

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk

# **Der Einfluss der Periduralanästhesie auf die intra- und postoperative Immunkompetenz beim elektiven infrarenalen Aortenersatz**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von:

Frederik Schumann

geb. am: 14.10.1982 in Neunkirchen/Saar

Tag der Promotion: 02.02.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Alexander Raddatz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Glanemann

*Für meine Familie*

# Inhaltsverzeichnis

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>EINLEITUNG .....</b>   | <b>3</b>  |
| 2.1      | Die Periduralanästhesie .....   | 3         |
| 2.1.1    | Prinzip und Wirkung.....  | 3         |
| 2.1.2    | Durchführung, Komplikationen, Kontraindikationen.....   | 3         |
| 2.2      | Das abdominelle Aortenaneurysma .....   | 4         |
| 2.2.1    | Definition und Epidemiologie.....   | 4         |
| 2.2.2    | Symptomatik und Diagnostik .....  | 5         |
| 2.2.3    | Therapie .....  | 5         |
| 2.2.4    | Komplikationen der offenen operativen Behandlung .....  | 6         |
| 2.3      | Die intra- und postoperative Immunantwort.....  | 6         |
| 2.3.1    | Zytokine als Marker der Immunantwort .....  | 6         |
| 2.3.2    | Die Zytokinantwort nach Stimulation mit Lipopolysacchariden als Maß der<br>Immunkompetenz ..... | 8         |
| 2.3.3    | Das operative Trauma als Stimulus für die Zytokinantwort.....                                   | 9         |
| 2.3.4    | Der Einfluss der Anästhesie auf die Immunantwort .....  | 10        |
| 2.4      | Fragestellung.....  | 11        |
| <b>3</b> | <b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>  | <b>12</b> |
| 3.1      | Das Patientenkollektiv .....  | 12        |
| 3.2      | Präoperative Untersuchungen.....  | 12        |
| 3.3      | Standardisiertes anästhesiologisches Management .....   | 13        |
| 3.3.1    | Perioperative Versorgung des Patienten .....  | 13        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 3.3.2    | Postoperative Versorgung des Patienten.....             | 14        |
| 3.3.3    | Routinelaboruntersuchungen .....                        | 14        |
| 3.4      | Standardisiertes chirurgisches Vorgehen.....            | 15        |
| 3.5      | Protokoll der Blutentnahmen.....                        | 15        |
| 3.5.1    | Zeitpunkte der Blutentnahme.....                        | 16        |
| 3.5.2    | Entnahmestellen und Volumen des entnommenen Blutes..... | 16        |
| 3.5.3    | Verarbeitung des gewonnenen Blutes.....                 | 16        |
| 3.6      | Standardisiertes Verfahren zur Zytokinmessung.....      | 18        |
| 3.7      | Statistische Auswertung.....                            | 21        |
| <b>4</b> | <b>ERGEBNISSE .....</b>                                 | <b>22</b> |
| 4.1      | Stammdaten .....  | 22        |
| 4.2      | Intra- und postoperativ erhobene Daten .....            | 22        |
| 4.3      | Routinelaborparameter .....                             | 23        |
| 4.4      | Zytokinmessungen.....                                   | 24        |
| 4.4.1    | IL-6 .....  | 24        |
| 4.4.2    | IL-10 .....   | 27        |
| 4.4.3    | TNF- $\alpha$ .....                                     | 29        |
| <b>5</b> | <b>DISKUSSION .....</b>                                 | <b>32</b> |
| 5.1      | Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen .....         | 32        |
| 5.2      | Zytokinmessungen.....                                   | 33        |
| 5.2.1    | IL-6 .....  | 33        |
| 5.2.2    | IL-10 .....   | 33        |
| 5.2.3    | TNF- $\alpha$ .....                                     | 34        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 5.3      | Schlussfolgerung.....                  | 35        |
| <b>6</b> | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>      | <b>36</b> |
| <b>7</b> | <b>PUBLIKATION UND DANKSAGUNG.....</b> | <b>40</b> |
| 7.1      | Publikation.....                       | 40        |
| 7.2      | Danksagung .....                       | 40        |
| <b>8</b> | <b>LEBENS LAUF .....</b>               | <b>41</b> |
| <b>9</b> | <b>ANHANG.....</b>                     | <b>43</b> |

# 1 Zusammenfassung

Gegenstand der Arbeit war die Hypothese, dass durch Verwendung der Periduralanästhesie beim elektiven infrarenalen Aortenersatz eine signifikante Verbesserung der intra- und postoperativen Immunkompetenz, vertreten durch eine verbesserte Stimulierbarkeit der Ausschüttung der Zytokine Interleukin-6, Interleukin-10 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , erreicht werden kann. Die Verifizierung dieser Hypothese würde den Einsatz der Periduralanästhesie bei größeren Operationen, im Besonderen beim elektiven offenen Ersatz der abdominellen Aorta, nicht nur zur verbesserten Analgesie, sondern auch zur Reduktion der Inzidenz von Komplikationen wie der Sepsis und damit letztlich auch zur Reduktion der perioperativen Mortalität rechtfertigen.

Intra- und postoperative Immunantwort und Immunkompetenz werden auch bei Aortenoperationen maßgeblich durch chirurgisches Trauma, Ischämie und Reperfusion sowie die Allgemeinanästhesie beeinflusst. Immunantwort und Immunkompetenz - im Sinne der Möglichkeit des Immunsystems, auf Reize wie Endotoxämie zu reagieren - werden insbesondere durch Zytokine als Mediatoren des Immunsystems gesteuert und beeinflusst. Um den Einfluss der Verwendung der Periduralanästhesie auf diese beiden Parameter zu untersuchen, wurden daher die Konzentrationen der drei genannten Zytokine zu verschiedenen prä-, intra- und postoperativen Zeitpunkten sowohl im unbehandelten Serum als auch in Lipopolysaccharid-stimulierten Vollblutansätzen gemessen.

Diese prospektive Studie wurde als Pilotstudie konzipiert. Es wurden 21 männliche Patienten eingeschlossen, die sich zwischen 2005 und 2007 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes einer offenen Operation eines infrarenalen Bauchaortenaneurysmas unterzogen. Die Patienten wurden nicht-randomisiert auf die Gruppen mit oder ohne Periduralanästhesie aufgeteilt, die Einteilung in die Untergruppen mit Y- oder Rohrprothese erfolgte nach anatomischen Gegebenheiten durch den verantwortlichen Operateur.

Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden Blutentnahmen durchgeführt sowie weitere Parameter dokumentiert. Anhand eines standardisierten Protokolls wurden die Blutentnahmen weiterverarbeitet und unter anderem die Konzentrationen von Interleukin-6, Interleukin-10 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  im unbehandelten Serum sowie im stimulierten behandelten Vollblutansatz gemessen. Dabei wurden insbesondere die mittleren Zytokinkonzentrationen der Untersuchungsgruppen mit und ohne Periduralanästhesie verglichen.

Die gemessenen mittleren Konzentrationen (der Durchschnitt der Konzentrationen aller Patienten einer Gruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt) aller drei Zytokine im unbehandelten Serum entsprachen den

zu erwartenden Ergebnissen aus der Literatur. Die mittleren Interleukin-6-Konzentrationen zeigten einen Peak zwischen 8 und 48 Stunden postoperativ, die mittleren Interleukin-10-Konzentrationen unmittelbar postoperativ. Tumornekrosefaktor- $\alpha$  konnte im unbehandelten Serum außer zu einem einzelnen Messzeitpunkt bei einem Patienten nicht nachgewiesen werden.

Die mittleren Interleukin-6, Interleukin-10 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Konzentrationen in den stimulierten Vollblutansätzen waren tendenziell höher in der Gruppe mit Periduralanästhesie im Vergleich zur Gruppe ohne Periduralanästhesie, zu einem einzelnen Zeitpunkt sogar signifikant höher. Es lässt sich also eine tendenziell bessere Stimulierbarkeit der Zytokinausschüttungen in der Gruppe mit Periduralanästhesie feststellen, welche im Rahmen von weiteren Untersuchungen mit einer wesentlich höheren Fallzahl möglicherweise signifikant sein könnte.

In nachfolgenden Studien könnte in einem homogeneren Patientenkollektiv eine höhere Signifikanz in den Unterschieden zwischen den Gruppen mit und ohne Verwendung der Periduralanästhesie dadurch erreicht werden, dass nur Patienten mit Rohrprothese (wegen der kürzeren Klemmzeit und damit der kürzeren Ischämiedauer der unteren Extremitäten sowie der kürzeren Operationsdauer) und weniger Begleiterkrankungen eingeschlossen werden. Auch ließen sich möglicherweise durch die Wahl anderer Blutentnahmezeitpunkte signifikantere Ergebnisse erreichen.

Die Hypothese der Arbeit kann zwar nicht verifiziert werden. Jedoch besteht zumindest ein Hinweis auf deren Bestätigung. Prospektiv-randomisierte Studien mit größerer Patientenzahl und den oben genannten Modifikationen im Studiendesign sind nötig, um die Hypothese der Arbeit verifizieren zu können.



## 2 Einleitung

### 2.1 Die Periduralanästhesie

#### 2.1.1 Prinzip und Wirkung

Sowohl mit der Allgemeinanästhesie als auch mit regionalen Anästhesieverfahren mit lokaler Wirkung am peripheren Nervensystem kann der Zustand der Anästhesie mit ihren Komponenten Analgesie und Muskelrelaxation, im Falle der Allgemeinanästhesie auch der Hypnose oder Sedation, erreicht werden. In den letzten Jahrzehnten hat sich insbesondere bei ausgedehnten Operationen die Kombination von Allgemeinanästhesie und rückenmarksnaher Anästhesie wie Peridural- oder Spinalanästhesie durchgesetzt. Dadurch konnte, im Vergleich zur alleinigen Verwendung der Allgemeinanästhesie, eine Verbesserung des postoperativen Outcomes in Form geringerer Inzidenz unter anderem von kardialen, pulmonalen, gastrointestinalen und renalen Komplikationen sowie eine verbesserte Analgesie erreicht werden, wobei allerdings bis vor kurzem keine Verbesserung der postoperativen Sterblichkeit durch Verwendung rückenmarksnaher Anästhesieverfahren gezeigt werden konnte (Groeben H, 2006; Guay J, 2016). Die Reduzierung von postoperativer Mortalität wie auch von postoperativen Komplikationen wie Darmischämien und pulmonalen Komplikationen bei elektiven offenen Operationen der Aorta abdominalis konnte erstmals kürzlich in einer retrospektiven amerikanischen Studie nachgewiesen werden (Bardia A, 2016).

Die Periduralanästhesie („PDA“, syn. Epiduralanästhesie) bezeichnet das einmalige, mehrfache oder kontinuierliche Einbringen eines Lokalanästhetikums in den Periduralraum (Raum zwischen innerem und äußerem Blatt der Dura mater) im Bereich thorakaler, lumbaler oder sakraler Rückenmarkssegmente über einen Periduralkatheter („PDK“).

Dadurch wird vor allem durch dessen Diffusion in Liquor und Nervenwurzeln eine dosisabhängige Blockade von zunächst sympathischen, dann schmerzleitenden und sensorischen und zuletzt motorischen Nervenfasern erreicht. Neben der erwünschten Analgesie kommt es im betroffenen Gebiet durch die Sympathikolyse zur Vasodilatation mit Hautrötung und Wärmegefühl. Ebenfalls kann durch systemische Wirkung nach Diffusion in venöse Plexus ein Blutdruckabfall die Folge sein, außerdem kann die Darmtätigkeit stimuliert werden (Schulte am Esch J, 2002; Striebel HW, 2005).

#### 2.1.2 Durchführung, Komplikationen, Kontraindikationen

Für Oberbaucheingriffe wird in der Regel eine Punktionshöhe im Bereich des thorakalen Rückenmarkes, für Operationen des Unterbauches und der unteren Extremitäten in der Regel eine lumbale Punktionshöhe gewählt. Die eigentliche Einbringung der sogenannten *Tuohy-Nadel* und gegebenenfalls des Periduralkatheters erfolgt in einem standardisierten Verfahren.

Bei korrekter periduraler Lage der Nadel beziehungsweise des Katheters wird bei der *Single-shot*-Technik einmalig die zuvor berechnete Menge des Lokalanästhetikums, meist circa ein Milliliter von zum Beispiel Mepivacain 2% oder Bupivacain 0,5%, injiziert und die *Tuohy-Nadel* gezogen. Der Periduralkatheter wird in ähnlicher Weise "aufgespritzt", es erfolgt hier jedoch gegebenenfalls die mehrfache Nachinjektion. Die anästhetische Wirkung setzt nach circa 15 bis 30 Minuten ein. Ein Vorteil der Periduralanästhesie mittels Periduralkatheter ist die Möglichkeit der einfachen postoperativen Anästhesie mittels *Patient-controlled-anaesthesia (PCA)*, bei welcher der Patient die weitere Anästhetikaapplikation selbst steuern kann.

Die Kontraindikationen für die Durchführung der Periduralanästhesie bestehen im Wesentlichen aus Störungen der Herz-Kreislauf-Funktion wie Schock oder manifester Herzinsuffizienz, Blutgerinnungsstörungen, Sepsis, Erhöhungen des Hirndrucks oder Erkrankungen des Rückenmarks wie Syringomyelie.

Die wichtigsten Komplikationen der Periduralanästhesie erklären sich aus den Folgen versehentlicher subarachnoidaler oder intravasaler Lage der Nadel oder des Katheters, dadurch kann es zu einer versehentlichen hohen oder totalen Spinalanästhesie mit Kreislaufdepression und Atemstillstand beziehungsweise zu einer Intoxikation mit dem Lokalanästhetikum kommen (Schulte am Esch J, 2002). Daneben stellen u.a. die Entstehung eines periduralen Hämatoms bei Gerinnungsstörungen und Verletzung einer Vene im Periduralraum sowie die Bildung eines Abszesses gefährliche Komplikationen dar, die zur Entwicklung einer Querschnittslähmung führen können (Striebel HW, 2005).

## 2.2 Das abdominelle Aortenaneurysma

### 2.2.1 Definition und Epidemiologie

„Ein Aneurysma ist eine Erweiterung des Gefäßquerschnitts um mindestens das 1,5fache des benachbarten normalen Gefäßlumens“ (Hepp W, 2001). Im Falle der infrarenalen Aorta wird ein Gefäßdurchmesser von mehr als 30 mm als abdominelles (Bauch-)Aortenaneurysma (AAA bzw. BAA) bezeichnet (Hirsch AT, 2005).

Die normale Weite der abdominellen Aorta ist von Alter, Körperoberfläche und Geschlecht abhängig. Risikofaktoren für die Entwicklung eines BAA stellen u.a. männliches Geschlecht, familiäre Disposition und Nikotinkonsum dar. Die Prävalenz beträgt für Männer zwischen 45 und 54 Jahren 1,3% und für Männer zwischen 75 und 84 Jahren bis zu 12,5%. 95% aller Aortenaneurysmata sind infrarenal lokalisiert, wobei davon bei 25% die Iliakalgefäße mit betroffen sind. Beim sog. *Morbus aneurysmaticus*, der in 5% bis 7% der Fälle auftritt, bestehen Aneurysmata in verschiedenen Gefäßen (Espinola-Klein C, 2008).

Die gefährlichste Komplikation des BAA stellt die Ruptur dar. Hämodynamisch gesehen kommt es dann zu einer Ruptur, wenn die Kräfte innerhalb des Aneurysmas die der Gefäßwand übersteigen, also bei Zunahme des Aortendurchmessers und Erhöhung des Blutdrucks (Brown LC, 1999). Das jährliche Rupturrisiko beträgt 0,3% für BAA mit einem Durchmesser kleiner als 3,9 cm, 1,5% bei einem Durchmesser zwischen 4 und 4,9 cm und 6,5% bei einem Durchmesser zwischen 5 und 5,9 cm (Nicholls SC, 1998).

