisen, wodurch statistisch signifikante Ergebnisse bei einem kleinen Patientenkollektiv schwer zu erreichen waren [41]. Die Narkoseführung mit Propofol scheint also zu einem insgesamt gesteigerten, allerdings im Verlauf im Vergleich zu der mit volatilen Anästhetika, späteren Anstieg der IL6-Synthese zu führen.

Trotz gleicher Verläufe der Zytokinkonzentrationen im peripheren arteriellen Blut und im Sinuscoronariusblut, lassen sich beim direkten Vergleich der Zytokinspiegel signifikante Unterschiede messen. Auch hier nimmt das gewählte Narkoseregime Einfluss auf die Ergebnisse. So kommt es unter Narkoseführung mit Propofol zum Zeitpunkt T3 zu signifikant höheren Zytokinkonzentrationen im Sinus Coronarius, während unter Sevofluran und Desfluran dieser schon zum Zeitpunkt T2 messbar ist. Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe fanden Corcoran et al. keinen Unterschied zwischen den IL6 Spiegeln im peripheren arteriellen Blut und im Blut des Sinus Coronarius [28]. Dies kann darin begründet sein, dass der letzte Entnahmezeitpunkt aus dem Sinus Coronarius bei Corcoran et al. 20 Minuten nach Ende der EKZ lag. Zu diesem Zeitpunkt waren bei uns in der Propofolgruppe ebenfalls noch keine signifikanten Unterschiede in den IL6-Plasmaspiegeln zwischen peripheren arteriellem Blut und Sinuscoronariusblut messbar.

Die erhöhten Zytokinkonzentrationen im Sinus Coronarius erklären sich zum Großteil durch die vermehrte Neusynthese im Myokard. Einen Beitrag dazu leistet sicherlich auch die Produktion der durch lokale Intervention gereizten ortsständigen Makrophagen, Lymphozyten und Endothelzellen [70].

Neben den bereits genannten Gründen für die verglichen mit anderen Arbeitsgruppen teilweise abweichenden Ergebnisse sind unter Umständen auch unterschiedliche Patientenpopulationen, ein unterschiedliches Management der EKZ oder eine andere Spezifität und Sensitivität der verwendeten Bestimmungsverfahren zu nennen.

Die entscheidende Neuerung im Rahmen unserer Studie ist die Erkenntnis, dass eine Narkoseführung mit Propofol im Gegensatz zur Narkoseführung mit volatilen Anästhetika, sowohl die systemische, als auch die myokardiale IL6-Synthese verzögert.

### 5.2.2 Zytokinfreisetzung nach Stimulation mit LPS

Die Reaktion des Organismus auf eine zweite, in engem zeitlichen Zusammenhang zur EKZ stehende Herausforderung des Immunsystems im Sinne der „multiple-hit“ Theorie des Multiorganversagens, spielt angesichts einer Inzidenz von > 6% von nosokomialen Infektionen nach ACB-Operationen, eine entscheidende Rolle [50, 103]. Diese Theorie besagt, dass ein Organismus, der bereits mit einer Aktivierung des Immunsystems und einer erheblichen Zytokinfreisetzung auf ein Stressereignis bakterieller oder abakterieller Art reagiert hat, nicht in der Lage ist, auf eine zweite Noxe, die der ersten direkt folgt, adäquat zu reagieren.

In unserem Versuchsaufbau stellt das erste Stressereignis die Herzoperation unter Anwendung der EKZ dar, die zweite Noxe ist die in-vitro-Stimulation mit dem Endotoxin gramnegativer Bakterien. Frühere Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe bezüglich der endotoxinstimulierten Zytokinantwort an einem ex-vivo-Modell nach EKZ zeigten perioperativ eine eingeschränkte Zytokinsynthese der mononukleären Zellen [56, 91]. Ähnliche Phänomene wurden auch bei Patienten mit Sepsis [44] oder nach schweren Verletzungen gefunden [87]. Die gleichen Ergebnisse fanden sich bei Patienten, die sich einer Bauchaortenoperation unterzogen [172]. Dabei war eine hohe Korrelation zwischen dem Ausmaß der Hemmung der Syntheseleistungen von TNF- $\alpha$  und einem ungünstigen klinischen Verlauf des Patienten zu verzeichnen. Je ausgeprägter die Suppression der Monozyten ausfiel und je länger sie anhielt, desto schlechter war die Prognose des Patienten.

Unterschiede in der Stimulierbarkeit der Monozyten aus arteriell gewonnenem Blut und solchen aus dem Blut des Sinus Coronarius wurden bisher nicht untersucht. Aus diesem Grund wurde von uns im Vollblutansatz mit Blutproben von beiden Entnahmeorten die Reaktionsfähigkeit des Immunsystems auf maximale Stimulation mit 1  $\mu$ g Toxin gramnegativer Bakterien pro Milliliter Blut simuliert [91, 116, 165]. Im Vergleich zur spontanen Zytokinausschüttung ließen sich sowohl im peripheren arteriellen als auch im Coronarsinusblut signifikant und im Ausmaß exponentiell gesteigerte Zytokinkonzentration messen. Auch bei Patienten, bei denen die Menge an spontan freigesetztem Zytokin unterhalb der Nachweisgrenze lag, konnte nach Stimulation mit LPS eine Zytokinausschüttung nachgewiesen werden.

Betrachtet man die im Rahmen unserer Studie erhobenen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen, kommt es nach Ende der EKZ sowohl im peripheren arteriellen Blut als auch im Sinus Coronarius zu einem signifikanten Abfall der gemessenen Plasmaspiegel. Als Begründung für diese Beobachtung reicht die Hämodilution beispielsweise durch das Füllvolumen der HLM oder durch intravenöse Volumensubstitution nicht aus.

Die Spiegel bleiben bis 24 Stunden postoperativ erniedrigt, lediglich unter Narkoseführung mit Sevofluran kommt es im arteriellen Blut zum Zeitpunkt T4 zu einer Erholung der TNF- $\alpha$ -Produktion.

Auch andere Autoren beschreiben eine minimale LPS-stimulierte TNF- $\alpha$ -Synthese nach Ende der EKZ [20, 56, 91, 121, 164]. Im Rahmen der Untersuchungen von Börgermann et al. waren die TNF- $\alpha$ -Spiegel unter Narkoseführung mit Isofluran sogar am sechsten postoperativen Tag noch signifikant niedriger als die präoperativen Ausgangswerte.

