

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universität zu Lübeck
Direktor
Prof. Dr. med. P. Schmucker

**Cytokinsekretion im perioperativen Verlauf von aorto-
coronaren Venen-Bypass-Operationen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

Vorgelegt von
Thirza-Maria von Borstel
aus Flensburg

Lübeck 2003

1.Berichterstatterin:

Frau PD Dr.med. Dipl.Psych. Angela Roth-Isigkeit

2.Berichterstatter / Berichterstatterin:

Herr PD Dr.rer.nat. Ernst Brandt

Tag der mündlichen Prüfung:

26.08.2003

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 26.08.2003

Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	VII

1	Einleitung	1
1.1	Systemische Entzündungsreaktion bei ACVB-Operationen.....	1
1.1.1	Zelluläre und humorale Immunantwort bei ACVB-Operationen	1
1.1.2	Bedeutung von Cytokinen	2
1.1.2.1	Tumor-Nekrose-Faktor- α	3
1.1.2.2	Interleukin-1 β	4
1.1.2.3	Interleukin-6	4
1.1.2.4	Interleukin-10	5
1.1.2.5	s-Interleukin-2R	6
1.1.3	Perioperativer Verlauf der Cytokinkonzentrationen bei ACVB- Operationen	6
1.1.4	Auswirkung der perioperativen Hämodilution auf die Messungen der Cytokinkonzentrationen bei ACVB-Operationen.....	7
1.2	Die Immunantwort im Alterungsprozess	7
1.2.1	Veränderung der zellulären Immunität im Alterungsprozess	8
1.2.2	Veränderung der Cytokinausschüttung im Alterungsprozess.....	9
1.3	Wirkungen der Cytokine auf das physiologische System	9
1.4	Veränderung der Immunantwort bei ACVB-Operation im Alter ..	10
1.4.1	Veränderung der zellulären Immunantwort bei ACVB-Operationen im Alter	10
1.4.2	Veränderung der Cytokinkonzentrationen und -relation bei ACVB- Operationen im Alter	11

1.5	Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung	12
2	Material und Methoden	14
2.1	Studiendesign	14
2.1.1	Patienten	14
2.1.1.1	Einschlusskriterien	14
2.1.1.2	Ausschlusskriterien	15
2.1.1.3	Gruppeneinteilung	15
2.1.1.3.1	Gesamtstichprobe	15
2.1.1.3.2	Altersgruppeneinteilung	16
2.2	Anästhesie	17
2.2.1	Extrakorporale Zirkulation	17
2.2.2	Anästhesieverfahren und Merkmale des operativen Eingriffs	18
2.3	Blutentnahmen	20
2.3.1	Abnahmezeitpunkte	20
2.3.2	Art der Blutentnahmen	21
2.3.3	Abnahmeparameter	21
2.4	Labormethodik	22
2.4.1	Aufarbeitung des Blutes	22
2.4.2	Analysemethoden	22
2.4.2.1	Tumor-Nekrose-Faktor- α	23
2.4.2.2	Interleukin-1 β	23
2.4.2.3	Interleukin-6	23
2.4.2.4	Interleukin-10	24
2.4.2.5	sInterleukin-2R	24

2.5	Korrektur des Hämodilutionseffektes	24
2.6	Statistik	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Perioperativer Verlauf des Hämatokrits	26
3.2	Verlauf der perioperativen korrigierten und unkorrigierten Cytokinkonzentrationen in der Gesamtstichprobe	27
3.2.1	Tumor-Nekrose-Faktor- α	27
3.2.2	Interleukin-1 β	28
3.2.3	Interleukin-6	30
3.2.4	Interleukin-10	31
3.2.5	sInterleukin-2R	32
3.2.6	Zusammenfassung	34
3.3	Vergleich der perioperativen Cytokinkonzentrationen älterer versus jüngerer Patienten	35
3.3.1	Tumor-Nekrose-Faktor- α	35
3.3.2	Interleukin-1 β	36
3.3.3	Interleukin-6	37
3.3.4	Interleukin-10	38
3.3.5	sInterleukin-2R	39
3.3.6	Zusammenfassung	40
4	Diskussion	41
4.1	Perioperative Auswirkungen der Hämodilution	41