### 2.2.2 Symptomatik und Diagnostik

Ungefähr 45% der abdominellen Aortenaneurysmata werden in ihrem Verlauf symptomatisch, entweder durch lokalen Druckschmerz, intermittierende Bauch- und Rückenschmerzen, pulsierende Sensationen oder periphere Embolien. Bei bevorstehender bzw. eingetretener Ruptur nehmen diese Symptome drastisch an Intensität zu. Die Ruptur kann in den retroperitonealen Raum, in die freie Bauchhöhle und selten in den Magen-Darm-Trakt oder in die Vena cava inferior erfolgen (Gollackner B, 2006).

Die klinische Untersuchung ist insbesondere bei adipösen Patienten wenig sensitiv und eignet sich nicht als Screeningverfahren (Espinola-Klein C, 2008). Die Sonografie hat eine 95%ige Sensitivität und eine fast 100%ige Spezifität. Ein sonografisches Screening wird bei Patienten mit Risikofaktoren für ein abdominelles Aortenaneurysma empfohlen (Hirsch AT, 2005) und ist seit 2018 in Deutschland für Männer ab 65 Jahren Bestandteil des Leistungskataloges der gesetzlichen Krankenkassen.

Bei der Erstdiagnose eines abdominellen Aortenaneurysmas sollte eine abdominelle Computertomographie (CT) durchgeführt werden, die Aufschluss über Risikofaktoren, ein erhöhtes Rupturrisiko sowie über Veränderungen benachbarter Organe gibt (Pfeiffer T, 2003).

### 2.2.3 Therapie

Das wichtigste Ziel bei der Behandlung von Patienten mit abdominellen Aortenaneurysmata ist das Vermeiden einer Ruptur. Dies gelingt einerseits durch eine konsequente Primär- und Sekundärprävention der relevanten Risikofaktoren, andererseits durch die präventive Ausschaltung des Aneurysmas (Espinola-Klein C, 2008).

Die Indikationsstellung zur Ausschaltung eines abdominellen Aortenaneurysmas ist abhängig vom Durchmesser des Aneurysmas, der Wachstumstendenz, einhergehend damit der Rupturwahrscheinlichkeit, dem Operationsrisiko, der geschätzten Lebenserwartung, Begleiterkrankungen und dem Patientenwunsch (Brewster DC, 2003).

Der Stellenwert der endovaskulären Therapie des abdominellen Aortenaneurysmas wurde in den vergangenen Jahren zum Teil kontrovers diskutiert. Geringerem Operationstrauma, höherem Patientenkomfort und kürzerer stationärer Behandlungsdauer standen Anfang des Jahrtausends unklare

Langzeitergebnisse, die Notwendigkeit zu regelmäßigen invasiven Nachuntersuchungen, die deutlich häufiger erforderlichen Nachbehandlungen wie Interventionen zur Korrektur von Leckagen und Thrombosen, die mit einem erhöhten Risiko verbundene Konversion zur offen-chirurgischen Behandlung im Fall einer irreparablen Leckage und höhere Behandlungskosten im Vergleich zum offenen operativen Vorgehen entgegen (Pfeiffer T, 2003).

Im Zeitraum der Datenerhebung war die endovaskuläre Therapie im Allgemeinen Patienten mit hohem Operationsrisiko vorbehalten, den Goldstandard stellte die klassische offen-chirurgische Therapie dar. Zwischenzeitlich hat sich jedoch die endovaskuläre Therapie - bei geeigneter Morphologie des Aneurysmas - über das gesamte Patientengut als bevorzugte Alternative zur offenen Operation etablieren können. In einem aktuellen systematischen Review zeigte sich bei endovaskulärer Therapie eine höhere Rate an Re-Interventionen, die allerdings meist kathetergestützt und von geringer Mortalität begleitet waren, sowie eine etwas höhere Rate an pulmonalen Komplikationen bei offen-chirurgischer Therapie (Paravastu SCV, 2014). Insgesamt zeigten sich ähnliche Mittel- und Langzeitergebnisse unter beiden Therapieformen, so dass die Anwendung der endovaskulären Therapie auch bei jüngeren und Nicht-Hochrisikopatienten gerechtfertigt zu sein scheint.

Das Prinzip der klassischen offen-chirurgischen Operation besteht in einer partiellen Resektion des Aneurysmas mit prothetischem Ersatz der aortalen und gegebenenfalls der iliakalen Gefäßstrecke über eine mediane Laparotomie oder einen retroperitonealen Zugang (Veit FH, 2001).

### 2.2.4 Komplikationen der offenen operativen Behandlung

Häufigste perioperative Komplikationen des offen-chirurgischen Verfahrens sind Myokardinfarkte (6%), intestinale Ischämien (4%), Nachblutungen, periphere Ischämien (Embolien) und Ureterläsionen (Veit FH, 2001). Die meisten Myokardinfarkte treten in den ersten beiden postoperativen Tagen auf und sind eine häufige Mortalitätsursache, deshalb sollten besonders Risikopatienten postoperativ intensivmedizinisch überwacht werden (Gollackner B, 2006). Typische, allerdings seltene Spätkomplikationen sind proximale Anastomosenaneurysmata, aortoduodenale Fisteln, Protheseninfekte und Prothesenschenkelverschlüsse (Veit FH, 2001). Die perioperativen Sterblichkeitsraten bei der elektiven offenen chirurgischen Behandlung des abdominellen Aortenaneurysmas liegen zwischen 0,6 und 5,8% (Pfeiffer T, 2003).

## 2.3 Die intra- und postoperative Immunantwort

### 2.3.1 Zytokine als Marker der Immunantwort

Zytokine sind relativ kleine Proteine mit einem Molekulargewicht bis 50.000 Dalton. Sie werden von fast jeder kernhaltigen Zelle produziert und können als zentrale Regulatoren der Immunabwehr angesehen werden. Eine erhöhte Freisetzung findet sich beispielsweise bei Infektionen, Entzündungen und Traumata. Ein wichtiger Stimulus zur Induktion der Zytokinsynthese ist die erhöhte Konzentration intrazellulärer reaktiver Sauerstoffspezies. Diese Erhöhung findet sich unter anderem nach Stimulation

durch extrazelluläre Reize wie beispielsweise im Rahmen eines Ischämie-Reperfusion-Syndroms. Sie kann auch intrazellulären Ursprungs sein wie nach Rezeptorstimulation der Zelle durch Lipopolysaccharide. Auch die im Rahmen größerer Operationen und der notwendigen Anästhesie eingesetzten Medikamente wie Antibiotika und Sedativa haben einen deutlichen Einfluss auf die Zytokinkonzentrationen (Bauer M, 1998).

Im Allgemeinen werden Zytokine anhand ihrer Rolle im Rahmen von Entzündungsreaktionen in proinflammatorisch und antiinflammatorisch eingeteilt, wobei erwähnt sei, dass einige Zytokine sowohl pro- als auch antiinflammatorisch wirken können. Es wird angenommen, dass proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor-alpha und Interleukin-6 im Rahmen der postoperativen proinflammatorischen Reaktion (SIRS) sowie der möglicherweise assoziierten Entwicklung eines Multiorganversagens eine besondere Bedeutung zukommt (Yao YM, 1998). Dagegen stehen antiinflammatorische Mediatoren als Marker für die Immunsuppression im postoperativen Verlauf. Die Korrelation zwischen dem Ausmaß des operativen Traumas und der postoperativen Zytokinausschüttung konnte bereits nachgewiesen werden. So zeigte sich beispielsweise eine verminderte Ausschüttung sowohl pro- als auch anti-inflammatorischer Zytokine bei der endovaskulären Ausschaltung des abdominellen Aortenaneurysmas im Vergleich zur offenen Operation. Als Ursache wurde das Ischämie-Reperfusion-Syndrom bei der offenen Operation identifiziert (Rowlands T, 2001).

### Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ )

Beim Tumornekrosefaktor handelt es sich um einen der frühesten und potentesten proinflammatorischen Mediatoren in der Kaskade der Zytokine. Es kann zwischen TNF- $\alpha$  und Tumornekrosefaktor-beta unterschieden werden. TNF- $\alpha$  wird vor allem von Makrophagen, Monozyten und T-Lymphozyten gebildet. Seine Synthese wird durch verschiedene Faktoren induziert. Hierzu gehören unter anderem Hämorrhagie, Hypoxie, Ischämie, Endotoxine, Lipopolysaccharide, Interleukin-1 sowie Faktoren des Komplementsystems (Okusawa S, 1988).

TNF- $\alpha$  ist hauptsächlich im Rahmen inflammatorischer Reaktionen beteiligt (Hildebrand F, 2005). Eine Konzentrationserhöhung führt unter anderem durch die Erhöhung von Körpertemperatur im Sinne von Fieber, der Herzfrequenz und des Herz-Zeit-Volumens zu den klassischen klinischen Merkmalen einer systemischen Entzündung; daneben werden unter anderem Akute-Phase-Reaktion und endokrine Stressantwort induziert (Bauer M, 1998).

### Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 wird vor allem von T- und B-Lymphozyten, Monozyten sowie von Endothelzellen gebildet. Es zeigt im Vergleich zum TNF- $\alpha$  einen späteren posttraumatischen Konzentrationsanstieg und hat eine

deutlich längere Halbwertszeit, was es zu einem gut geeigneten Verlaufparameter der Entzündungsaktivität macht.

Die Induktion der IL-6-Synthese erfolgt vor allem durch Lipopolysaccharide, Interleukin-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$ .

IL-6 induziert die Proliferation von B-Lymphozyten und die damit assoziierte Erhöhung der Synthese von Immunglobulinen. Daneben führt es zu einer verstärkten T-Lymphozyten-Proliferation, einer vermehrten Differenzierung zytotoxischer T-Zellen und einer erhöhten Aktivität der natürlichen Killerzellen (Hildebrand F, 2005). Ebenso wurde beschrieben, dass IL-6 die Apoptose von neutrophilen Granulozyten verzögert und somit deren potenziell schädigende Effekte auf das Gewebe verlängern kann. IL-6 induziert in der Leber die Synthese verschiedener weiterer Mediatoren wie Fibrinogen, alpha-1-Antitrypsin, C-reaktives Protein und Komplementfaktoren (Lin E, 2000). In tierexperimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass IL-6 einen der wesentlichsten Mediatoren im Rahmen der pathophysiologischen Vorgänge bei Trauma und Sepsis darstellt und hohe Plasmaspiegel mit einem schlechten Outcome assoziiert sind. Allerdings scheinen immerhin niedrige Plasmaspiegel für eine suffiziente Immunantwort nötig zu sein (Leon LR, 2002).

IL-6 wird jedoch auch ein antiinflammatorischer Effekt zugeschrieben, da gezeigt werden konnte, dass IL-6 die Synthese der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und Interleukin-1 reduziert sowie die Freisetzung antiinflammatorischer Mediatoren, z.B. Glukokortikoiden und löslicher Tumornekrosefaktor-Rezeptoren, erhöht (Opal SM, 2000).

### Interleukin-10 (IL-10)

IL-10 wird von B-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen, vor allem aber von T-Lymphozyten produziert und interagiert mit dem zellulären Rezeptor Interleukin-10R.

Die Synthese kann ähnlich wie bei IL-6 durch Interleukin-1, TNF- $\alpha$ , Endotoxine, Viren und Lipopolysaccharide induziert werden (van der Poll T, 1994).

IL-10 inhibiert die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , Interleukin-1, IL-6 und Interleukin-8. Es induziert die systemische Freisetzung von Tumornekrosefaktor-Rezeptoren von der Zelloberfläche und limitiert damit dessen Wirkung (Opal SM, 2000). Daneben führt IL-10 zu einer Verminderung der systemischen IL-6-Konzentration und hat damit einen signifikanten Einfluss auf die Körpertemperatur (Leon LR, 2002). Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass die Induktion der IL-10-Transkription die systemische Immunantwort abschwächt und die Mortalitätsrate bei septischer Peritonitis reduziert (Van der Poll T, 1995).

### 2.3.2 Die Zytokinantwort nach Stimulation mit Lipopolysacchariden als Maß der Immunkompetenz

Lipopolysaccharide (LPS) sind Bestandteile der äußeren Zellmembran Gram-negativer Bakterien, beispielsweise *Escherischia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Neisseria meningitidis*, und gelten,

obgleich Unterschiede zwischen den Lipopolysacchariden der verschiedenen Bakterienstämme beschrieben wurden, als stärkster Stimulus des unspezifischen Immunsystems. Sie entfalten nach Kopplung an lösliche sogenannte Lipopolysaccharid-bindende Proteine (LBP) und an membranständige CD-14-Rezeptoren, welche unter anderem von Makrophagen, Monozyten und neutrophilen Granulozyten exprimiert werden, sowie im Weiteren nach Bindung an sogenannte *Toll-like-Rezeptoren* eine Induktion einer intrazellulären Signalkaskade bei Zellen des unspezifischen Immunsystems (Alexander C, 2001).

Die nach *in-vitro*-Stimulation mit Lipopolysacchariden bestimmten Zytokinkonzentrationen lassen sich als Maß der Immunkompetenz im Sinne der Fähigkeit zur Reaktion auf eine Gram-negative Endotoxinämie verstehen und haben sich daher in der klinischen Forschung etabliert.

### 2.3.3 Das operative Trauma als Stimulus für die Zytokinantwort

Jedes chirurgische Trauma setzt komplexe zelluläre und azelluläre Mechanismen in Gang. Die postoperative Immunantwort verläuft prinzipiell in zwei Phasen. Initial kommt es zu einer Aktivierung von Komponenten des unspezifischen Immunsystems, wobei neben der Aktivierung der Komplementkaskade insbesondere neutrophilen Granulozyten und Makrophagen eine wichtige Rolle im Rahmen der Aktivierung der Immunantwort zugeschrieben werden. Durch Phagozytose von Zellbestandteilen und Erregern kommt es zur Antigenpräsentation und zur Expression von Zytokinen als lokale Entzündungsmediatoren (Bauer M, 1998). Diese erste und lokale Immunantwort ist für die Reparatur des Gewebsschadens und die Optimierung der lokalen Immunabwehr unerlässlich.

Bei ausreichend großem Trauma, insbesondere bei größeren Operationen (*major surgery*) kann es jedoch in einer zweiten Phase zu einer inadäquaten, also überschießenden und unkontrollierten, Zytokinausschüttung sowie zu einer systemischen Aktivierung des unspezifischen zellulären Immunsystems kommen. Dieses *systemic-inflammatory-response-syndrome* (SIRS) kann zu Störungen der Kreislauffunktion, der endothelialen Funktion, der Barrierefunktion der Darmmukosa sowie zur Aktivierung verschiedener Kaskaden der Blutgerinnung und zur Produktion von freien Radikalen führen. In diesem Zustand büßt das Immunsystem die Fähigkeit zur angemessenen Reaktion auf externe Stimuli wie beispielsweise bakterielle Toxine teilweise ein. Die Entwicklung eines postoperativen SIRS ist daher mit einem erhöhten Risiko für Infektionen (Sepsis) sowie möglichem Multiorganversagen (MOV) assoziiert (Ziegenfuß T, 1999).