Die eingeschränkte Fähigkeit mononukleärer Zellen auf eine Endotoxinstimulation mit einer adäquaten Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine zu reagieren, deutet möglicherweise auf eine Einschränkung der körpereigenen Abwehrmechanismen hin. Vor diesem Hintergrund gewinnt die schon zu Beginn des Kapitels erwähnte Untersuchung an Bedeutung, im Rahmen derer eine Suppression der endotoxinstimulierten TNF- $\alpha$ -Freisetzung bei Patienten, die sich einer Bauchaortenaneurysmaoperation unterzogen, mit einem beeinträchtigten postoperativen Genesungsprozess zu korrelieren schien [172]. Obwohl das Patientenkollektiv unserer Studie nicht unbedingt mit dem der Bauchaortenaneurysmata vergleichbar ist, könnte das beschriebene Zytokinmuster unter Narkoseführung mit Sevofluran die Fähigkeit der Patienten, eine suffiziente Immunantwort zu generieren im perioperativen Zeitraum positiv beeinflusst haben.

Im Gegensatz zu den von uns erhobenen Ergebnissen war in einer Studie von El Azab et al. die TNF- $\alpha$ -Ausschüttung nach ex-vivo-Stimulation mit LPS bei Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen hatten, unmittelbar postoperativ sowie 24 Stunden nach Ende des Eingriffs bei Patienten unter Midazolam Narkose signifikant höher als unter Narkoseführung mit Sevofluran [40]. Diese klinische Beobachtung wird auch durch experimentelle Daten unserer Arbeitsgruppe gestützt [96]. Da im Rahmen unseres Versuchsaufbaus keine der Gruppen mit Midazolam anästhesiert wurde, da eine Benzodiazepin Narkose heute



als unzeitgemäß gelten muss, ist nicht auszuschließen, dass sich unter diesen Bedingungen die TNF- $\alpha$ -Synthese ebenfalls entsprechend früher erholt hätte.

Neben der supprimierten Stimulierbarkeit der Monozyten fällt in allen drei Gruppen zusätzlich eine signifikant niedrigere TNF- $\alpha$ -Synthese im Blut des Sinus Coronarius zum Zeitpunkt T2 verglichen mit der peripheren Arterie auf.

Obwohl die primäre Quelle zirkulierender proinflammatorischer Zytokine nach kardiopulmonalem Bypass die peripheren Monozyten nach Aktivierung durch fremde Oberflächen und Endotoxine sind [126, 160], konnte gezeigt werden, dass auch das Herzgewebe proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  [80, 112, 158], IL6 [100, 123] oder IL8 [158] produziert. Sowohl Ischämie-Reperfusionsvorgänge [58] als auch LPS [80] können die kardiale Zytokinsynthese stimulieren.

Eine verspätete Erholung der Stimulierbarkeit der aus dem Sinus Coronarius gewonnenen Blutzellen lässt vermuten, dass im Rahmen der vorangegangenen chirurgischen Intervention der negative Einfluss auf das Myokard im Gegensatz zu den restlichen Geweben des Körpers am stärksten ist.

Nicht nur die Synthese von TNF- $\alpha$ , auch die von IL10 ist nach Ende der EKZ signifikant vermindert. Zum Zeitpunkt T2 kam es in allen Gruppen sowohl im peripheren arteriellen als auch im Coronarsinusblut zum signifikanten Abfall der IL10-Synthese. Gründe der Hämodilution beispielsweise durch das Füllvolumen der HLM oder durch intravenöse Volumensubstitution sind auch hier als alleinige Erklärung für diese Beobachtung nicht ausreichend. Frühere Untersuchungen zeigen, dass zwar die Zytokinproduktion nach Beendigung der EKZ signifikant abfällt, es jedoch trotz Hämodilution zu einem deutlichen Anstieg der Leukozyten im peripheren Blut kommt, der eine gesteigerte Zytokinausschüttung vermuten lassen würde [91].

Während im arteriellen Blut unter Narkoseführung mit Sevofluran die IL10-Konzentration zum Zeitpunkt T3 nicht mehr vom Ausgangswert zu unterscheiden ist, bleibt sie in der gleichen Gruppe im Coronarsinusblut auch am Zeitpunkt T4 noch hinter der präoperativen Werten zurück. Die aus dem Coronarsinus gewonnenen Monozyten scheinen in ihrer Reaktionsfähigkeit auf den Endotoxinstimulus im Vergleich zu denen aus dem arteriellen Blut deutlich gemindert. In der D- und in der

P-Gruppe sowie bei Betrachtung der Zytokinkonzentrationen unabhängig vom gewählten Narkoseregime steigen die Zytokinlevel zum Zeitpunkt T4 sowohl im peripheren arteriellen Blut als auch im Blut des Sinus Coronarius wieder an, sodass kein Unterschied zum Ausgangswert mehr erkennbar ist. Trotz des unterschiedlichen zeitlichen Verlaufs der Zytokinkonzentrationen im peripheren arteriellen Blut und im Sinus Coronarius kann man beim direkten Vergleich der Messergebnisse innerhalb eines Zeitpunktes keine signifikanten Unterschiede messen. Dies kann durch einen hohen Anteil monozytär produzierten IL10 im LPS-stimulierten Vollblutansatz bedingt sein, wodurch der kardiale Anteil von IL10 im Verhältnis kaum ins Gewicht fällt und somit kein Unterschied sichtbar wird. Der frühe Wiederanstieg der Stimulierbarkeit der aus dem peripheren arteriellen Blut gewonnenen Monozyten unter Narkoseführung mit Sevofluran kann Hinweis auf eine frühzeitige Erholung der antiinflammatorischen Komponente des Immunsystems sein und somit einen Benefit bezüglich des klinischen Outcomes darstellen. Aus dem Coronarsinus gewonnenes Blut sowie die Proben der Patienten, deren Narkose mit Desfluran oder Sevofluran geführt wurde, weisen diesen frühen Anstieg nicht auf.

Eine Narkoseführung mit Sevofluran scheint demnach nicht nur den Wiederanstieg der Stimulierbarkeit der aus dem peripheren arteriellen Blut gewonnenen mononukleären Zellen in Bezug auf die Produktion von TNF- $\alpha$ , sondern auch im Bezug auf IL10 zu begünstigen.