4.2	Verlauf der perioperativen Cytokinkonzentrationen in der Gesamtstichprobe	43
4.2.1	Tumor-Nekrose-Faktor- α	43
4.2.2	Interleukin-1 β	45
4.2.3	Interleukin-6	47
4.2.4	Interleukin-10	49
4.2.5	sInterleukin-2R	50
4.3	Einflussfaktoren auf die perioperative Cytokinsekretion und die Erhebung der Cytokinkonzentrationen bei Patienten mit ACVB-Operationen	51
4.3.1	Anästhesie	51
4.3.2	Extrakorporale Zirkulation	55
4.3.2.1	Temperatur, Cardiac-Index, Flow	55
4.3.3	Dauer der Operation, des CPB und der Aortenabklemmzeit sowie Schweregrad der Operation	56
4.3.4	Blutentnahmeort.....	58
4.3.5	Labormethodik.....	59
4.4	Vergleich der perioperativen Cytokinausschüttung zwischen älteren und jüngeren Patienten bei ACVB-Operationen	60
4.4.1	Tumor-Nekrose-Faktor- α	61
4.4.2	Interleukin-1 β	63
4.4.3	Interleukin-6	64
4.4.4	Interleukin-10	66
4.4.5	sInterleukin-2R	67
4.5	Einflussfaktoren auf den Vergleich der Cytokinausschüttung älterer versus jüngerer Patienten bei ACVB Operationen	69
4.5.1	Stichprobengröße	69
4.5.2	Altersspreizung.....	69

4.5.3	Komorbidität.....	70
4.5.4	Auswahlkriterien immunogerontologischer Untersuchungen	72
4.5.5	Veränderung der Cytokinausschüttung bei Koronarsklerose.....	73
4.6	Schlussfolgerungen.....	75
5	Zusammenfassung	78
6	Literaturverzeichnis	79
7	Danksagung	96
8	Publikationen	97
9	Lebenslauf	99
10	Anhang	101

II Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
ACVB	Aorto-coronarer Venen-Bypass
AZ	Allgemeinzustand
°C	Grad Celsius
CPB	Cardiopulmonaler Bypass
CPPV	Continuous positive pressure ventilation
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EZ	Ernährungszustand
FIO ₂	inspiratorischer Sauerstoffanteil
Hk	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen Maschine
HPA	Hypophysen-Hypothalamus-adrenokortikal
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IMA	Internal mammarian artery (Arteria mammaria interna)
kDa	Kilodalton
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LPS	Lipopolysaccharide
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MPS	Methylprednisolon
MW	Mittelwert
N	Bezugsstichprobe
NK	Natural Killer (Zellen)
NYHA	New York Heart Association
p.o.	per os

pg	Picogramm
PHA	Phytohämagglutinin
PMA	Phorbol-12-Myristat-13-Acetat-stimulierter
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SP	Senieur Protokoll
STH	Somatotropes Hormon
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
Vol%	Volumenprozent
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

1.1 Systemische Entzündungsreaktion bei ACVB-Operationen

Operative Eingriffe, insbesondere die aorto-coronare Venen-Bypass (ACVB)-Operation mit cardiopulmonalem Bypass (CPB), induzieren bei Patienten eine systemische Entzündungsreaktion (Herskowitz und Mangano, 1996). Diese ist gekennzeichnet durch die Aktivierung der Komplement-, Koagulation-, Fibrinolyse- und Kallikreinkaskade, die Aktivierung von Neutrophilen mit Degranulation und Protease-Enzymfreisetzung, Produktion freier Sauerstoffradikale, Endotoxianstieg und Triggerung der Cytokinausschüttung (Hammerschmidt et al., 1981; Kirklin et al., 1983; Hattler und Finkel, 1991; Butler et al., 1993a). Bei ACVB-Operationen wirken primär drei Faktoren entzündungsinduzierend (Hall et al., 1997): 1. der Blutkontakt mit körperfremdem Material, 2. die Ischämie und nachfolgende Gewebealteration bei Reperfusionssyndrom und 3. die Endotoxämie (Kirklin et al., 1983; Rocke et al., 1987; Sawa et al., 1996). Die Folgen einer systemischen Entzündungsreaktion können Multiorganversagen, Infektionen und Sepsis sein.