Allerdings zeigen sich bereits in der ersten Phase Zeichen einer eingeschränkten Immunantwort durch eine kompensatorische Induktion antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10 oder Transforming-growth-factor-1-beta, dem *compensatory antiinflammatory-response-syndrome* (CARS), das sogar zur Immunparalyse führen kann. Hyperinflammation und Immunsuppression nach einem chirurgischen Trauma müssen daher stets zusammen gesehen werden, *mixed-antagonistic-response-syndrome*

(MARS), wobei zuweilen die proinflammatorische oder die antiinflammatorische Immunantwort überwiegen kann (Bauer M, 1998; Menger MD, 2004). Ein Überwiegen der antiinflammatorischen Immunantwort kann dabei durch Nachweis der Hemmung der stimulierbaren Zytokinantwort trotz erhaltener spontaner Zytokinausschüttung im Rahmen des operativen Traumas objektiviert werden (Kleinschmidt S, 1998). Dabei wurde eine negative Korrelation der perioperativen Hemmung der TNF- $\alpha$ -Stimulierbarkeit mit dem postoperativen Outcome beschrieben (Ziegenfuß T, 1999).

### 2.3.4 Der Einfluss der Anästhesie auf die Immunantwort

Der offene elektive Ersatz der abdominellen Aorta wurde im Vergleich zur einfachen Herniotomie bereits als ausreichender Stimulus zur Entwicklung eines systemic-inflammatory-response-syndroms beschrieben (Ziegenfuß T, 1999). Dafür sind wie erwähnt neben dem eigentlichen operativen Trauma auch die vorübergehende Ischämie und die Reperfusion der unteren Extremitäten durch das Abklemmen der Aorta sowie die anästhesiologischen Maßnahmen verantwortlich. Schmerzen und Angst, beispielsweise im Rahmen einer insuffizienten Anästhesie, führen zu einer Aktivierung des Sympathikus, die sich in einer Erhöhung von Blutdruck, Herzfrequenz und Gefäßwiderstand bemerkbar macht und das Risiko einer Minderdurchblutung des Myokards und weiterer Organe erhöht. Parallel kann eine sogenannte neurohumorale Stressantwort ausgelöst werden. Darunter versteht man die Induktion vasokonstriktiver und antidiuretischer Hormone, wie anti-diuretisches Hormon (ADH) und Aldosteron, von Katecholaminen und von Steroidhormonen, was zur Retention von Natrium und Wasser, zu Hyperglykämie, zum Proteinkatabolismus und zur Aktivierung von Gluconeogenese und Lipolyse führt (Huck S, 2010). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer suffizienten Anästhesie, insbesondere bei großen traumatischen Eingriffen wie dem offenen Ersatz der Aorta abdominalis.

Die verwendeten Anästhetika, und darunter insbesondere die systemisch wirkenden Anästhetika im Rahmen der Allgemeinanästhesie, haben jedoch, neben relevanten Begleiteffekten wie Blutdruckabfall, auch direkten und meist inhibitorischen Einfluss auf das unspezifische Immunsystem (Bauer M, 1998). Die Wirkung der verschiedenen Substanzen unterscheidet sich dabei erheblich. Einerseits besteht eine, im Rahmen einer Sedierung gewünschte und bei vielen Anästhetika bezüglich des Wirkmechanismus ungeklärte, Wirkung der Anästhetika auf das zentrale Nervensystem und damit auch auf das mit ihm beeinflusste unspezifische Immunsystem. Daneben üben Anästhetika einen direkten Einfluss auf die Nebennierenrindenfunktion aus, so wird beispielsweise die ACTH-vermittelte Kortisolsynthese durch Etomidat für mehrere Stunden gehemmt (Kenyon CJ, 1984). Andererseits zeigen Anästhetika eine direkte Wirkung auf die Effektorzellen des unspezifischen Immunsystems, so inhibieren beispielsweise Opioide die Chemotaxis der Phagozyten, der Abbau von Fremdmaterial durch Phagozyten wird durch Propofol oder Barbiturate gehemmt. Auch ein Einfluss der Anästhetika auf die Zytokinexpression durch Beeinflussung des Monozyten-/Makrophagensystems konnte gezeigt werden.



In isolierten Monozytenkulturen führte der Zusatz von Propofol, Thiopental und Ketamin zu einer gesteigerten Synthese von TNF- $\alpha$ , Ketamin führt darüber hinaus zu einer gesteigerten IL-6-Synthese (Rossano F, 1992). Dagegen konnte in vergleichbaren *in-vitro*-Kulturen mit humanen Vollblutansätzen keine spontane Ausschüttung von TNF- $\alpha$ , IL-6 oder IL-10 nach Zusatz von Thiopental, Etomidat, Propofol, Ketamin, Midazolam oder Fentanyl nachgewiesen werden (Larsen B, 1998), es zeigte sich jedoch ein Effekt dieser Anästhetika auf die Stimulierbarkeit mit Lipopolysacchariden (Bauer M, 1998).

### 2.4 Fragestellung

Bekannt ist, dass die intra- und postoperative Immunantwort bei einem offenen Ersatz der Aorta abdominalis maßgeblich durch chirurgisches Trauma, Ischämie und Reperfusion sowie die Allgemeinanästhesie beeinflusst wird. Die Verwendung der Periduralanästhesie führt zu einer verbesserten Analgesie sowie zu einer verminderten Stressantwort im Rahmen der Reperfusion.

Inhalt der Arbeit war die Überprüfung der Hypothese, dass durch Verwendung der Periduralanästhesie beim elektiven infrarenalen Aortenersatz darüber hinaus eine signifikante Verbesserung der perioperativen Immunkompetenz, vertreten durch eine verbesserte Stimulierbarkeit der Ausschüttung der drei Zytokine IL-6, IL-10 und TNF- $\alpha$  mit Lipopolysacchariden, erreicht werden kann.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Das Patientenkollektiv

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes und der jeweiligen Einverständniserklärung durch den Patienten wurden 21 männliche Patienten eingeschlossen, die sich an der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes einer offenen Operation eines infrarenalen Bauchaortenaneurysmas unterzogen. Den Vorerkrankungen und Kontraindikationen sowie dem geplanten Ersatz (möglichst gleichmäßige Verteilung der Patienten mit Y- oder Rohrprothese auf beide Gruppen) geschuldet ergab sich die Zuteilung der Patienten auf die Gruppen mit oder ohne Periduralanästhesie. Dabei wurden zehn Patienten präoperativ mit einem Periduralkatheter versorgt, elf Patienten wurden ohne einen solchen behandelt. Die Studie wurde als Pilotstudie mit geringer Probandenzahl konzipiert, um in einem vertretbaren Zeitraum die Datenerhebung abschließen zu können.

Einschlusskriterien waren:

- Infrarenales Aortenaneurysma
- Alter über 18 Jahre
- Elektive Operation
- Einsichtsfähigkeit der Patienten

Ausschlusskriterien waren:

- Fehlendes Patienteneinverständnis
- Immunsuppressive Medikation
- Einbeziehung der Nierenarterien in das Aortenaneurysma

### 3.2 Präoperative Untersuchungen

Entsprechend den Standards der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes wurden die Patienten in Hinsicht auf Komorbiditäten präoperativ umfangreich untersucht.

Neben Anamnese, klinischer Untersuchung und chirurgischer Risiko- und Sicherheitsaufklärung wurde standardmäßig eine Lungenfunktionsprüfung und gegebenenfalls eine Optimierung der Therapie einer obstruktiven Lungenerkrankung sowie eine konsiliarische kardiologische Untersuchung in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Duplexsonografisch wurde eine relevante Stenose der hirnversorgenden Arterien ausgeschlossen.

Präoperativ wurden anhand der Anamnese und der Untersuchungsergebnisse dokumentiert:

- Alter
- Gewicht, Körpergröße, *body mass index* (BMI [kg/m<sup>2</sup>])

- Vorliegen einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (*COPD*)
- Forcierte expiratorische Vitalkapazität (FEV1 [l/s; %])
- Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (*KHK*)
- Vorliegen einer zentralen arteriellen Verschlusskrankheit (*cAVK*)
- Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (*pAVK*)
- Vorliegen abdomineller Voroperationen
- Vorliegen sonstiger Begleiterkrankungen
- Art der geplanten Prothese (Rohr- oder Y-Prothese)

### 3.3 Standardisiertes anästhesiologisches Management

#### 3.3.1 Perioperative Versorgung des Patienten

Als Prämedikation erhielten die Patienten jeweils am Abend des präoperativen Tages und am Morgen des Operationstages 10 mg Diazepam per os. In der Gruppe mit Periduralanästhesie wurde den Patienten vor der Narkoseeinleitung der thorakale Periduralkatheter gelegt. Die Punktion erfolgte dabei in den thorakalen Segmenten zwischen BWK 7 und BWK 11. Der Katheter wurde unmittelbar nach der Anlage mit 30 µg bis 50 µg Sufentanil und 10 mg bis 25 mg Bupivacain 0,25% aufgespritzt. Nach Anlage eines peripher-venösen Zugangs erfolgte die Narkoseeinleitung mit 2 mg pro kg Körpergewicht Propofol, 1,5 µg pro kg Körpergewicht Fentanyl und 0,6 mg pro kg Körpergewicht Atracurium. Danach erfolgten die endotracheale Intubation, die Anlage eines arteriellen Zugangs sowie die Anlage eines zentralvenösen Katheters. Zur Aspirationsprophylaxe wurde eine Magensonde gelegt.

Durch intermittierende Gabe von Atracurium und kontinuierliche Verabreichung von Remifentanyl und Desfluran wurde die Narkose als balancierte Anästhesie fortgeführt.

Intraoperativ wurden kontinuierlich folgende Parameter gemessen und aufgezeichnet:

- Hämodynamisches Monitoring: Arterieller Blutdruck, zentraler Venendruck, Herzfrequenz, Bluttemperatur
- Blutgasanalyse: Arterielle Sauerstoffsättigung, Hämoglobinkonzentration und Hämatokritwert
- Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
- Expiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration und Konzentration des Inhalationsnarkotikums
- Urinausscheidung

Als Volumenersatz wurden 8 ml bis 10 ml pro kg Körpergewicht pro Stunde kolloidale und kristalloide Lösungen verabreicht. Bei Auftreten von Transfusionstriggern wurden Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Um den allogenen Transfusionsbedarf zu vermindern, wurde die *Cellsaver*-Methode verwendet. Dabei wurde je nach Möglichkeit und Notwendigkeit das im Operationsgebiet abgesaugte Blut und Gewebswasser aufbereitet und das anfallende autologe Erythrozytenkonzentrat retransfundiert.

### 3.3.2 Postoperative Versorgung der Patienten

Nach Beendigung der Operation wurden die Patienten im Operationssaal extubiert und zur weiteren Überwachung und Therapie auf die Intensivstation verlegt. Die Periduralanästhesie wurde kontinuierlich fortgesetzt und mit Metamizol ergänzt. Die Patienten ohne Periduralanästhesie erhielten neben oraler und intravenöser Metamizolgabe intravenös Piritramid als *patient controlled analgesia (PCA)*.

Im weiteren Verlauf wurden folgende Parameter dokumentiert:

- Pulmonale Komplikationen (insbesondere Pneumonien)
- sonstige Komplikationen (z.B. Nierenversagen, Myokardinfarkt)
- Dauer bis zum Einsetzen der Darmpassage
- Verweildauer auf der Intensivstation
- Notwendigkeit einer Re-Operation
- Verweildauer in der Klinik bis zur Entlassung
- Tod

### 3.3.3 Routinelaboruntersuchungen

Routinemäßig wurden zwischen dem ersten präoperativen und dem fünften postoperativen Tag Laboruntersuchungen durchgeführt und dabei die in Tabelle 1 aufgeführten Werte dokumentiert. Einen Überblick über die Zeitpunkte der Blutentnahmen gibt Tabelle 2.

Tabelle 1: Übersicht der Routinelaborparameter

|                  |   |
|------------------|---|
| Klinische Chemie | Kreatinin [mg/dl]<br>Harnstoff [mg/dl]<br>Kreatinkinase [U/l]<br>Alanin-Aminotransferase (ALAT) [U/l]<br>Aspartat-Aminotransferase (ASAT) [U/l]<br>gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -GT) [U/l]<br>Lipase [U/l]<br>Alkalische Phosphatase (AP) [U/l]<br>Gesamtbilirubin [mg/dl]<br>Laktatdehydrogenase (LDH) [U/l]<br>C-reaktives Protein (CRP) [mg/dl] |
| Hämatologie      | Hämoglobin [g/dl]<br>Hämatokrit [%]<br>Leukozyten [ $10^9/l$ ]<br>Thrombozyten [ $10^9/l$ ]   |
| Hämostasiologie  | INR-Wert, Quick-Wert [%]<br>Fibrinogen [mg/dl]<br>Antithrombin III [%]  |

Tabelle 2: Zeitpunkte der Blutentnahmen der Routinelaborparameter

| Messung        | Zeitpunkt              |
|----------------|------------------------|
| L <sub>1</sub> | 24 h präoperativ       |
| L <sub>2</sub> | Intraoperative Messung |
| L <sub>3</sub> | 8 h postoperativ       |
| L <sub>4</sub> | 24 h postoperativ      |
| L <sub>5</sub> | 48 h postoperativ      |
| L <sub>6</sub> | 72 h postoperativ      |
| L <sub>7</sub> | 96 h postoperativ      |

### 3.4 Standardisiertes chirurgisches Vorgehen

Als Antibiotikaphylaxe erhielten alle Patienten Ampicillin und Sulbactam (Unacid®). Der chirurgische Zugang erfolgte über eine mediane Laparotomie. Nach Exploration der Bauchhöhle und Eröffnung des Retroperitoneums wurde die Aorta abdominalis von den Abgängen der Aa. renales bis zur Aortenbifurkation beziehungsweise bis zu den Aa. iliacae dargestellt. Nach intravenöser Gabe von 5.000 IE Heparin wurde die Aorta proximal und distal des Aneurysmas geklemmt. Zusätzlich erfolgte ein Klemmen der A. mesenterica inferior. Nach Längsinzision der Aorta, Ausräumen von Thrombusresten und Umstechung rückblutender Lumbalarterien wurde die Prothesenimplantation durchgeführt. War das Aneurysma lediglich auf die Aorta proximal der Aortenbifurkation beschränkt, wurde eine Rohrprothese verwendet. Betraf das Aneurysma auch eine oder beide Aa. iliacae communes, bestand die Indikation zur Implantation einer bi-iliacalen Prothese (Y-Prothese). Die Prothese wurde proximal und distal fortlaufend mit der Gefäßwand anastomosiert. Die verbliebene aneurysmatische Gefäßwand wurde über der Prothese adaptiert und das Retroperitoneum mit einer fortlaufenden Naht verschlossen. Nach Spülung der Bauchhöhle wurde die Bauchdecke schichtweise verschlossen.

Postoperativ wurden dokumentiert:

- Art der verwendeten Prothese (Rohr- oder Y-Prothese)
- Zeit zwischen Aortenclamping und -declamping (Klemmzeit)
- Operationsdauer zwischen Hautschnitt und Hautnaht
- Intraoperativer Blutverlust
- Anzahl der transfundierten Erythrozyten-, Thrombozyten- und *fresh frozen plasma*-Konzentrate
- Intraoperative Katecholaminpflichtigkeit

### 3.5 Protokoll der Blutentnahmen

Prä-, intra- und postoperativ wurden Zytokinkonzentrationen im venösen Patientenserum mit und ohne Stimulation in Vollblutansätzen gemessen.

### 3.5.1 Zeitpunkte der Blutentnahme

Den Patienten wurde vor Beginn der Narkoseeinleitung ( $V_1$ ), nach Narkoseeinleitung und Aufspritzen des Periduralkatheters, aber vor dem Hautschnitt ( $V_2$ ), fünf Minuten nach dem Klemmen der Aorta abdominalis proximal des Aneurysmas (Clamping,  $V_3$ ), fünf Minuten nach dem Öffnen der Klemme (Declamping,  $V_4$ ), unmittelbar am Operationsende nach Beendigung der Hautnaht ( $V_5$ ), acht Stunden postoperativ ( $V_6$ ), 24 Stunden postoperativ ( $V_7$ ), 48 Stunden postoperativ ( $V_8$ ) und 96 Stunden postoperativ ( $V_9$ ) Blut entnommen.