## 6 Schlussfolgerungen

Die von uns erhobenen Ergebnisse zeigen eine messbare myokardiale IL6-Produktion. Deren Ausmaß und Verlauf wird durch die Art des Narkoseregimes beeinflusst. Eine Narkoseführung mit Propofol scheint dabei sowohl die systemische, als auch die kardiale proinflammatorische Zytokinproduktion zu verzögern. In Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen wird deutlich, dass es unter Sevofluran zum zwar frühzeitigeren, allerdings weniger starken Anstieg der Zytokinplasmaspiegel kommt. Auswirkungen auf den klinischen Verlauf konnten im Rahmen unseres Studiendesigns nicht erhoben werden. Andere Autoren beschreiben eine Korrelation hoher myokardialer IL6-Spiegel mit einer stärker ausgeprägten postoperativen Myokardischämie und segmentalen Wandbewegungsanomalien [6]. Im Zusammenhang mit der Synthese von IL6 konnte von anderen Autoren ein Zusammenhang mit einem schlechteren klinischen Outcome gezeigt werden [10, 72, 143]. Inwieweit neben der Höhe des Zytokinplasmaspiegels auch der Zeitpunkt der stärksten IL6-Synthese von Bedeutung ist, müssen weiterführende Untersuchungen zeigen.

Hinsichtlich der Stimulierbarkeit der PMBC zeigte sich im peripheren arteriellen Blut eine signifikant schnellere Wiederherstellung der Ausgangssituation unter Narkoseführung mit Sevofluran. Unter Heranziehung der Ergebnisse von Ziegenfuss et al. [172] und Heagy [63], scheint dies mit einem positiven Outcome zu korrelieren. Berücksichtigt man jedoch die Tatsache, dass die IL10-Synthese im Coronarsinusblut in der S-Gruppe, im Vergleich zu der D- und P- Gruppe deutlich länger supprimiert bleibt, fällt es schwer, eine Aussage bezüglich eines möglichen Vorteils der Narkoseführung mit Sevofluran zu treffen. Auch diesbezüglich müssen weitere Studien zeigen, ob tatsächlich von einem Benefit ausgegangen werden kann.

## Literaturverzeichnis

- [1] Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, Moffat B, Spencer SA, Henzel WJ, Bringman TS, Nedwin GE, Goeddel DV, Harkins RN (1985) Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization. *J Biol Chem* 260: 2345-54
- [2] Ambrosino C, Ruocco MR, Chen X, Mallardo M, Baudi F, Trematerra S, Quinto I, Venuta S, Scala G (1997) HIV-1 Tat induces the expression of the interleukin-6 (IL6) gene by binding to the IL6 leader RNA and by interacting with CAAT enhancer-binding protein beta (NF-IL6) transcription factors. *J Biol Chem* 272: 14883-92
- [3] Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ (1997) Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 79: 1426-30
- [4] Anker SD, von Haehling S (2004) Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 90: 464-70
- [5] Arai KI, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, Yokota T (1990) Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem* 59: 783-836
- [6] Arstall MA, Sawyer DB, Fukazawa R, Kelly RA (1999) Cytokine-mediated apoptosis in cardiac myocytes: the role of inducible nitric oxide synthase induction and peroxynitrite generation. *Circ Res* 85: 829-40
- [7] Bankey PE, Williams JG, Guice KS, Taylor SN (1995) Interleukin-6 production after thermal injury: evidence for nonmacrophage sources in the lung and liver. *Surgery* 118: 431-8; discussion 438-9
- [8] Bauer C, Roth W, Bahrami S, Marzi I (1996) Attenuation of shock-induced inflammation in the rat liver depends on the time of TNF-alpha inhibition. *J Mol Med* 74: 51-8
- [9] Bauer J (1989) Interleukin-6 and its receptor during homeostasis, inflammation, and tumor growth. *Klin Wochenschr* 67: 697-706
- [10] Bennermo M, Held C, Green F, Strandberg LE, Ericsson CG, Hansson LO, Watkins H, Hamsten A, Tornvall P (2004) Prognostic value of plasma interleukin-6 concentrations and the -174 G > C and -572 G > C promoter polymorphisms of the interleukin-6 gene in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Atherosclerosis* 174: 157-63
- [11] Beutler B, Krays V (1995) Lipopolysaccharide signal transduction, regulation of tumor necrosis factor biosynthesis, and signaling by tumor necrosis factor itself. *J Cardiovasc Pharmacol* 25 Suppl 2: S1-8

- [12] Biondillo DE, Konicek SA, Iwamoto GK (1994) Interferon-gamma regulation of interleukin 6 in monocytic cells. *Am J Physiol* 267: L564-8
- [13] Bittar MN, Carey JA, Barnard JB, Pravica V, Deiraniya AK, Yonan N, Hutchinson IV (2006) Tumor necrosis factor alpha influences the inflammatory response after coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 81: 132-7
- [14] Bolger AP, Anker SD (2000) Tumour necrosis factor in chronic heart failure: a peripheral view on pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic implications. *Drugs* 60: 1245-57
- [15] Bolger AP, Sharma R, von Haehling S, Doehner W, Oliver B, Rauchhaus M, Coats AJ, Adcock IM, Anker SD (2002) Effect of interleukin-10 on the production of tumor necrosis factor-alpha by peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 90: 384-9
- [16] Bolli R (2007) Preconditioning: a paradigm shift in the biology of myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H19-27
- [17] Bone RC (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 24: 1125-8
- [18] Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA (1997) Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 112: 235-43
- [19] Boost KA, Hofstetter C, Flondor M, Betz C, Homann M, Pfeilschifter J, Muehl H, Zwissler B (2006) Desflurane differentially affects the release of proinflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar fluid of endotoxemic rats. *Int J Mol Med* 17: 1139-44
- [20] Borgermann J, Flohe S, Scheubel RJ, Kuss O, Simm A, Schade FU, Friedrich I (2007) Regulation of cytokine synthesis in cardiac surgery: Role of extracorporeal circuit and humoral mediators in vivo and in vitro. *Inflamm Res* 56: 126-32
- [21] Brix-Christensen V (2001) The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 671-9
- [22] Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, Thompson M, Giroir B (1998) Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation* 97: 1375-81
- [23] Buchinger H, Grundmann U, Ziegeler S (2005) [Myocardial preconditioning with volatile anesthetics. General anesthesia as protective intervention?]. *Anaesthesist* 54: 861-70
- [24] Buscher D, Hipskind RA, Krautwald S, Reimann T, Baccharini M (1995) Ras-dependent and -independent pathways target the mitogen-activated protein kinase network in macrophages. *Mol Cell Biol* 15: 466-75

- [25] Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B (1975) An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 72: 3666-70
- [26] Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, Calzetti F, Bonora S (1994) Interleukin 10 (IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J Exp Med* 179: 1695-9
- [27] Chen RM, Chen TG, Chen TL, Lin LL, Chang CC, Chang HC, Wu CH (2005) Anti-inflammatory and antioxidative effects of propofol on lipopolysaccharide-activated macrophages. *Ann N Y Acad Sci* 1042: 262-71
- [28] Corcoran TB, Engel A, Sakamoto H, O'Shea A, O'Callaghan-Enright S, Shorten GD (2006) The effects of propofol on neutrophil function, lipid peroxidation and inflammatory response during elective coronary artery bypass grafting in patients with impaired ventricular function. *Br J Anaesth* 97: 825-31
- [29] De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE, Van der Linden PJ (2003) Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 99: 314-23
- [30] De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE (2002) Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 97: 42-9
- [31] De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF (2005) Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 100: 1584-93
- [32] De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE (2004) Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 101: 299-310
- [33] De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE (2004) Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 101: 9-20
- [34] Dendorfer U, Oettgen P, Libermann TA (1994) Multiple regulatory elements in the interleukin-6 gene mediate induction by prostaglandins, cyclic AMP, and lipopolysaccharide. *Mol Cell Biol* 14: 4443-54
- [35] Deng MC, Dasch B, Erren M, Mollhoff T, Scheld HH (1996) Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 62: 184-90

- [36] Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL (2001) Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 103: 2055-9
- [37] Deten A, Volz HC, Holzl A, Briest W, Zimmer HG (2003) Effect of propranolol on cardiac cytokine expression after myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem* 251: 127-37
- [38] Dreyer WJ, Phillips SC, Lindsey ML, Jackson P, Bowles NE, Michael LH, Entman ML (2000) Interleukin 6 induction in the canine myocardium after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120: 256-63
- [39] Echtenacher B, Falk W, Mannel DN, Krammer PH (1990) Requirement of endogenous tumor necrosis factor/cachectin for recovery from experimental peritonitis. *J Immunol* 145: 3762-6
- [40] El Azab SR, Rosseel PM, De Lange JJ, Groeneveld AB, Van Strik R, Van Wijk EM, Scheffer GJ (2003) Effect of sevoflurane on the ex vivo secretion of TNF- $\alpha$  during and after coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol* 20: 380-4
- [41] El Azab SR, Rosseel PM, De Lange JJ, van Wijk EM, van Strik R, Scheffer GJ (2002) Effect of VIMA with sevoflurane versus TIVA with propofol or midazolam-sufentanil on the cytokine response during CABG surgery. *Eur J Anaesthesiol* 19: 276-82
- [42] Elias JA, Lentz V (1990) IL-1 and tumor necrosis factor synergistically stimulate fibroblast IL-6 production and stabilize IL-6 messenger RNA. *J Immunol* 145: 161-6
- [43] Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, 3rd, Deaton DW, Kalfin R, Das DK (1995) Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 60: 801-4
- [44] Ertel W, Kremer JP, Kenney J, Steckholzer U, Jarrar D, Trentz O, Schildberg FW (1995) Downregulation of proinflammatory cytokine release in whole blood from septic patients. *Blood* 85: 1341-7
- [45] Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, McTiernan C (2000) The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 35: 537-44
- [46] Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL (1992) Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 257: 387-9
- [47] Fischer CP (2006) Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 12: 6-33

- [48] Flondor M, Hofstetter C, Boost KA, Betz C, Homann M, Zwissler B (2008) Isoflurane inhalation after induction of endotoxemia in rats attenuates the systemic cytokine response. *Eur Surg Res* 40: 1-6
- [49] Foey AD, Brennan FM (2004) Conventional protein kinase C and atypical protein kinase Czeta differentially regulate macrophage production of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-10. *Immunology* 112: 44-53
- [50] Ford EG, Baisden CE, Matteson ML, Picone AL (1991) Sepsis after coronary bypass grafting: evidence for loss of the gut mucosal barrier. *Ann Thorac Surg* 52: 514-7
- [51] Fraunberger P, Walli AK, Seidel D (2001) [Cytokine analysis. What is feasible--what is useful?]. *Internist (Berl)* 42: 35-46
- [52] Garcia C, Julier K, Bestmann L, Zollinger A, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M (2005) Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 94: 159-65
- [53] Gasz B, Lenard L, Racz B, Benko L, Borsiczky B, Cserepes B, Gal J, Jancso G, Lantos J, Ghosh S, Szabados S, Papp L, Alotti N, Roth E (2006) Effect of cardiopulmonary bypass on cytokine network and myocardial cytokine production. *Clin Cardiol* 29: 311-5
- [54] Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B (2003) Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg* 76: 117-23
- [55] Giroir BP, Johnson JH, Brown T, Allen GL, Beutler B (1992) The tissue distribution of tumor necrosis factor biosynthesis during endotoxemia. *J Clin Invest* 90: 693-8
- [56] Grundmann U, Rensing H, Adams HA, Falk S, Wendler O, Ebinger N, Bauer M (2000) Endotoxin desensitization of human mononuclear cells after cardiopulmonary bypass: role of humoral factors. *Anesthesiology* 93: 359-69
- [57] Grutz G (2005) New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. *J Leukoc Biol* 77: 3-15
- [58] Gurevitch J, Frolkis I, Yuhás Y, Paz Y, Matsa M, Mohr R, Yakirevich V (1996) Tumor necrosis factor-alpha is released from the isolated heart undergoing ischemia and reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 28: 247-52
- [59] Guyton KZ, Liu Y, Gorospe M, Xu Q, Holbrook NJ (1996) Activation of mitogen-activated protein kinase by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Role in cell survival following oxidant injury. *J Biol Chem* 271: 4138-42