Einen Überblick über die Zeitpunkte der Maßnahmen gibt Tabelle 3.

### 3.5.2 Entnahmestellen und Volumen des entnommenen Blutes

Das peripher-venöse Blut wurde aus einer Cubitalvene entnommen, das zentralvenöse Blut aus dem liegenden zentralvenösen Katheter. Die Entnahme erfolgte mit Hilfe von Lithium-Heparin-Monovetten. Zu den Zeitpunkten  $V_1$  und  $V_9$  wurden je 20 ml periphervenöses Blut, zu den Zeitpunkten  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_5$ ,  $V_7$  und  $V_8$  wurden je 10 ml zentralvenöses Blut und zu den Zeitpunkten  $V_4$  und  $V_6$  je 20 ml zentralvenöses Blut entnommen. Die höheren Volumina zu den Zeitpunkten  $V_1$ ,  $V_4$ ,  $V_6$  und  $V_9$  erklären sich durch den erhöhten Vollblutbedarf für die Stimulationsansätze.

Tabelle 3: Zeitpunkte und Volumen der Blutentnahmen zur Zytokinbestimmung

| Messung | Zeitpunkt                                | Zentralvenöse Blutentnahme | Periphervenöse Blutentnahme |
|---------|--|----------------------------|-----------------------------|
| $V_1$   | Vor Narkoseeinleitung                    | -                          | 20 ml                       |
| $V_2$   | Vor Hautschnitt                          | 10 ml                      | -                           |
| $V_3$   | 5 min nach Aortenclamping                | 10 ml                      | -                           |
| $V_4$   | 5 min nach Declamping des zweiten Beines | 20 ml                      | -                           |
| $V_5$   | Nach Hautnaht                            | 10 ml                      | -                           |
| $V_6$   | 8 h postoperativ                         | 20 ml                      | -                           |
| $V_7$   | 24 h postoperativ                        | 10 ml                      | -                           |
| $V_8$   | 48 h postoperativ                        | 10 ml                      | -                           |
| $V_9$   | 96 h postoperativ                        | -                          | 20 ml                       |

### 3.5.3 Verarbeitung des gewonnenen Blutes

10 ml des zu den Zeitpunkten  $V_1$ ,  $V_4$ ,  $V_6$  und  $V_9$  entnommenen Blutes wurden zur weiteren Verarbeitung als Vollblutansatz benutzt. Das restliche Blut (je 10 ml pro Entnahmezeitpunkt) wurde in der Entnahmemonovette je 10 min lang bei 4°C und 4000 Umdrehungen zentrifugiert, um den Serumanteil des Blutes von den restlichen Blutbestandteilen zu trennen. Je 1 ml des gewonnenen Serums wurde auf drei Eppendorff-Zentrifugationsgefäße verteilt und bei -70°C bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren.

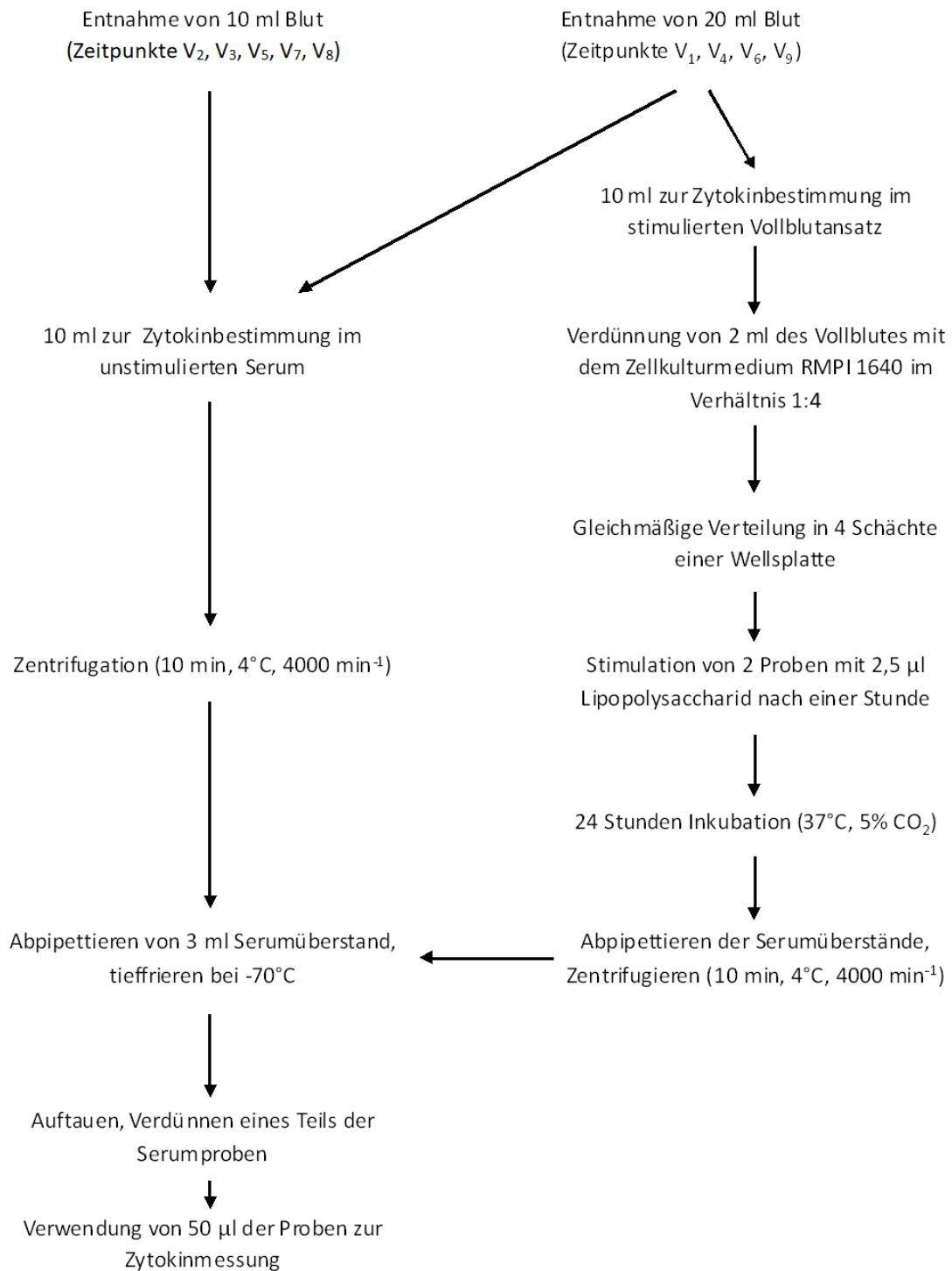


Abbildung 1: Schema zur Verarbeitung der Blutproben

Das für den Vollblutansatz gewonnene Blut wurde unmittelbar weiterverarbeitet. Dabei wurden jeweils 2 ml des Vollblutes mit dem Zellkulturmedium RPMI 1640 (Gibco/Life Technologies, Paisly, Großbritannien) im Verhältnis 1:4 in sterilen Plastikzentrifugenröhrchen mit 15 ml Fassungsvermögen verdünnt, so dass man pro Zeitpunkt 10 ml der verdünnten Vollblutsuspension erhielt. Diese Suspension wurde gleichermaßen in vier Reaktionsschächte einer Wellplatte pipettiert. Zwei Vollblutansätze ließ man spontan inkubieren, die beiden anderen wurden nach einer Stunde mit 2,5 µl Lipopolysaccharid (LPS, Escharischia coli 0111:B4; Sigma Inc, St. Louis, USA) stimuliert. Nach insgesamt 24 Stunden Inkubationszeit im Brutschrank in angefeuchteter Atmosphäre (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) wurden die Serumüberstände aller 4 Stimulationsproben pro Zeitpunkt in sterile Reaktionsgefäße abpipettiert und 10 min bei 4 °C und 4000 U/min zentrifugiert. Der gewonnene Überstand wurde erneut in Eppendorff-Zentrifugationsröhrchen pipettiert und bei -70°C bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren.

### 3.6 Standardisiertes Verfahren zur Zytokinmessung

In dem gewonnenen und tiefgefrorenen Serum wurden in analogen Verfahren die Serumspiegel der Zytokine IL-6, IL-10 und TNF- $\alpha$  durch Enzym-gekoppelte immunologische Tests (ELISA) gemessen. Die Messungen erfolgten mit kommerziell erwerblichen ELISA-Kits (Biosource Europe S.A./Medgenix, Fleurus, Belgien). Es wurde dabei nach den Vorgaben des Herstellers verfahren. Die in den Serumproben gelösten Zytokinmoleküle reagierten mit einem monoklonalen Zytokin-spezifischen Antikörper, der auf der Oberfläche von Mikrotiterplatten geschichtet war, und einem zweiten, mit Meerrettich-Peroxidase kombinierten monoklonalen Antikörper, so dass sich nach einer Inkubationszeit ein stabiler Komplex aus dem an der Mikrotiterplatte fixierten Antikörper, dem Zytokin und dem zweiten Antikörper bilden konnte. Nach Reinigung der Reaktionsgefäße von ungebundenen Antikörpern und nach Zugabe von chromogener Substratlösung, welche durch die Meerrettich-Peroxidase verstoffwechselt wurde, wurde bei entsprechender Wellenlänge das jeweilige System photometrisch gelesen. Dabei war die Absorption proportional zum Umsatz der chromogenen Substratlösung und damit proportional zur Zytokinkonzentration. Durch Interpolation der gemessenen Absorptionen auf eine Standard-Absorptionskurve konnte die Zytokinkonzentration berechnet werden.



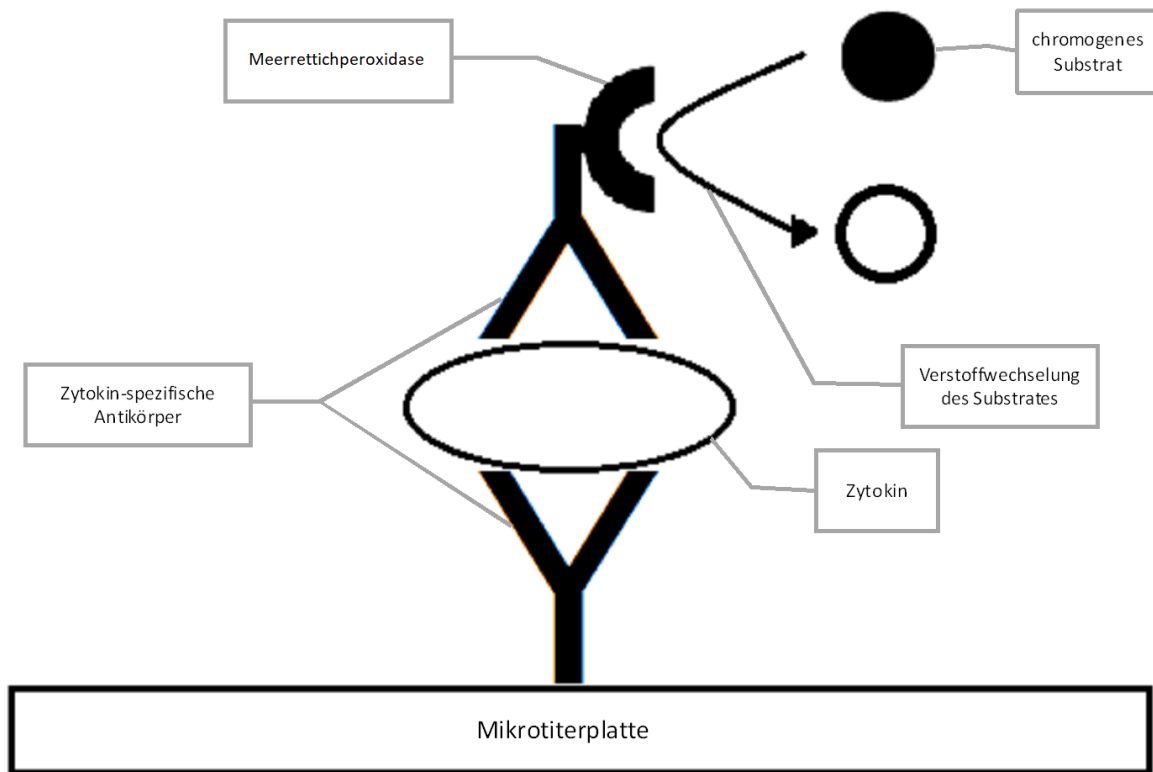


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Zytokinmessung mittels ELISA

### Vorbereitung der Messungen

In einem ersten Schritt wurden Mikrotiterplatten mit 96 Mikrotitergefäßen pro Platte für die Messungen vorbereitet. Dazu wurde eine Beschichtungslösung aus 6 ml einer vorgefertigten Carbonat-Puffer-Lösung (pH = 5,5) und 24 µl der Zytokin-spezifischen *capture*-Antikörper-Lösung aus dem jeweiligen ELISA-Kit hergestellt. In 94 der 96 Öffnungen der Mikrotiterplatten wurden dann jeweils 50 µl der Beschichtungslösung pipettiert, die Mikrotiterplatte abgedichtet und 12 Stunden bei 4 °C inkubiert. Zwei der 96 Öffnungen dienten zur späteren Referenzmessung und wurden in diesem Schritt nicht bearbeitet.

### Herstellung der Standardreihen

Die Standardreihen wurden durch Verdünnung von je sieben vorgegebenen Dosierungen der Standardlösungen mit Standard-*Diluent*-Puffer, beide jeweils aus dem jeweiligen ELISA-Kit, auf 1 ml hergestellt. Daneben wurde eine Referenzlösung aus 1 ml Standard-*Diluent*-Puffer ohne Zusatz der Standardlösung verwendet. Die Dosierungen sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Dosierungen der Standardlösungen zur Herstellung der Standardreihen, Angaben in  $\mu\text{l}$

| Reihennummer                  | 1    | 2   | 3   | 4    | 5    | 6    | 7    |
|-------------------------------|------|-----|-----|------|------|------|------|
| IL-6-Standardlösung           | 300  | 150 | 75  | 37,5 | 18,8 | 9,4  | 4,7  |
| IL-10-Standardlösung          | 500  | 250 | 125 | 62,5 | 31,3 | 15,6 | 7,8  |
| TNF- $\alpha$ -Standardlösung | 1000 | 500 | 250 | 125  | 62,5 | 31,3 | 15,6 |

### Verdünnung der Serumproben

Um die Zytokinkonzentrationen der Messreihen im Serum im messbaren Bereich zu halten, war die Verdünnung eines Teiles der Serumproben nötig. Alle stimulierten Proben wurden zur IL-6-Messung im Verhältnis 1:100 und zur TNF- $\alpha$ -Messung im Verhältnis 1:10 mit Standard-Diluent-Puffer verdünnt. Für die IL-10-Messung war keine Verdünnung erforderlich.

### Vorbereitung der Mikrotiterplatten

Durch Mischen von 100 ml PBS (Phosphate Buffered Saline w/o Sodium Bicarbonate; Sigma Chemical Co, St. Louis, USA) mit 900 ml destilliertem Wasser und 0,2 ml TWEEN® (Polyoxyethylen-(20)-sorbitanmonolaurat, Calbiochem, Darmstadt) wurde eine Waschpufferlösung hergestellt. Damit wurden die Mikrotiterplatten dreimal ausgewaschen, bevor noch freie Bindungsstellen der Mikrotiterplatte durch Inkubation aller Öffnungen mit 200  $\mu\text{l}$  Standard-Diluent-Puffer für eine Stunde geblockt wurden. Danach wurden die Öffnungen der Mikrotiterplatten erneut dreimalig mit der Waschpufferlösung ausgewaschen.