- [60] Gwechenberger M, Mendoza LH, Youker KA, Frangogiannis NG, Smith CW, Michael LH, Entman ML (1999) Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfused infarctions. *Circulation* 99: 546-51
- [61] Hart PH, Hunt EK, Bonder CS, Watson CJ, Finlay-Jones JJ (1996) Regulation of surface and soluble TNF receptor expression on human monocytes and synovial fluid macrophages by IL-4 and IL-10. *J Immunol* 157: 3672-80
- [62] Hausenloy DJ, Yellon DM (2007) Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. *Pharmacol Ther* 116: 173-91
- [63] Heagy W, Nieman K, Hansen C, Cohen M, Danielson D, West MA (2003) Lower levels of whole blood LPS-stimulated cytokine release are associated with poorer clinical outcomes in surgical ICU patients. *Surg Infect (Larchmt)* 4: 171-80
- [64] Hehlgans T, Pfeffer K (2005) The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* 115: 1-20
- [65] Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Schaper F (2003) Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 374: 1-20
- [66] Heinrich PC, Horn F, Graeve L, Dittrich E, Kerr I, Muller-Newen G, Grotzinger J, Wollmer A (1998) Interleukin-6 and related cytokines: effect on the acute phase reaction. *Z Ernährungswiss* 37 Suppl 1: 43-9
- [67] Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS (1994) Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108: 626-35
- [68] Hoff G, Bauer I, Larsen B, Bauer M (2001) Modulation of endotoxin-stimulated TNF-alpha gene expression by ketamine and propofol in cultured human whole blood. *Anaesthesist* 50: 494-9
- [69] Hofstetter C, Boost KA, Flondor M, Basagan-Mogol E, Betz C, Homann M, Muhl H, Pfeilschifter J, Zwissler B (2007) Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 51: 893-9
- [70] Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, Mizuno O, Fukazawa H, Kurosaki K, Fujikawa H, Shimada K (2000) Interleukin 6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Heart* 84: 83-7
- [71] Huot J, Houle F, Marceau F, Landry J (1997) Oxidative stress-induced actin reorganization mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase/heat shock protein 27 pathway in vascular endothelial cells. *Circ Res* 80: 383-92

- [72] Ikonomidis I, Athanassopoulos G, Lekakis J, Venetsanou K, Marinou M, Stamatelopoulos K, Cokkinos DV, Nihoyannopoulos P (2005) Myocardial ischemia induces interleukin-6 and tissue factor production in patients with coronary artery disease: a dobutamine stress echocardiography study. *Circulation* 112: 3272-9
- [73] Imaizumi T, Nejima J, Kiuchi K, Takeda S, Seino Y, Tanaka K, Takano T (2007) Dynamics and source of endothelin-1 and interleukin-6 following coronary reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *J Nippon Med Sch* 74: 131-47
- [74] Irwin MW, Mak S, Mann DL, Qu R, Penninger JM, Yan A, Dawood F, Wen WH, Shou Z, Liu P (1999) Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha in postinfarction dysfunctional myocardium. *Circulation* 99: 1492-8
- [75] Jansen NJ, van Oeveren W, Gu YJ, van Vliet MH, Eijssman L, Wildevuur CR (1992) Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54: 744-7; discussion 747-8
- [76] Jansen PG, te Velthuis H, Wildevuur WR, Huybregts MA, Bulder ER, van der Spoel HI, Sturk A, Eijssman L, Wildevuur CR (1996) Cardiopulmonary bypass with modified fluid gelatin and heparin-coated circuits. *Br J Anaesth* 76: 13-9
- [77] Jones SA (2005) Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol* 175: 3463-8
- [78] Jones SP, Trocha SD, Lefter DJ (2001) Cardioprotective actions of endogenous IL-10 are independent of iNOS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281: H48-52
- [79] Kamimura D, Ishihara K, Hirano T (2003) IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 149: 1-38
- [80] Kapadia S, Lee J, Torre-Amione G, Birdsall HH, Ma TS, Mann DL (1995) Tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration. *J Clin Invest* 96: 1042-52
- [81] Kato R, Foex P (2002) Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists. *Can J Anaesth* 49: 777-91
- [82] Kaur K, Sharma AK, Dhingra S, Singal PK (2006) Interplay of TNF-alpha and IL-10 in regulating oxidative stress in isolated adult cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 41: 1023-30
- [83] Kaur K, Sharma AK, Singal PK (2006) Significance of changes in TNF-alpha and IL-10 levels in the progression of heart failure subsequent to myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H106-13

- [84] Kawamura T, Inada K, Okada H, Okada K, Wakusawa R (1995) Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth* 42: 399-403
- [85] Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, Kaise A, Suzuki H, Endo S, Wei J, Inada K (2006) Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20: 503-8
- [86] Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S (1993) Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* 40: 1016-21
- [87] Keel M, Ecknauer E, Stocker R, Ungethum U, Steckholzer U, Kenney J, Gallati H, Trentz O, Ertel W (1996) Different pattern of local and systemic release of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in severely injured patients with chest trauma. *J Trauma* 40: 907-12; discussion 912-4
- [88] Khan I, Blennerhassett MG, Kataeva GV, Collins SM (1995) Interleukin 1 beta induces the expression of interleukin 6 in rat intestinal smooth muscle cells. *Gastroenterology* 108: 1720-8
- [89] Kishimoto T (2006) Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther* 8 Suppl 2: S2
- [90] Kishimoto T, Hibi M, Murakami M, Narazaki M, Saito M, Taga T (1992) The molecular biology of interleukin 6 and its receptor. *Ciba Found Symp* 167: 5-16; discussion 16-23
- [91] Kleinschmidt S, Wanner GA, Bussmann D, Kremer JP, Ziegenfuss T, Menger MD, Bauer M (1998) Proinflammatory cytokine gene expression in whole blood from patients undergoing coronary artery bypass surgery and its modulation by pentoxifylline. *Shock* 9: 12-20
- [92] Ksontini R, MacKay SL, Moldawer LL (1998) Revisiting the role of tumor necrosis factor alpha and the response to surgical injury and inflammation. *Arch Surg* 133: 558-67
- [93] Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, Welgus HG, Dayer JM (1995) IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 96: 2304-10
- [94] Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC (2002) The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 97: 215-52
- [95] Lango R, Anisimowicz L, Siebert J, Rogowski J, Bakowska A, Mrozinski P, Narkiewicz M (2001) IL-8 concentration in coronary sinus blood during early coronary reperfusion after ischemic arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 20: 550-4