### Photodensitometrische Zytokinmessungen

Nach einem festen Schema wurden in die 94 Öffnungen, die zuvor mit der Beschichtungslösung behandelt worden waren, je 50  $\mu\text{l}$  der Lösungen der Standardreihe und der Serumproben bzw. der verdünnten Proben pipettiert. Nach zwei Stunden Inkubationszeit wurden die Öffnungen der Mikrotiterplatten sechsmal mit der zuvor hergestellten Waschpufferlösung ausgewaschen. In diese Öffnungen wurden je 50  $\mu\text{l}$  des Antikörper-Enzym-Komplexes in Form einer Lösung aus 6 ml Standard-Diluent-Puffer mit je 24  $\mu\text{l}$  spezifischer Antikörperlösung und *horseradish peroxidase*-Reagenz (HPR) aus dem ELISA-Kit pipettiert. Nach einer Stunde wurden die Platten erneut sechsmal mit Waschpuffer ausgewaschen. Dann wurden je 100  $\mu\text{l}$  chromogenes Substrat (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine, TMB) aus dem ELISA-Kit in die Öffnungen aufgetragen, die Reaktionsgefäße verdunkelt und die Reaktion nach 12 Minuten bei der IL-6- und IL-10-Messung und nach 10 Minuten bei der TNF- $\alpha$ -Messung durch Hinzugabe von jeweils 50  $\mu\text{l}$  wässriger Schwefelsäure ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 0,5 M) abgestoppt. Durch photodensitometrische Messung der Absorption bei Wellenlängen von 450 nm und 490 nm mittels eines

Medgenix EASIA® Photometers mit EASIA® Reader Messprogramm (Biosource Europe S.A., Fleurus, Belgien) konnte der Umsatz der Substratlösung in jedem Reaktionsgefäß ermittelt werden. Daraus errechnete das EASIA® Reader Messprogramm durch Interpolation der Messwerte auf die Standardkurve automatisch die Zytokinkonzentration. Bei verdünnten Proben wurde im Anschluss die Verdünnung eingerechnet.

### 3.7 Statistische Auswertung

Alle ermittelten Daten wurden digitalisiert in einer *Microsoft® Access*-Datenbank dokumentiert.

Qualitative Merkmale werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Beim statistischen Vergleich zweier Subgruppen bezüglich eines Alternativmerkmals, beispielsweise der Gruppen mit und ohne Periduralanästhesie, wurde der Chi<sup>2</sup>-Vierfeldertest oder, falls dessen Voraussetzungen nicht erfüllt waren, *Fisher's exact test* verwendet. Zum Vergleich zweier Mittelwerte wurde der t-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet, falls die Daten annähernd normalverteilt waren. Bei schief verteilten Daten kam stattdessen der U-Test von Mann-Whitney zum Einsatz. Zum Vergleich eines quantitativen Merkmals über mehrere Zeitpunkte und zur Prüfung, ob dieser Verlauf in zwei Subgruppen unterschiedlich ist, wurde eine Varianzanalyse für verbundene Messwerte und einem Gruppierungsfaktor angewandt.

Als statistisch signifikant wurde ein Testergebnis gewertet, falls der p-Wert kleiner als 0,05 war. Ein Ergebnis mit einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,10 wurde als schwach signifikant gewertet. Sämtliche statistischen Tests wurden unter Verwendung der Software SAS, release 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Stammdaten

Insgesamt wurden 21 männliche Personen in die Studie eingeschlossen. Diese wurden auf zwei annähernd gleich große Gruppen (11 Patienten ohne Periduralanästhesie und 10 Patienten mit Periduralanästhesie) verteilt. In Bezug auf das Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation, das Vorliegen von Vorerkrankungen (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [COPD], koronare Herzerkrankung [KHK], zentrale arterielle Verschlusskrankung [cAVK], periphere arterielle Verschlusskrankung [pAVK]) sowie den body-mass-index [BMI]) zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede, siehe auch Tabelle 5.

Für beide Gruppen lagen zu den Parametern absolute Forcierte Expiratorische Vitalkapazität (FEV1 [l/s]) und relative Forcierte Expiratorische Vitalkapazität (FEV1 [%]) nur für jeweils 7 von 11 beziehungsweise 7 von 10 Patienten Daten vor, so dass die Gruppen bezüglich dieser Parameter nicht sinnvoll vergleichbar waren, obgleich sich ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Gruppen beim Parameter relative Forcierte Expiratorische Vitalkapazität (FEV1 [%]) zeigte.

Insgesamt zeigte sich bezüglich der biometrischen Daten eine ausgeglichene Verteilung der Patienten auf die beiden Gruppen.

Tabelle 5: Präoperativ erhobene Stammdaten, Mittelwerte und Standardabweichung, Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$

|                          | ohne PDK       | mit PDK        | p-Wert |
|--------------------------|----------------|----------------|--------|
| Alter [a]                | 70 $\pm$ 7,34  | 68,7 $\pm$ 7,4 | 0,69   |
| COPD [%]                 | 18,2           | 20             | 1,00   |
| KHK [%]                  | 81,8           | 60             | 0,36   |
| cAVK [%]                 | 36,4           | 20             | 0,63   |
| pAVK [%]                 | 63,6           | 40             | 0,39   |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ] | 27,3 $\pm$ 3,6 | 29,3 $\pm$ 4,1 | 0,25   |

### 4.2 Intra- und postoperativ erhobene Daten

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Periduralanästhesie konnten für die Parameter Prothesenart (Rohrprothese oder Y-Prothese), Notwendigkeit einer postoperativen Nachbeatmung, pulmonale Komplikationen, sonstige Komplikationen, perioperative Mortalität, Notwendigkeit intraoperativer Bluttransfusion, Notwendigkeit postoperativer Bluttransfusion, generelle Notwendigkeit einer Bluttransfusion, Blutverlust, Notwendigkeit einer Re-Operation, Operationsdauer, Klemmzeit, Intensivverweildauer, postoperative Krankenhausverweildauer und Zeit bis zum ersten postoperativen Stuhlgang gezeigt werden. Ein Patient

aus der Gruppe ohne Periduralanästhesie verstarb postoperativ nach Beendigung des Studienprotokolls zum Messzeitpunkt V<sub>9</sub>.

Tabelle 6: Intra- und postoperativ erhobene Daten, Mittelwerte, ggfs. Standardabweichung, Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$

|  | ohne PDK     | mit PDK      | p-Wert |
|--|--------------|--------------|--------|
| Prothesenart (Anteil Rohrprothese) [%] | 36,4         | 30           | 1,00   |
| Nachbeatmung [%]                       | 9,1          | 0            | 1,00   |
| Pulmonale Komplikation [%]             | 18,2         | 20           | 1,00   |
| Sonstige Komplikation [%]              | 63,6         | 40           | 0,39   |
| Versterben [%]                         | 9,1          | 0            | 1,00   |
| Intraoperative Bluttransfusion [%]     | 18,2         | 0            | 0,48   |
| Postoperative Bluttransfusion [%]      | 63,6         | 30           | 0,198  |
| Generelle Bluttransfusion [%]          | 72,7         | 30           | 0,086  |
| Blutverlust [ml]                       | 550 ± 414    | 656 ± 358    | 0,42   |
| Re-Operation [%]                       | 45,5         | 10           | 0,149  |
| Operationsdauer [min]                  | 190,1 ± 48,3 | 176,2 ± 52,6 | 0,97   |
| Klemmzeit [min]                        | 72,3 ± 26    | 69,4 ± 20,5  | 0,39   |
| Verweildauer auf Intensivstation [d]   | 4,91 ± 3,51  | 4,7 ± 4,1    | 0,83   |
| Verweildauer im Krankenhaus [d]        | 13,4 ± 8,6   | 11,5 ± 5,2   | 0,45   |
| Stuhlgang postoperativ [h]             | 45,3 ± 15,8  | 41,7 ± 13,7  | 0,64   |

### 4.3 Routinelaborparameter

Bei den Laborparametern Kreatinin, Harnstoff, GLDH,  $\gamma$ -GT, AP, Gesamtbilirubin, CHE, LDH, CRP, Leukozyten, Hämatokrit, Thrombozyten, Quick-Wert, Fibrinogen und Antithrombin III zeigten sich zwischen den Gruppen mit und ohne Periduralkatheter in den Gesamtverläufen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ein solcher konnte lediglich für den Parameter Hämoglobin gezeigt werden.

Tabelle 7: Varianzanalyse der Routinelaborparameter über alle Messzeitpunkte, Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$

| Laborparameter | p-Wert | Laborparameter | p-Wert |
|----------------|--------|----------------|--------|
| Kreatinin      | 0,799  | CRP            | 0,346  |
| Harnstoff      | 0,530  | Leukozyten     | 0,097  |
| CK             | 0,340  | Hb-Wert        | 0,031  |
| GOT            | 0,096  | Hämatokrit     | 0,683  |
| GPT            | 0,117  | Thrombozyten   | 0,227  |
| GGT            | 0,388  | Quick-Wert     | 0,739  |
| AP             | 0,312  | Fibrinogen     | 0,296  |
| Bilirubin      | 0,665  | AT-III         | 0,260  |
| LDH            | 0,798  |                |        |

Bei Betrachtung der einzelnen Messzeitpunkte konnte ein statistisch signifikant höherer mittlerer Hämoglobinwert am 3., 4. und 5. postoperativen Tag in der Gruppe mit Periduralkatheter gemessen werden.

Tabelle 8: 2-Stichproben-t-Teste des Parameters Hämoglobin [g/dl] zu verschiedenen Messzeitpunkten, Standardabweichung, Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$

| Zeitpunkt | PDK = 0      | PDK = 1      | p     |
|-----------|--------------|--------------|-------|
| L1        | 14,06 ± 1,03 | 14,39 ± 1,40 | 0,547 |
| L2        | 9,91 ± 2,60  | 10,50 ± 1,70 | 0,555 |
| L3        | 9,47 ± 1,27  | 10,38 ± 1,44 | 0,152 |
| L5        | 8,16 ± 1,11  | 9,52 ± 1,30  | 0,017 |
| L6        | 8,18 ± 0,78  | 9,82 ± 1,48  | 0,013 |
| L7        | 8,35 ± 0,59  | 10,30 ± 1,50 | 0,008 |

## 4.4 Zytokinmessungen

### 4.4.1 IL-6

Tabelle 9: Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne PDK zu den verschiedenen Messzeitpunkten; zu den Messzeitpunkten V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>7</sub> und V<sub>8</sub> wurden keine Messungen in den Untersuchungsreihen „IL-6 stimuliert“ und „IL-6 unstimuliert“ durchgeführt; Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$

| Zytokin      | V <sub>1</sub> | V <sub>2</sub> | V <sub>3</sub> | V <sub>4</sub> | V <sub>5</sub> | V <sub>6</sub> | V <sub>7</sub> | V <sub>8</sub> | V <sub>9</sub> |
|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| IL-6 stim.   | 0,13           |                |                | 0,62           |                | 0,28           |                |                | 0,09           |
| IL-6 unstim. | 0,18           |                |                | 0,10           |                | 0,40           |                |                | 0,50           |
| IL-6 venös   | 0,40           | 0,31           | 0,46           | 0,37           | 0,79           | 0,67           | 0,24           | 0,08           | 0,25           |

Tabelle 10: Varianzanalysen: Generelle Änderungen über den Gesamtverlauf der Messwerte ohne Berücksichtigung des Einsatzes der Periduralanästhesie ("Time"), Einfluss der Periduralanästhesie auf den Gesamtverlauf der Messwerte ("PDK"), Einfluss der Periduralanästhesie auf die Veränderungen im Gesamtverlauf der Messwerte ("PDK/Time"), Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$

| Zytokin           | Time    | PDK  | PDK/Time |
|-------------------|---------|------|----------|
| IL-6 stimuliert   | <0,0001 | 0,51 | 0,11     |
| IL-6 unstimuliert | 0,41    | 0,20 | 0,23     |
| IL-6 venös        | <0,0001 | 0,09 | 0,31     |

IL-6 im Vollblutansatz

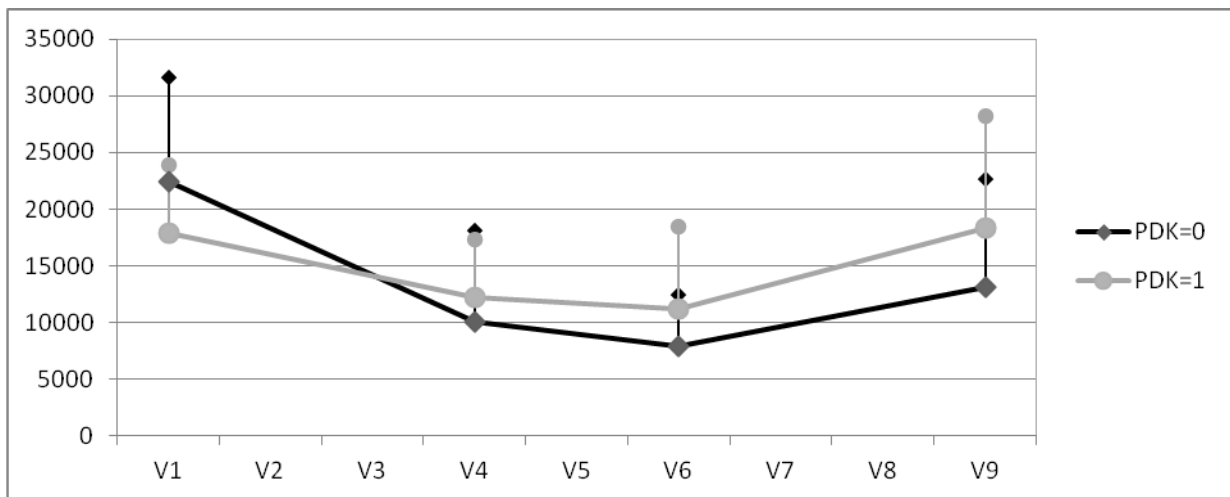


Abbildung 3: Mittelwerte IL-6 stimuliert, positive Standardabweichung, Angaben in pg/ml, keine statistisch signifikanten Unterschiede

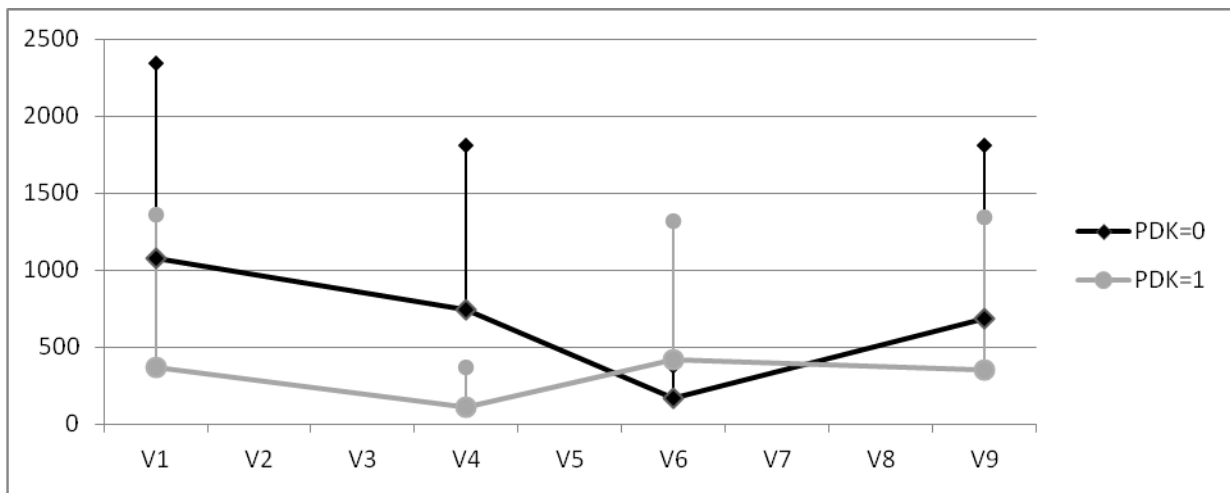


Abbildung 4: Mittelwerte IL-6 unstimuliert, positive Standardabweichung, Angaben in pg/ml, keine statistisch signifikanten Unterschiede

Die zunächst gute Stimulierbarkeit der IL-6-Produktion (initial 22.4 pg/ml in der Gruppe ohne PDK bzw. 17.9 pg/ml in der PDK-Gruppe) nahm intra- und unmittelbar postoperativ zunächst ab (Minimalwerte 7,9 pg/ml in der Gruppe ohne PDK, 11.2 pg/ml in der PDK-Gruppe), um sich 4 Tage postoperativ wieder zu erholen und sich dem präoperativen Wert anzunähern, ein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte sich weder zu den einzelnen Zeitpunkten noch im Gesamtverlauf.

Im Rahmen der Untersuchung "IL-6 unstimuliert" zeigte sich ein uneinheitliches Bild mit sehr heterogenen Werten innerhalb beider Untersuchungsgruppen mit hohen Standardabweichungen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte sich aber weder zu den einzelnen Messzeitpunkten noch im Gesamtverlauf.

### IL-6 im unbehandelten Serum

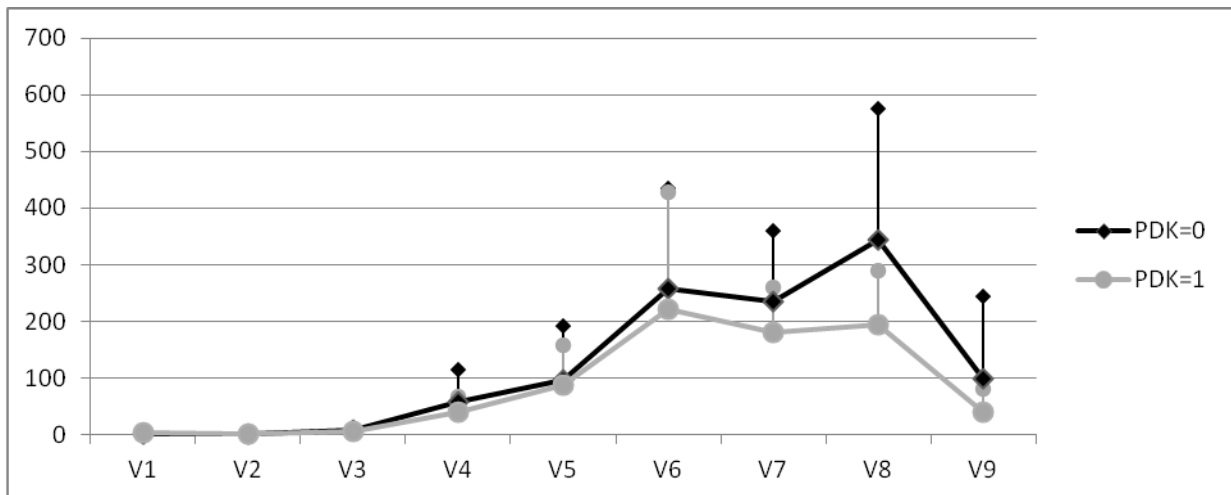


Abbildung 5: Mittelwerte IL-6 venös, positive Standardabweichung, Angaben in pg/ml, keine statistisch signifikanten Unterschiede

Die mittleren IL-6-Konzentrationen in beiden Vergleichsgruppen hatten einen ähnlichen Verlauf: Es zeigte sich ein Konzentrationsanstieg von der Baseline (< 10 pg/ml) vor dem Aortendecclamping bis zum Peak in Form eines Plateaus mit Konzentrationen zwischen 180,5 pg/ml und 221,6 pg/ml (PDK-Gruppe) bzw. zwischen 236,5 pg/ml und 344,1 pg/ml (Gruppe ohne PDK) zwischen den Messzeitpunkten V<sub>6</sub> (8 Stunden postoperativ) und V<sub>8</sub> (48 Stunden postoperativ) sowie ein rascher Konzentrationsabfall bis zum Messzeitpunkt V<sub>9</sub> (96 Stunden postoperativ) auf Konzentrationen von 97,7 pg/ml (Gruppe ohne PDK) bzw. 38,7 pg/ml (PDK-Gruppe). Nach dem Aortendecclamping zeigten sich deutlich höhere mittlere Konzentrationen in der Gruppe ohne PDK. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte sich dabei allerdings zu keinem Zeitpunkt.



#### 4.4.2 IL-10

Tabelle 11: Signifikanzniveaus der Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne PDK zu den verschiedenen Zeitpunkten; zu den Messzeitpunkten V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>7</sub> und V<sub>8</sub> wurden keine Messungen in den Untersuchungsreihen „IL-10 stimuliert“ und „IL-10 unstimuliert“ durchgeführt; Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$

| Zytokin       | V <sub>1</sub> | V <sub>2</sub> | V <sub>3</sub> | V <sub>4</sub> | V <sub>5</sub> | V <sub>6</sub> | V <sub>7</sub> | V <sub>8</sub> | V <sub>9</sub> |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| IL-10 stim.   | 0,83           |                |                | 0,47           |                | 0,10           |                |                | 0,08           |
| IL-10 unstim. | 0,89           |                |                | 0,22           |                | 0,60           |                |                | 0,56           |
| IL-10 venös   | 0,29           | 0,06           | 0,14           | 0,30           | 0,25           | 0,59           | 0,68           | 0,20           | 0,24           |

Tabelle 12: Varianzanalysen: Generelle Änderungen über den Gesamtverlauf der Messwerte ohne Berücksichtigung des Einsatzes der Periduralanästhesie ("Time"), Einfluss der Periduralanästhesie auf den Gesamtverlauf der Messwerte ("PDK"), Einfluss der Periduralanästhesie auf die Veränderungen im Gesamtverlauf der Messwerte ("PDK/Time"), Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$

| Zytokin            | Time    | PDK  | PDK/Time |
|--------------------|---------|------|----------|
| IL-10 stimuliert   | 0,06    | 0,15 | 0,07     |
| IL-10 unstimuliert | 0,13    | 0,79 | 0,93     |
| IL-10 venös        | <0,0001 | 0,65 | 0,73     |

#### IL-10 im Vollblutansatz

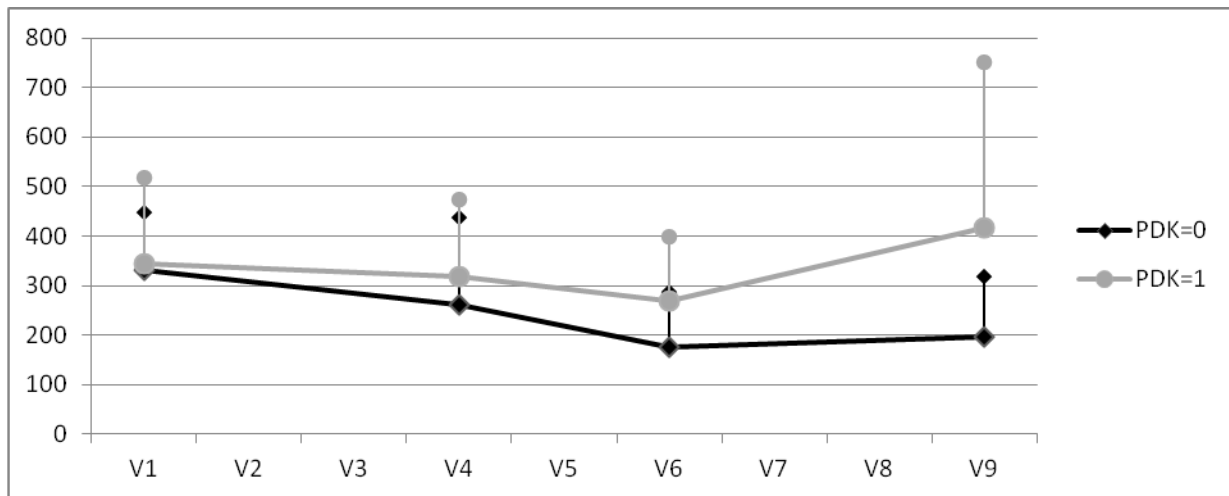


Abbildung 6: Mittelwerte IL-10 stimuliert, positive Standardabweichung, Angaben in pg/ml, keine statistisch signifikanten Unterschiede

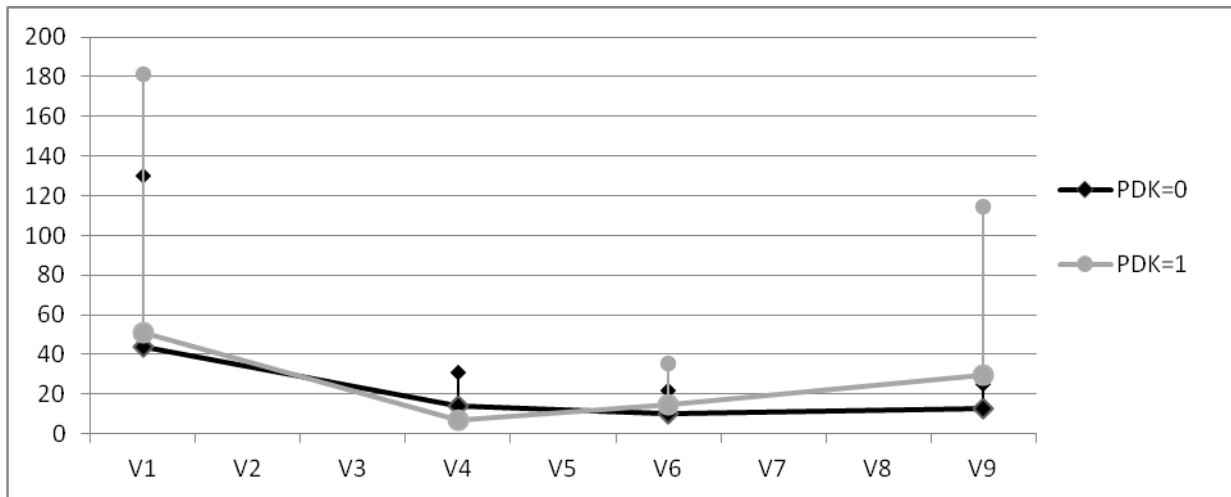


Abbildung 7: Mittelwerte IL-10 unstimuliert, positive Standardabweichung, Angaben in pg/ml, keine statistisch signifikanten Unterschiede

Die Stimulierbarkeit der IL-10-Produktion nahm intra- und unmittelbar postoperativ in beiden Untersuchungsgruppen leicht ab (von initial 345,5 pg/ml auf 270,5 pg/ml in der PDK-Gruppe bzw. von 331,2 auf 176,5 pg/ml in der Gruppe ohne PDK), um sich in der PDK-Gruppe bis zum Messzeitpunkt V<sub>9</sub> wieder leicht zu erholen (416,3 pg/ml). In der Gruppe ohne PDK fand diese Erholung nur in geringem Umfang statt (197,1 pg/ml zum Messzeitpunkt V<sub>9</sub>).

In der Untersuchungsreihe "IL-10 unstimuliert" fielen die ohnehin sehr geringen mittleren IL-10-Konzentrationen nach dem Aortendecclamping bis nahe dem Nullwert ab, ohne sich danach relevant zu erholen.

Es zeigten sich hohe Standardabweichungen der Messwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten, so dass Änderungen der Messwerte über den gesamten zeitlichen Verlauf weder in der Gruppe „IL-10-stimuliert“ noch in der Kontrollgruppe „IL-10 unstimuliert“ statistisch signifikant waren. Ein statistisch signifikanter Einfluss der Periduralanästhesie auf den Gesamtverlauf der Messwerte zeigte sich nicht.

IL-10 im unbehandelten Serum

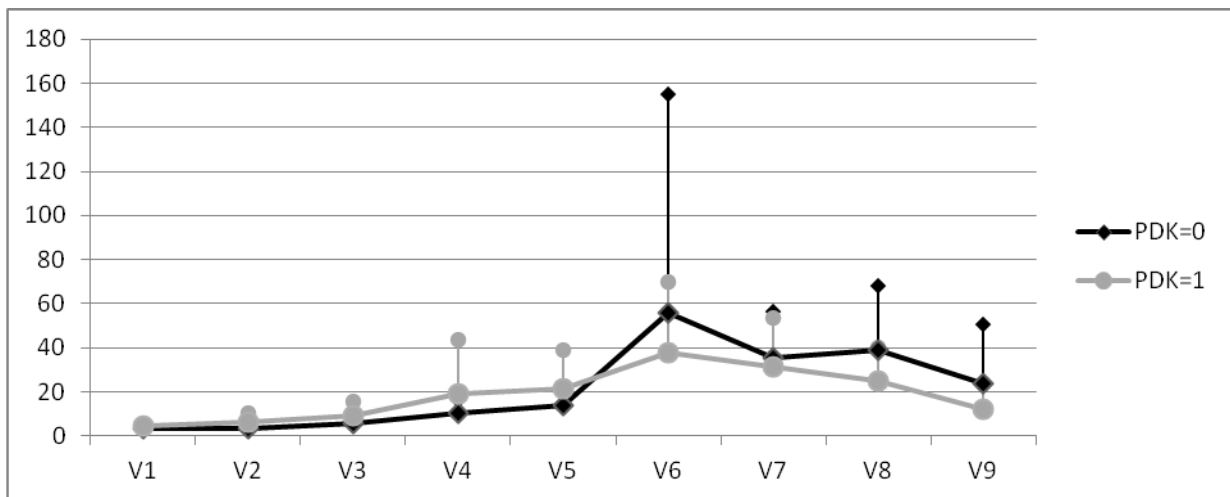


Abbildung 8: Mittelwerte IL-10 venös, positive Standardabweichung, Angaben in pg/ml, keine statistisch signifikanten Unterschiede

Die mittleren IL-10-Konzentrationen beider Gruppen ähnelten sich über den zeitlichen Verlauf, mit einem mäßigen Anstieg nach dem Aortendecclamping von der Baseline (< 10 pg/ml) bis zum Messzeitpunkt V<sub>6</sub> mit Konzentrationen von 56,17 pg/ml (Gruppe ohne PDK) bzw. 38,04 pg/ml (PDK-Gruppe), um danach kontinuierlich abzufallen auf Konzentrationen von 23,72 pg/ml (Gruppe ohne PDK) bzw. 12,19 pg/ml (PDK-Gruppe). Es zeigte sich dabei eine statistisch signifikante Änderung der Messwerte beider Untersuchungsgruppen über den Gesamtverlauf ( $p < 0,0001$ ), allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Gesamtverlauf oder zu den einzelnen Messzeitpunkten.