- [96] Larsen B, Hoff G, Wilhelm W, Buchinger H, Wanner GA, Bauer M (1998) Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology* 89: 1218-27
- [97] Le Moine O, Marchant A, Durand F, Ickx B, Pradier O, Belghiti J, Abramowicz D, Gelin M, Goldman M, Deviere J (1994) Systemic release of interleukin-10 during orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 20: 889-92
- [98] Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M (1990) Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 323: 236-41
- [99] Li S, Sedivy JM (1993) Raf-1 protein kinase activates the NF-kappa B transcription factor by dissociating the cytoplasmic NF-kappa B-I kappa B complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 9247-51
- [100] Liebold A, Keyl C, Birnbaum DE (1999) The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 15: 340-5
- [101] Lin E, Calvano SE, Lowry SF (2000) Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 127: 117-26
- [102] Lin E, Katz JA, Calvano SE, Coyle SM, Randhawa S, Shahin I, Kumar A, Lowry SF (1998) The influence of human endotoxemia on CD95-induced apoptosis. *Arch Surg* 133: 1322-7
- [103] Livingston DH, Deitch EA (1995) Multiple organ failure: a common problem in surgical intensive care unit patients. *Ann Med* 27: 13-20
- [104] Lohrer P, Gloddek J, Nagashima AC, Koralı Z, Hopfner U, Pereda MP, Arzt E, Stalla GK, Renner U (2000) Lipopolysaccharide directly stimulates the intrapituitary interleukin-6 production by folliculostellate cells via specific receptors and the p38alpha mitogen-activated protein kinase/nuclear factor-kappaB pathway. *Endocrinology* 141: 4457-65
- [105] Luo G, Hershko DD, Robb BW, Wray CJ, Hasselgren PO (2003) IL-1beta stimulates IL-6 production in cultured skeletal muscle cells through activation of MAP kinase signaling pathway and NF-kappa B. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: R1249-54
- [106] Ma W, Lim W, Gee K, Aucoin S, Nandan D, Kozlowski M, Diaz-Mitoma F, Kumar A (2001) The p38 mitogen-activated kinase pathway regulates the human interleukin-10 promoter via the activation of Sp1 transcription factor in lipopolysaccharide-stimulated human macrophages. *J Biol Chem* 276: 13664-74
- [107] Malinin NL, Boldin MP, Kovalenko AV, Wallach D (1997) MAP3K-related kinase involved in NF-kappaB induction by TNF, CD95 and IL-1. *Nature* 385: 540-4

- [108] Matsumori A (1996) Cytokines in myocarditis and cardiomyopathies. *Curr Opin Cardiol* 11: 302-9
- [109] Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S (1994) Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 72: 561-6
- [110] May MJ, Ghosh S (1998) Signal transduction through NF-kappa B. *Immunol Today* 19: 80-8
- [111] Meisel C, Vogt K, Platzer C, Randow F, Liebenthal C, Volk HD (1996) Differential regulation of monocytic tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 expression. *Eur J Immunol* 26: 1580-6
- [112] Meldrum DR (1998) Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 274: R577-95
- [113] Meldrum DR, Meng X, Dinarello CA, Ayala A, Cain BS, Shames BD, Ao L, Banerjee A, Harken AH (1998) Human myocardial tissue TNFalpha expression following acute global ischemia in vivo. *J Mol Cell Cardiol* 30: 1683-9
- [114] Meldrum DR, Partrick DA, Cleveland JC, Jr., Shenkar R, Meldrum KK, Raiesdana A, Ayala A, Brown JW, Harken AH (2003) On-pump coronary artery bypass surgery activates human myocardial NF-kappaB and increases TNF-alpha in the heart. *J Surg Res* 112: 175-9
- [115] Menasche P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G, Piwnica A, Tedgui A (1994) A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107: 293-9
- [116] Mitov IG, Kropec A, Benzing A, Just H, Garotta G, Galanos C, Freudenberg M (1997) Differential cytokine production in stimulated blood cultures from intensive care patients with bacterial infections. *Infection* 25: 206-12
- [117] Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM (1995) Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol* 17: 529-34
- [118] Moher D, Schulz KF, Altman D (2001) The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Jama* 285: 1987-91
- [119] Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A (2001) Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 19: 683-765
- [120] Nader ND, Karamanoukian HL, Reedy RL, Salehpour F, Knight PR (2006) Inclusion of sevoflurane in cardioplegia reduces neutrophil activity during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20: 57-62

- [121] Naldini A, Borrelli E, Cesari S, Giomarelli P, Toscano M (1995) In vitro cytokine production and T-cell proliferation in patients undergoing cardiopulmonary by-pass. *Cytokine* 7: 165-70
- [122] Nandate K, Vuylsteke A, Crosbie AE, Messahel S, Oduro-Dominah A, Menon DK (1999) Cerebrovascular cytokine responses during coronary artery bypass surgery: specific production of interleukin-8 and its attenuation by hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 89: 823-8
- [123] Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, Holzapfel H, Jochum M, Schomig A (1995) Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 92: 748-55
- [124] Parikh AA, Salzman AL, Fischer JE, Szabo C, Hasselgren PO (1997) Interleukin-1 beta and interferon-gamma regulate interleukin-6 production in cultured human intestinal epithelial cells. *Shock* 8: 249-55
- [125] Pimenta MB, Aguilar-Nascimento JE, Martins DC, Silva DR, Bacelo KL, Bocchese IC, Zaffani S, Zaffani E, Silveira EA, Carmo AV, Ferreira SS (2007) The intestinal tract as the major source of interleukin 6 production during abdominal aortic clamping and hind limb ischaemia-reperfusion injury. *Acta Cir Bras* 22 Suppl 1: 34-9
- [126] Pintar T, Collard CD (2003) The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol Clin North America* 21: 453-64
- [127] Podgoreanu MV, Michelotti GA, Sato Y, Smith MP, Lin S, Morris RW, Grocott HP, Mathew JP, Schwinn DA (2005) Differential cardiac gene expression during cardiopulmonary bypass: ischemia-independent upregulation of proinflammatory genes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130: 330-9
- [128] Qing M, Nimmesgern A, Heinrich PC, Schumacher K, Vazquez-Jimenez JF, Hess J, von Bernuth G, Seghaye MC (2003) Intrahepatic synthesis of tumor necrosis factor-alpha related to cardiac surgery is inhibited by interleukin-10 via the Janus kinase (Jak)/signal transducers and activator of transcription (STAT) pathway. *Crit Care Med* 31: 2769-75
- [129] Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD (2000) Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 102: 3060-7
- [130] Ren G, Dewald O, Frangogiannis NG (2003) Inflammatory mechanisms in myocardial infarction. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2: 242-56
- [131] Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E (2000) Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 101: 2149-53