#### 4.4.3 TNF- $\alpha$

Tabelle 13: Signifikanzniveaus der Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne PDK zu den verschiedenen Messzeitpunkten und über den Gesamtverlauf; zu den Messzeitpunkten V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>7</sub> und V<sub>8</sub> wurden keine Messungen in den Untersuchungsreihen „TNF- $\alpha$  stimuliert“ und „TNF- $\alpha$  unstimuliert“ durchgeführt; nahezu alle Messwerte der Untersuchungsreihe „TNF- $\alpha$  venös“ lagen bei 0, daher konnten die Signifikanzniveaus in dieser Untersuchungsgruppe nicht bestimmt werden; Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$

| Zytokin               | V <sub>1</sub> | V <sub>2</sub> | V <sub>3</sub> | V <sub>4</sub> | V <sub>5</sub> | V <sub>6</sub> | V <sub>7</sub> | V <sub>8</sub> | V <sub>9</sub> |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| TNF- $\alpha$ stim.   | 0,73           |                |                | 0,21           |                | 0,21           |                |                | 0,01           |
| TNF- $\alpha$ unstim. | 0,4            |                |                | 0,16           |                | 0,28           |                |                | 0,47           |
| TNF- $\alpha$ venös   |                |                |                |                |                |                |                |                |                |

Tabelle 14: Varianzanalysen: Generelle Änderungen über den Gesamtverlauf der Messwerte ohne Berücksichtigung des Einsatzes der Periduralanästhesie ("Time"), Einfluss der Periduralanästhesie auf den Gesamtverlauf der Messwerte ("PDK"), Einfluss der Periduralanästhesie auf die Veränderungen im Gesamtverlauf der Messwerte ("PDK/Time"); nahezu alle Messwerte der Untersuchungsreihe „TNF- $\alpha$  venös“ lagen bei 0, daher konnten Varianzanalysen in dieser Untersuchungsgruppe nicht durchgeführt werden; Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$

| Zytokin                    | Time  | PDK  | PDK/Time |
|----------------------------|-------|------|----------|
| TNF- $\alpha$ stimuliert   | 0,001 | 0,07 | 0,31     |
| TNF- $\alpha$ unstimuliert | 0,09  | 0,54 | 0,39     |
| TNF- $\alpha$ venös        |       |      |          |

TNF- $\alpha$  im Vollblutansatz

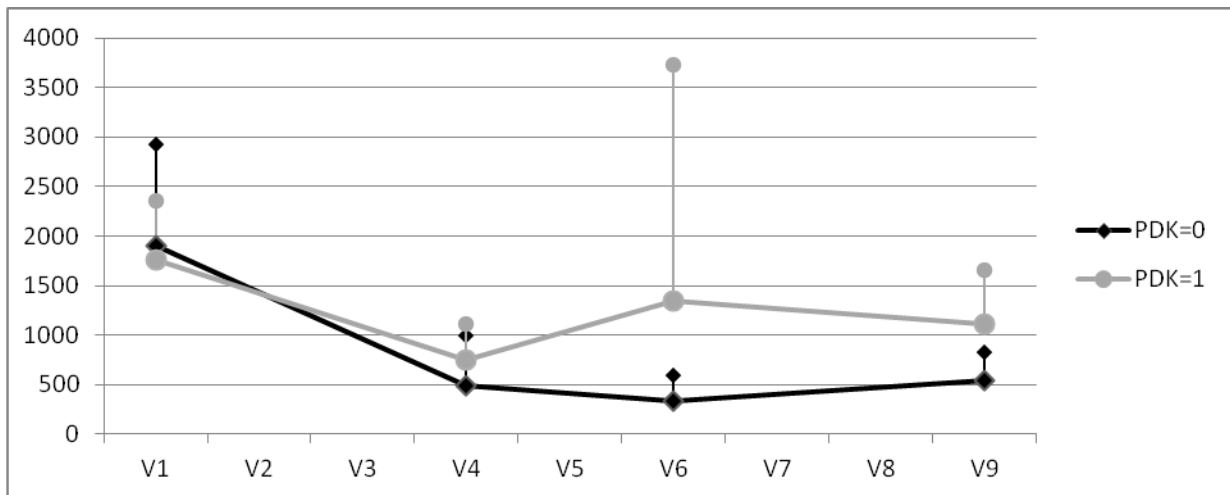


Abbildung 9: Mittelwerte TNF- $\alpha$  stimuliert, positive Standardabweichung, Angaben in pg/ml, statistisch signifikanter Unterschied zum Messzeitpunkt V<sub>9</sub>

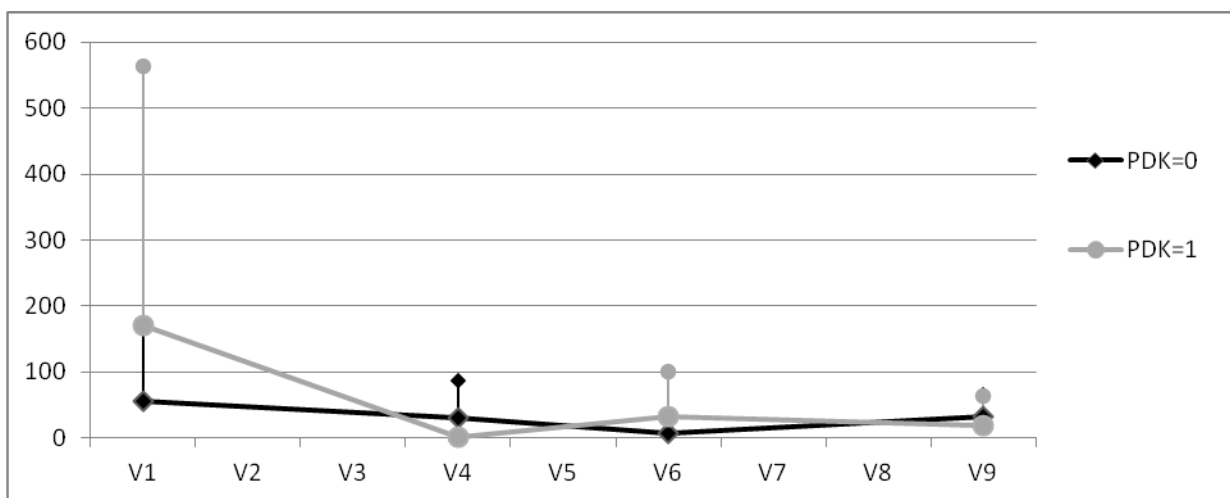


Abbildung 10: Mittelwerte TNF- $\alpha$  unstimuliert, positive Standardabweichung, Angaben in pg/ml, keine statistisch signifikanten Unterschiede

Die zunächst hohe Stimulierbarkeit der TNF- $\alpha$ -Produktion mit Konzentrationen zum Messzeitpunkt V<sub>1</sub> von 1.896,3 pg/ml (Gruppe ohne PDK) bzw. 1.762,6 pg/ml (PDK-Gruppe) nahm in beiden Gruppen

zunächst stark ab auf Konzentrationen von 492,44 pg/ml (Gruppe ohne PDK) bzw. 752,46 pg/ml (PDK-Gruppe) zum Messzeitpunkt V<sub>4</sub>, blieb danach auf annähernd stabilem Niveau mit höheren Konzentrationen in der PDK-Gruppe (334,87 pg/ml vs. 1.348,2 pg/ml zum Messzeitpunkt V<sub>6</sub> und 539,31 pg/ml vs. 1.113,9 pg/ml zum Messzeitpunkt V<sub>9</sub>). Auf Grund der geringen Konzentrationsunterschiede zu den Messzeitpunkten V<sub>1</sub> und V<sub>4</sub>, insbesondere aber auf Grund der hohen Standardabweichung in beiden Gruppen zu den Zeitpunkten V<sub>1</sub>, V<sub>4</sub> und V<sub>6</sub> zeigte sich zwischen beiden Gruppen zu den genannten Messzeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied. Dieser zeigte sich jedoch zum Messzeitpunkt V<sub>9</sub> ( $p = 0,01$ ). Für den Gesamtverlauf zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,07$ ).

In der Untersuchungsreihe TNF- $\alpha$  unstimuliert zeigte sich wie bei den beiden anderen untersuchten Zytokinen ein uneinheitliches Bild mit hohen Standardabweichungen zu allen Zeitpunkten. Ein statistisch signifikanter Unterschied beider Untersuchungsgruppen zeigte sich weder zu den einzelnen Messzeitpunkten noch über den Gesamtverlauf.

### TNF- $\alpha$ im unbehandelten Serum

In dieser Untersuchungsreihe lagen alle Messwerte aller Patienten bei 0, eine Ausnahme stellte die Konzentration 7 pg/ml des Patienten 4 zum Zeitpunkt V<sub>4</sub> dar. Eine statistische Auswertung von Mittelwerten konnte daher nicht durchgeführt werden.

## 5 Diskussion

### 5.1 Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen

In die Studie wurden nur Männer eingeschlossen, da die Prävalenz des BAA bei Männern ungefähr siebenmal so hoch ist wie bei Frauen (Espinola-Klein C, 2008). Obwohl eine Randomisierung der Patienten auf die Gruppen mit und ohne Periduralanästhesie nicht durchgeführt wurde, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei den Stammdaten, den intra- und postoperativ erhobenen Parametern und den Routinelaborparametern. Eine Ausnahme hiervon stellen die statistisch signifikant höheren mittleren Hämoglobinkonzentrationen in der Gruppe mit Periduralanästhesie am 3., 4. und 5. postoperativen Tag dar. Baumunk et al. konnten keinen statistisch signifikanten Einfluss der Periduralanästhesie auf den intraoperativen Blutverlust bei radikalen Prostatektomien nachweisen. Allerdings wiesen sowohl diese Studie als auch unter anderem Sharrock et al. eine intraoperative Hypotension durch die Verwendung der Periduralanästhesie nach, die man sich zum einen durch die sympatholytische Wirkung und zum anderen durch antihypertensive Effekte durch effektivere Analgesie erklärt (Baumunk D, 2014; Sharrock NE, 1993). Gramigni et al. konnten zeigen, dass diese Hypotension bei weiterer Anwendung der Periduralanästhesie auch in der postoperativen Phase weiter besteht (Gramigni E, 2013). Ein geringerer Blutverlust durch medikamentöse Senkung des mittleren arteriellen Drucks wurde bereits früh durch Lessard et al. nachgewiesen (Lessard MR, 1989). Ein geringerer postoperativer Blutverlust durch die hypotensiven Effekte der Periduralanästhesie scheint somit als Ursache der erwähnten höheren Hämoglobinwerte möglich, lässt sich jedoch im Rahmen dieser Untersuchung nicht nachweisen, da der Vitalparameter Blutdruck kein Zielwert der vorliegenden Untersuchung war. Ebenso möglich wäre beispielsweise eine verminderte Suppression der Hämatopoese durch Verwendung der Periduralanästhesie (Borghi B, 2005). Studien mit größerer Patientenzahl und entsprechendem Studiendesign sind zur Klärung dieser speziellen Fragestellung notwendig.

Wegen der geringen Fallzahl im Untersuchungszeitraum wurde die Studie als Pilotstudie konzipiert, es konnten 21 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Dennoch liefern die erhaltenen Ergebnisse Hinweise auf mögliche Zusammenhänge. So war die spontane IL-6-Ausschüttung im unbehandelten Serum in der Gruppe ohne PDA tendenziell höher. Ebenso war die Stimulierbarkeit sowohl der IL-6-Ausschüttung als auch der IL-10-Ausschüttung in der Gruppe mit Periduralanästhesie tendenziell höher. Die Stimulierbarkeit der TNF- $\alpha$ -Ausschüttung war zum Zeitpunkt  $V_6$  tendenziell höher, zum Zeitpunkt  $V_9$  statistisch signifikant höher und im Gesamtverlauf statistisch schwach signifikant höher in der Gruppe mit Periduralanästhesie.

Die Untersuchungsgruppen wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Prävalenz von KHK, pAVK und cAVK auf, allerdings war diese in der Gruppe ohne Periduralanästhesie nicht-

signifikant höher. Daneben waren beide Gruppen in sich beispielsweise bezüglich der Prävalenz einer COPD nicht homogen (Prävalenz einer COPD jeweils ca. 20% in den Gruppen mit und ohne Periduralanästhesie).

Zur Steigerung der Aussagekraft und zur Detektion statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen sollten Studien mit größerer Fallzahl durchgeführt werden.

## 5.2 Zytokinmessungen

### 5.2.1 IL-6

In einer Übersichtsarbeit fanden Swartbol et al. in allen eingeschlossenen Studien einen deutlichen Anstieg der IL-6-Serumkonzentration nach Operationen an der Bauchaorta. Das Ausmaß dieses Konzentrationsanstiegs korrelierte dabei mit dem Ausmaß des chirurgischen Traumas. Die höchsten Konzentrationen fanden sich daher bei ruptierten Aortenaneurysmata, die niedrigsten bei endovaskulären elektiven Ausschaltungen von Aortenaneurysmata (Swartbol P, 2001). Ebenfalls in einer Übersichtsarbeit berichteten Moris et al. von einem typischen Anstieg der IL-6-Konzentration 4 bis 48 Stunden nach Reperfusion der unteren Extremitäten im Rahmen der Ausschaltung von Aneurysmata der Bauchaorta, wobei auch hier höhere Konzentrationen nach offener Operation im Vergleich zum endovaskulären Vorgehen gemessen wurden (Moris N, 2014).

Entsprechend der Literatur zeigten sich in den unbehandelten venösen Blutproben in beiden Untersuchungsgruppen mit und ohne Periduralanästhesie Anstiege der IL-6-Konzentration ab dem Zeitpunkt V<sub>4</sub> (nach dem Declamping der Aorta) bis zum Zeitpunkt V<sub>6</sub> (8 Stunden postoperativ), um dann nach einer Plateauphase ab dem Zeitpunkt V<sub>8</sub> (48 Stunden postoperativ) wieder stark abzufallen. Dabei ließen sich in der Gruppe ohne Periduralanästhesie durchweg höhere IL-6-Mittelwerte messen als in der Vergleichsgruppe mit Periduralanästhesie, ohne dass diese Unterschiede statistische Signifikanz erreichten. Diese Verläufe bestätigen also die durch frühere Studien zu erwartenden Verläufe.

In der Untersuchungsreihe der LPS-stimulierten IL-6-Messungen zeigte sich eine tendenziell geringere Suppression der IL-6-Ausschüttung im Gesamtverlauf in der Gruppe mit Periduralanästhesie im Vergleich zur Gruppe ohne Periduralanästhesie, jedoch ohne dass sich im Gesamtverlauf oder zu einem einzelnen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte. Die Hypothese der Arbeit kann also im Bereich der IL-6-Messungen weder bestätigt noch widerlegt werden, wengleich sich eine Tendenz hin zur Bestätigung der Hypothese ablesen lässt.

### 5.2.2 IL-10

Nach Moris et al. stellt IL-10 ein die proinflammatorische Immunantwort regulierendes Zytokin dar, wobei höhere postoperative IL-10-Konzentrationen mit einer erhöhten Rate an Komplikationen und einer erhöhten Krankenhausverweildauer verbunden waren. Sie berichteten über einen Konzentrationspeak während der Ischämiephase, also vor dem Aortendecclamping (Moris N, 2014), wohingegen Rowlands und Homer-Vanniasinkam über einen postoperativen Anstieg der IL-10-

Konzentrationen bis zu einem Peak nach 24 Stunden postoperativ sowie einen dann folgenden Abfall berichteten (Rowlands T, 2001). Insofern lagen die gemessenen IL-10-Konzentrationen im unbehandelten Serum im Rahmen dessen, was durch bisherige Studienergebnisse auch so beschrieben war.

Die Stimulierbarkeit der IL-10-Ausschüttung nahm bis zum Zeitpunkt  $V_6$  in beiden Untersuchungsgruppen ab, was damit zusammenhängen könnte, dass, wie bereits erwähnt, die spontane IL-10-Ausschüttung in diesem Zeitraum zunahm und damit weniger Reserven zur IL-10-Produktion bzw. -Ausschüttung zur Verfügung standen. Ziegenfuß et al. konnten bereits zeigen, dass die Stimulierbarkeit der IL-10-Ausschüttung intraoperativ abnimmt, um 24 Stunden postoperativ wieder stark anzusteigen (Ziegenfuß T, 1999). Insgesamt war die Stimulierbarkeit der IL-10-Ausschüttung in der Gruppe mit PDA statistisch nicht-signifikant höher als in der Gruppe ohne PDA, was als tendenzielles Zeichen für die Bestätigung der Hypothese gewertet werden kann.

### 5.2.3 TNF- $\alpha$

Der TNF- $\alpha$  stellt einen der potentesten und frühesten proinflammatorischen Mediatoren der Immunantwort dar (Hildebrand F, 2005). Nach Moris et al. korrelieren hohe TNF- $\alpha$ -Konzentrationen mit einem schlechten postoperativen Outcome sowie mit myokardialer und renaler Dysfunktion. In einigen Studien zeigten sich hohe intra- und postoperative TNF- $\alpha$ -Konzentrationen, in anderen zeigte sich keine spontane TNF- $\alpha$ -Ausschüttung. Nach Moris et al. sind ausreichende Stimuli, wie z.B. ein hämorrhagischer Schock, für die spontane TNF- $\alpha$ -Ausschüttung notwendig, der operative Stress alleine scheint kein ausreichender Stimulus dafür zu sein (Moris N, 2014).

Die fehlende spontane TNF- $\alpha$ -Ausschüttung im unbehandelten Serum bei allen Patienten in unserer Untersuchung bestätigt die Annahme. Lediglich zu einem Zeitpunkt zeigte sich bei einem Patienten eine spontane, sehr geringe TNF- $\alpha$ -Konzentration, ohne dass bei diesem Patienten zu diesem Zeitpunkt oder im Verlauf Komplikationen aufgetreten waren. Wie bereits von Ziegenfuß et al. ausgeführt, ist es zum einen denkbar, dass sich eine mögliche spontane Freisetzung von TNF- $\alpha$  durch die Modifikation der Blutentnahmezeitpunkte detektieren lässt, immerhin beträgt die Halbwertszeit von TNF- $\alpha$  nur 20 Minuten. Zum anderen könnte die spontane TNF- $\alpha$ -Ausschüttung bereits intraoperativ in den abgeklemmten unteren Extremitäten erfolgt sein, so dass die TNF- $\alpha$ -Konzentration auf Grund der erwähnten kurzen Halbwertszeit nach Declamping wieder auf null abgefallen sein könnte (Ziegenfuß T, 1999).

Wie erwähnt, sind Lipopolysaccharide ein potenter Stimulus für die TNF- $\alpha$ -Ausschüttung. Insofern entsprechen sowohl die hohe TNF- $\alpha$ -Konzentration im stimulierten Vollblutansatz in beiden Untersuchungsgruppen zum Zeitpunkt  $V_1$  als auch die Suppression der TNF- $\alpha$ -Ausschüttung zum Zeitpunkt  $V_4$ , also nach dem Declamping der Aorta, den Erwartungen. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine zum Zeitpunkt  $V_6$  tendenziell höhere, zum Zeitpunkt  $V_9$  eine statistisch signifikant höhere



Stimulierbarkeit, im Gesamtverlauf eine statistisch schwach signifikant höhere Stimulierbarkeit in der Gruppe mit Periduralanästhesie. Da wie erwähnt eine negative Korrelation der perioperativen Hemmung der TNF- $\alpha$ -Stimulierbarkeit mit dem postoperativen Outcome beschrieben wurde (Ziegenfuß T, 1999), lässt sich hier die Hypothese der Arbeit tendenziell bestätigen.

### 5.3 Schlussfolgerung

Inhalt der Arbeit war die Hypothese, dass durch Verwendung der Periduralanästhesie beim elektiven infrarenalen Aortenersatz eine signifikante Verbesserung der perioperativen Immunkompetenz, vertreten durch eine verbesserte Stimulierbarkeit der Ausschüttung der drei Zytokine IL-6, IL-10 und TNF- $\alpha$  mit Lipopolysacchariden, erreicht werden kann. Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen bestätigen diese Hypothese tendenziell, allerdings sind weitere Studien mit größerer Fallzahl notwendig, um die Hypothese sicher bestätigen oder verwerfen zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Alexander C, Rietschel ET (2001) Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *Journal of Endotoxin Research* 7:167-192
2. Bardia A, Sood A, Mahmood F, Orhurhu V, Mueller A, Montealegre-Gallegos M, Shnider MR, Ultee KH, Schermerhorn ML, Matyal R (2016) Combined epidural-general anesthesia versus general anesthesia alone for elective abdominal aortic aneurysm repair. *JAMA Surgery* 151:1116-1123
3. Bauer M, Rensing H, Ziegenfuß T (1998) Anästhesie und perioperative Immundefunktion. *Der Anästhesist* 47:538-556
4. Baumunk D, Strang CM, Kropf S, Schäfer M, Schrader M, Weikert S, Cash H, Breckwoldt J, Miller K, Hachenberg T, Schostak M (2014) Impact of thoracic epidural analgesia on blood loss in radical retropubic prostatectomy. *Urologia Internationalis* 93:193-201
5. Borghi B, Casati A, Iuorio S, Celleno D, Michael M, Serafini PL, Alleva R (2005) Effect of different anesthesia techniques on red blood cell endogenous recovery in hip arthroplasty. *Journal of Clinical Anesthesia* 17:96-101
6. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS (2003) Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *Journal of Vascular Surgery* 37:1106-1117
7. Brown LC, Powell JT (1999) Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Annals of Surgery* 230:289-296
8. Espinola-Klein C, Neufang A, Düber C (2008) Infrarenales Aortenaneurysma. *Der Internist* 8:955-966
9. Gollackner B, Teufelsbauer H, Huk I, Polterauer P (2006) Das abdominelle Aortenaneurysma: Indikation - Therapie - Ergebnisse. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* 3:4-8
10. Gramigni E, Bracco D, Carli F (2013) Epidural analgesia and postoperative orthostatic haemodynamic changes: observational study. *European Journal of Anaesthesiology* 30:398-404
11. Groeben H (2006) Epidural anesthesia and pulmonary function. *Journal of Anesthesia* 20:290-299
12. Guay J, Kopp S (2016) Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery (Review). *The Cochrane Library* 7
13. Hepp W, Kogel H (2001) *Gefäßchirurgie*. Urban & Fischer, München, Jena

14. Hildebrand F, Pape HC, Krettek C (2005) Die Bedeutung der Zytokine in der posttraumatischen Entzündungsreaktion. *Unfallchirurg* 108:793–803
15. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR (2005) Practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): A collaborative report. *Circulation* 113:463–654
16. Huck S (2010) *Gehirn, Nervensystem und Schmerz*, 4. Auflage. Facultas Universitätsverlag, Wien
17. Kenyon CJ, Young J, Gray CE, Fraser R (1984) Inhibition by etomidate of steroidogenesis in isolated bovine adrenal cells. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 58:947-949
18. 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
19. 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* 89:1218-1227
20. Leon LR (2002) Cytokine regulation of fever: studies using knockout mice. *Journal of Applied Physiology* 92:2648–2655
21. Lessard MR, Trépanier C, Baribault JP, Brochu J, Brousseau CA, Coté J, Denault P (1989) Isoflurane- induced hypotension in orthognatic surgery. *Anesthesia & Analgesia* 69:379-383
22. Lin E, Calvano SE, Lowry SF (2000) Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 127:117–126
23. Menger MD, Vollmar B (2004) Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbecks Archives of Surgery* 389:475–484
24. Moris N, Kontos I, Mantonakis I, Athanasiou K, Spartalis D, Bakoyiannis N, Chrousos P, Georgopoulos E (2014) Concept of the aortic aneurysm repair-related surgical stress: a review of the literature. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 7:2402-2412
25. Nicholls SC, Gardner JB, Meissner MH, Johansen HK (1998) Rupture in small abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery* 28:884-888
26. Okusawa S, Yancey KB, van der Meer JW (1988) C5a stimulates secretion of tumor necrosis factor from human mononuclear cells in vitro. Comparison with secretion of interleukin 1b and interleukin 1a. *The Journal of Experimental Medicine* 168:443–448
27. Opal SM, DePalo VA (2000) Anti-inflammatory cytokines. *Chest Journal* 117:1162–1172
28. Paravastu SCV, Jayarajasingam R, Cottam R, Palfreyman SJ, Michaels JA, Thomas SM (2014) Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

29. Pfeiffer T, Sandmann W (2003) Infrarenales Aortenaneurysma: Diagnostik und Therapie. *Der Chirurg* 74: 482–497
30. Rossano F, Tufano R, Cipollaro De L'Ero G, Servillo G, Baroni A, Tufano MA (1992) Anesthetic agents induce human mononuclear leukocytes to release cytokines. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 14:439-450
31. Rowlands T, Homer-Vanniasinkam S (2001) Pro- and antiinflammatory cytokine release in open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *British Journal of Surgery* 88:1335-1340
32. Schulte am Esch J, Kochs, E, Bause H (2002) *Anästhesie und Intensivmedizin*, 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
33. Sharrock NE, Mineo R, Urquhart B, Salvati EA (1993) The effect of two levels of hypotension on intraoperative blood loss during total hip arthroplasty performed under lumbar epidural anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 76:580-584
34. Striebel HW (2005) *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin*, 6. Auflage. Schattauer GmbH, Stuttgart
35. Swartbol P, Truedsson L, Norgren L (2001) The inflammatory response and its consequence for the clinical outcome following aortic aneurysm repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 21:393-400
36. van der Poll T, Jansen J, Levi M, Ten Cate H, Ten Cate JW, van Deventer SJ (1994) Regulation of interleukin-10 release by tumor necrosis factor in humans and chimpanzees. *J Exp Med* 180:1985-1988
37. Van der Poll T, Lowry SF (1995) Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? *Shock* 3:1-12
38. Veit FH, Deutsch M, Mendel H (2001) Die Chirurgie der abdominellen Aorta bei Dissektionen, Aneurysmen und Ruptur. *Journal für Kardiologie* 8:34-37
39. Yao YM, Redl H, Bahrami S, Schlag G (1998) The inflammatory basis of trauma/shock-associated multiple organ failure. *Inflammation Research* 47:201–210
40. Ziegenfuß T, Wanner GA, Grass C, Bauer I, Schüder 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 Medicine* 25:279-287



## 7 Publikation und Danksagung

### 7.1 Publikation

Quellenangabe der Publikation.

### 7.2 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk, Herrn Dr. med. Alexander Raddatz, Herrn Dr. med. Malte Weinrich und Herrn Prof. Dr. med. Martin Schilling für Überlassung und Betreuung der Arbeit, dem Team des Labors der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes, insbesondere Frau Beate Wolf, für die Unterstützung während des Zeitraums der Datenerhebung, sowie Frau Prof. Christel Weiß für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

Mein besonderer Dank gilt meiner Großmutter, meinen Eltern, meinen Geschwistern, meiner Ehefrau und meinen Kindern, die mich auf dem Weg durch Schulzeit, Studium, Assistenzarztzeit, Niederlassung und Promotion begleitet und unterstützt haben.

## 8 Lebenslauf





## 9 Anhang

Tabelle 15: Zytokinkonzentrationen, Mittelwerte, Standardabweichung, Angaben in pg/ml

| Zytokin            | PDK | V <sub>1</sub>     | V <sub>2</sub> | V <sub>3</sub> | V <sub>4</sub>     | V <sub>5</sub>   | V <sub>6</sub>     | V <sub>7</sub>     | V <sub>8</sub>     | V <sub>9</sub>     |
|--------------------|-----|--------------------|----------------|----------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| IL-6 stimuliert    | 0   | 22381 ±<br>9281    |                |                | 10077 ±<br>7989    |                  | 7903 ±<br>4516     |                    |                    | 13107 ±<br>9529    |
|                    | 1   | 17854 ±<br>6102    |                |                | 12241 ±<br>5120    |                  | 11244 ±<br>7228    |                    |                    | 18313 ±<br>9892    |
| IL-6 unstimuliert  | 0   | 1079 ±<br>1268     |                |                | 740 ±<br>1068      |                  | 167 ±<br>211       |                    |                    | 681 ±<br>356       |
|                    | 1   | 370 ±<br>989       |                |                | 107 ±<br>262       |                  | 423 ±<br>897       |                    |                    | 354 ±<br>312       |
| IL-6 venös         | 0   | 1,79 ±<br>2,37     | 1,29 ±<br>2,15 | 9,4 ±<br>11,93 | 58,22 ±<br>57,8    | 97,23 ±<br>94,56 | 258,58 ±<br>176,65 | 236,54 ±<br>122,87 | 344,14 ±<br>231,25 | 97,71 ±<br>146,56  |
|                    | 1   | 3,12 ±<br>4,27     | 2,62 ±<br>3,45 | 6,3 ±<br>4,56  | 39,29 ±<br>28,91   | 87,04 ±<br>71,12 | 221,61 ±<br>205,2  | 180,46 ±<br>80,13  | 194,13 ±<br>96,28  | 38,74 ±<br>41,71   |
| IL-10 stimuliert   | 0   | 331,2 ±<br>117,98  |                |                | 260,08 ±<br>177,58 |                  | 176,52 ±<br>110,42 |                    |                    | 197,14 ±<br>121,5  |
|                    | 1   | 345,47 ±<br>173,54 |                |                | 317,1 ±<br>158,07  |                  | 270,54 ±<br>129,45 |                    |                    | 416,26 ±<br>106,01 |
| IL-10 unstimuliert | 0   | 44,2 ±<br>86,22    |                |                | 14,3 ±<br>16,63    |                  | 10,4 ±<br>11,53    |                    |                    | 12,97 ±<br>11,63   |
|                    | 1   | 51,04 ±<br>129,73  |                |                | 6,84 ±<br>7,1      |                  | 14,54 ±<br>21,21   |                    |                    | 29,29 ±<br>85,03   |
| IL-10 venös        | 0   | 3,34<br>±2,46      | 3,06 ±<br>1,69 | 5,79 ±<br>3,17 | 10,35 ±<br>6,07    | 13,9 ±<br>8,21   | 56,17 ±<br>99,37   | 35,69 ±<br>20,71   | 38,9 ±<br>29,13    | 23,72<br>±27,33    |
|                    | 1   | 4,63 ±<br>2,77     | 6,09 ±<br>4,26 | 9,24 ±<br>6,3  | 19,1 ±<br>24,57    | 21,29 ±<br>17,45 | 38,04 ±<br>31,99   | 31,64 ±<br>22,09   | 24,72 ±<br>15,63   | 12,19 ±<br>11,81   |
| TNF-α stimuliert   | 0   | 1896,3 ±<br>1034   |                |                | 492,44 ±<br>507,7  |                  | 334,87 ±<br>260,19 |                    |                    | 539,31 ±<br>289,82 |
|                    | 1   | 1762,6 ±<br>592,3  |                |                | 752,46 ±<br>361,66 |                  | 1348,2 ±<br>2380,6 |                    |                    | 1113,9 ±<br>546,16 |
| TNF-α unstimuliert | 0   | 56,48 ±<br>112,33  |                |                | 31,22 ±<br>56,5    |                  | 29,04 ±<br>38,93   |                    |                    | 31,77 ±<br>32,86   |
|                    | 1   | 170,35 ±<br>393,6  |                |                | 2,18 ±<br>5,05     |                  | 7,3 ±<br>9,99      |                    |                    | 18,49 ±<br>45,72   |
| TNF-α venös        | 0   | 0 ± 0              | 0 ± 0          | 0 ± 0          | 0 ± 0              | 0 ± 0            | 0 ± 0              | 0 ± 0              | 0 ± 0              | 0 ± 0              |
|                    | 1   | 0 ± 0              | 0 ± 0          | 0 ± 0          | 0,7 ±<br>2,21      | 0 ± 0            | 0 ± 0              | 0 ± 0              | 0 ± 0              | 0 ± 0              |