- [132] Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH (2000) Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101: 1767-72
- [133] Roy N, Friehs I, Cowan DB, Zurakowski D, McGowan FX, del Nido PJ (2006) Dopamine induces postischemic cardiomyocyte apoptosis in vivo: an effect ameliorated by propofol. *Ann Thorac Surg* 82: 2192-9
- [134] Samarkandi AH, Mansour AK (2004) Induced preconditioning of cardiac performance in coronary bypass surgery--sevoflurane vs propofol. *Middle East J Anesthesiol* 17: 833-44
- [135] Sawa Y, Ichikawa H, Kagisaki K, Ohata T, Matsuda H (1998) Interleukin-6 derived from hypoxic myocytes promotes neutrophil-mediated reperfusion injury in myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116: 511-7
- [136] Sayin MM, Ozatamer O, Tasoş R, Kilinc K, Unal N (2002) Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. *Br J Anaesth* 89: 242-6
- [137] Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA (1990) Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 75: 40-7
- [138] Schneemilch CE, Hachenberg T, Ansorge S, Ittenson A, Bank U (2005) Effects of different anaesthetic agents on immune cell function in vitro. *Eur J Anaesthesiol* 22: 616-23
- [139] Schottelius AJ, Mayo MW, Sartor RB, Baldwin AS, Jr. (1999) Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kappaB kinase activity and nuclear factor kappaB DNA binding. *J Biol Chem* 274: 31868-74
- [140] Shakhov AN, Collart MA, Vassalli P, Nedospasov SA, Jongeneel CV (1990) Kappa B-type enhancers are involved in lipopolysaccharide-mediated transcriptional activation of the tumor necrosis factor alpha gene in primary macrophages. *J Exp Med* 171: 35-47
- [141] Stangl V, Baumann G, Stangl K, Felix SB (2002) Negative inotropic mediators released from the heart after myocardial ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 53: 12-30
- [142] Stumpf C, Lehner C, Yilmaz A, Daniel WG, Garlachs CD (2003) Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)* 105: 45-50
- [143] Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD (2008) Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol* 153: 21-33

- [144] Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marecaux G, Shahla M, Barvais L, Leclerc JL, Vincent JL (1996) Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 119: 76-80
- [145] Taniguchi T, Yamamoto K (2005) Anti-inflammatory effects of intravenous anesthetics on endotoxemia. *Mini Rev Med Chem* 5: 241-5
- [146] Tilg H, Dinarello CA, Mier JW (1997) IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 18: 428-32
- [147] Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL (1996) 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: 1201-6
- [148] Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, Lowry SF, Cerami A (1987) Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 330: 662-4
- [149] Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, Mabuchi N, Sawaki M, Kinoshita M (1998) Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 31: 391-8
- [150] Turner NA, Mughal RS, Warburton P, O'Regan DJ, Ball SG, Porter KE (2007) Mechanism of TNF $\alpha$ -induced IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 expression in human cardiac fibroblasts: effects of statins and thiazolidinediones. *Cardiovasc Res* 76: 81-90
- [151] Ulevitch RJ, Tobias PS (1995) Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu Rev Immunol* 13: 437-57
- [152] Valen G, Yan ZQ, Hansson GK (2001) Nuclear factor kappa-B and the heart. *J Am Coll Cardiol* 38: 307-14
- [153] van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frolich M (1998) Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 351: 950-3
- [154] Vanden Berghe W, Vermeulen L, De Wilde G, De Bosscher K, Boone E, Haegeman G (2000) Signal transduction by tumor necrosis factor and gene regulation of the inflammatory cytokine interleukin-6. *Biochem Pharmacol* 60: 1185-95
- [155] Vazquez-Jimenez JF, Liakopoulos OJ, Qing M, Messmer BJ, Seghaye MC (2002) Tumor necrosis factor- $\alpha$  and troponin I release in porcine cardiac lymph and coronary sinus blood before and after cardiopulmonary bypass. *Lymphology* 35: 105-13



- [156] von Haehling S, Jankowska EA, Anker SD (2004) Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart--pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Res Cardiol* 99: 18-28
- [157] Waehre T, Halvorsen B, Damas JK, Yndestad A, Brosstad F, Gullestad L, Kjekshus J, Froland SS, Aukrust P (2002) Inflammatory imbalance between IL-10 and TNFalpha in unstable angina potential plaque stabilizing effects of IL-10. *Eur J Clin Invest* 32: 803-10
- [158] Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL (1996) Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 806-11
- [159] Wan S, LeClerc JL, Vincent JL (1997) Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 63: 269-76
- [160] Wan S, LeClerc JL, Vincent JL (1997) Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112: 676-92
- [161] Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Pehkonen E, Kaukinen S, Laine S, Tarkka M (2001) Inflammatory cytokines and soluble receptors after coronary artery bypass grafting. *Cytokine* 15: 223-8
- [162] Werdan K (1997) [Cytokines and heart diseases. Attempt at an update]. *Med Klin (Munich)* 92: 432-8
- [163] Wickley PJ, Ding X, Murray PA, Damron DS (2006) Propofol-induced activation of protein kinase C isoforms in adult rat ventricular myocytes. *Anesthesiology* 104: 970-7
- [164] Wilhelm W, Grundmann U, Rensing H, Werth M, Langemeyer J, Stracke C, Dhingra D, Bauer M (2002) Monocyte deactivation in severe human sepsis or following cardiopulmonary bypass. *Shock* 17: 354-60
- [165] Wilson BM, Severn A, Rapson NT, Chana J, Hopkins P (1991) A convenient human whole blood culture system for studying the regulation of tumour necrosis factor release by bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol Methods* 139: 233-40
- [166] Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, Achong MK (1998) IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 101: 311-20
- [167] Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hahnel C, Meisner H, Becker BF (1999) Acute cardiac inflammatory responses to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 41: 722-30

- [168] Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, Pasch T, Spahn DR, Schaub MC (2003) Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *Br J Anaesth* 91: 566-76
- [169] Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC (2003) Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 91: 551-65
- [170] Zdanov A, Schalk-Hihi C, Wlodawer A (1996) Crystal structure of human interleukin-10 at 1.6 Å resolution and a model of a complex with its soluble receptor. *Protein Sci* 5: 1955-62
- [171] Ziegeler S, Raddatz A, Hoff G, Buchinger H, Bauer I, Stockhausen A, Sasse H, Sandmann I, Horsch S, Rensing H (2006) Antibiotics modulate the stimulated cytokine response to endotoxin in a human ex vivo, in vitro model. *Acta Anaesthesiol Scand* 50: 1103-10
- [172] Ziegenfuss T, Wanner GA, Grass C, Bauer I, Schuder G, Kleinschmidt S, Menger MD, Bauer M (1999) Mixed agonistic-antagonistic cytokine response in whole blood from patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Intensive Care Med* 25: 279-87

## **Publikationen**

Mitautorenschaft Posterpräsentation DAK 2006: „*Immunfunktion nach EKZ in Abhängigkeit von der Art der Allgemeinanästhesie*“

## **Dank**

Herrn Univ. Prof. Dr. med. R. Larsen danke ich für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit in seiner Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg und für seine tatkräftige Mitarbeit beim Durchführen dieser Studie.

Herrn Prof. Dr. med. U. Grundmann danke ich für die Überlassung des Themas, die Korrekturvorschläge und die gutachterliche Tätigkeit.

Herrn Dr. med. S. Ziegeler danke ich für die Betreuung und Unterstützung der Arbeit. Seine konstruktive Kritik und die anregenden Diskussionen gaben mir stets neue Impulse, die einen großen Teil zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben. Danken möchte ich ihm insbesondere für die Ausdauer, meine zahlreichen Fragen zu beantworten. Nicht zuletzt gebührt ihm mein Dank für die intensiven Korrekturarbeiten.

Ich danke Frau Beate Wolf für ihre exzellente Anleitung und tatkräftige Unterstützung bei den laborchemischen Analysen.

Ein herzlicher Dank geht an meine beiden Mitdoktoranden Tina Christmann und Tobias Fink. Ich danke beiden für die gute Zusammenarbeit, ihre zuverlässige Unterstützung und für Rückendeckung, wann immer sie nötig war.

Großen Dank schulde ich allen Computer- und Statistikern, ohne die meine Arbeit nicht in dieser Form vorliegen würde. Daneben danke ich allen Korrekturlesern, die sich, aus welcher Fachdisziplin auch immer kommend, mit großem Engagement in mein Thema hineingefunden haben und mir wertvolle Anregungen zur Verbesserung der Arbeit gegeben haben.

Mein besonderer Dank gilt Benedikt, der neben seiner hervorragenden Korrekturarbeit mich immer und in jeder Hinsicht unterstützt hat und während der mühsamen Zeit des Verfassens dieser Arbeit für die nötige Lebensfreude gesorgt hat.

Schließlich möchte ich meinen Eltern danken, die mich während der Zeit meines Studiums und auch darüber hinaus stets liebevoll unterstützt haben und immer uneingeschränkt hinter mir stehen.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Stefanie Stoll
Anschrift	Knobelsdorffstraße 30 14059 Berlin
eMail	stefanie.stoll@gmx.de
Telefon	0160 873 40 30
Geburtsdatum	10.12.1981
Geburtsort	Heilbronn
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Konfession	römisch-katholisch

### Ausbildung

Schule	1988 – 1992	Plaisir-Grundschule Backnang
	1992 – 2001	Heinrich-von-Zügel-Gymnasium Murrhardt Leistungsfächer: Englisch und Mathematik Abschluss: Abitur
Studium	10/2001 – 06/2008	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
	09/2003	Ärztliche Vorprüfung
	10/2003 – 09/2004	Auslandsjahr an der Universität Basel, Schweiz
	08/2006 – 07/2007	Praktisches Jahr
	06/2008	2. Ärztliche Prüfung und Approbation

### Praktische Erfahrung

Famulaturen	15.09.04 - 16.10.04	Kreiskrankenhaus Gaildorf, Innere Medizin
	21.02.05 - 23.03.05	Caritaskrankenhaus Bad Mergentheim, Gynäkologie und Geburtshilfe
	01.09.05 - 31.09.05	Union Hospital Wuhan, China, Unfallchirurgie und traditionelle chinesische Medizin
	20.02.2006 - 21.03.2006	Allgemeinarztpraxis Sabine Andres, Homburg
Praktisches Jahr	1. Tertial: Innere Medizin:	Universitätsklinikum des Saarlandes, Hämatologie/Onkologie und Kardiologie

	2. Tertial: Chirurgie: Universitätsklinikum des Saarlandes, Unfallchirurgie und Mund-, Kiefer-, Gesichts-Chirurgie Toronto General Hospital, Toronto, Kanada, Herzthoraxchirurgie Hospital for sick children, Toronto, Kanada, Kinderchirurgie
	3. Tertial: Wahlfach: Universitätsfrauenklinik Basel, Schweiz, Gynäkologie und Geburtshilfe
Seit 10/2008	Assistenzärztin in Weiterbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe im Johanniter Krankenhaus in Stendal (Chefarzt Dr. med. St. Henschen)

### Dissertation

Seit 01/2005	Dissertation am Institut für Anästhesiologie und Schmerztherapie der Universität des Saarlandes Thema: „Myokardiale Zytokinausschüttung im Rahmen aortokoronarer Bypassoperationen in Abhängigkeit von der Art der Allgemeinanästhesie“  Mitautorenschaft Posterpräsentation DAK 2006: „Immunfunktion nach EKZ in Abhängigkeit von der Art der Allgemeinanästhesie“
--------------	---

### Universitäre Tätigkeiten

10/2005 – 04/2006	Mitarbeit in der Arbeitsgemeinschaft zur Evaluation und Verbesserung der Lehre
02/2006 – 01/2007	Arbeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin I (Hämatologie/Onkologie)
08/2006 – 09/2006	Mitautorin eines Skriptes im Rahmen eines Repetitoriums zur Vorbereitung auf den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2007 – 04/2008	Studentische Tutorin im Blockpraktikum für Innere Medizin

### Stipendien

10/2001- 10/2003	Stipendiatin bei e-fellows
Seit 03/2003	Stipendiatin des Cusanuswerks (Bischöfliche Studienförderung)

### Kenntnisse und Fähigkeiten

Sprachkenntnisse:	Englisch (fließend) Französisch (sehr gute Kenntnisse) Latein (kleines Latinum)
Kenntnisse in Erlebnis- und Abenteuerpädagogik	

### Außeruniversitäres Engagement

Seit 1997	Engagement in der Kinder- und Jugendarbeit der katholischen Kirchengemeinde St. Maria in Murrhardt, vor allem als Gruppen- und Freizeitleiterin
-----------	---