Die postoperative Morbiditäts- bzw. Komplikationsrate bei ACVB-Operationen mit CPB liegt bei 1-2% der Fälle. Die Mortalitätsrate beträgt jedoch 50-70% (Hall et al., 1997). Bei älteren Patienten liegt die postoperative Morbiditätsrate nach einer Untersuchung von Bull et al. (1996) höher als bei jüngeren Patienten. Auch die Mortalitätsrate ist nach einer Untersuchung von Ramanathan et al. (1990) bei älteren Patienten (50-59 Jahre) höher als die jüngerer Patienten (20-39 Jahre). Daraus ergibt sich bei älteren Patienten ein deutlich erhöhtes, in seiner Genese zu klärendes, postoperatives Operationsrisiko.

1.1.1 Zelluläre und humorale Immunantwort bei ACVB-Operationen

ACVB-Operationen mit CPB wirken auf die zelluläre und humorale Immunität supprimierend, folglich ergibt sich ein erhöhtes Risiko gegenüber viralen, fungalen und manchen bakteriellen Infektionen (Hisatomi et al., 1989; Nguyen et al., 1992).

Der beobachtete suppressive Effekt auf die zelluläre und humorale Aktivität bei ACVB-Operationen mit CPB wird intraoperativ mit einer Leukozytopenie mit verringerter absoluter Leukozytenzahl (Kvarstein et al., 1974; Hammerschmidt et al., 1981) und nachfolgender postoperativer Leukozytose und Lymphopenie assoziiert (Ryhanen et al., 1979; Pearl et al., 1989; Rinder et al., 1997). Die postoperative Lymphozytenaktivität wird unterschiedlich beschrieben, in früheren Studien bei Salo (1978) und Eskola et al. (1984) war sie erniedrigt, in einer jüngeren Untersuchung von Rinder et al. (1997) dagegen erhöht. Eine postoperative Suppression der T-Zell-Aktivität sowie eine 60prozentige Reduktion der zirkulierenden T-Zellen bei Patienten unter ACVB-Operationen mit CPB wurden von Roth et al. (1981) beschrieben. Die absoluten T-Helfer- und T-Suppressor-Zahlen sind von der T-Zell-Suppression besonders beeinträchtigt. Der prozentuale Anteil der T-Zellen ist nicht verändert (Tønnesen et al., 1987; Rinder et al., 1997), der Anteil der B-Zellen steigt hingegen postoperativ an (Tønnesen et al., 1987). Die Funktion der B-Zellen bleibt bei ACVB-Operationen mit CPB jedoch unbeeinflusst (Roth et al., 1981; Tønnesen et al., 1987).

Die NK (Natural Killer)-Zellen weisen postoperativ eine reduzierte Aktivität auf (Tønnesen et al., 1987; Ryhanen et al., 1984), gleichzeitig wurden prozentual steigende NK-Zellzahlen ermittelt (Rinder et al., 1997).

Die Immunglobuline (Ig) IgG, IgA und IgM sind bereits intraoperativ und im weiteren postoperativen Verlauf erniedrigt (Hairston et al., 1969), wobei die Aktivität von IgG unverändert bleibt (van Velzen-Blad et al., 1985).

1.1.2 Bedeutung von Cytokinen

Cytokine wurden von Molloy et al. (1993) sowie Evans und Whicher (1993) folgendermaßen charakterisiert: Cytokine sind sezernierte Proteine mit einem geringen Molekulargewicht von < 80 kDa. Die meisten Cytokine sind Pyrogene. Sie sind in Immun- und Entzündungsgeschehen involviert, indem sie die Amplitude und den zeitlichen Verlauf des Geschehens regulieren. Es wird u.a. zwischen entzündungsinduzierenden (proinflammatorischen) und entzündungshemmenden (antiinflammatorischen) Cytokinen

unterschieden. Zu den proinflammatorischen Cytokinen zählen Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α , Interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-2 und IL-8. Als antiinflammatorische Cytokine gelten IL-10 und IL-4. Die Cytokinausschüttung ist eine flüchtige und sich selbst limitierende Reaktion. Cytokine zeigen bereits bei picomolaren Konzentrationen ihre Wirkung. Durch Rezeptor-Liganden-Bindung an einem spezifischen Rezeptor an der Oberfläche ihrer Zielzelle induzieren Cytokine, zusammen mit Hormonen, parakrine, autokrine oder endokrine Reaktionen. Bei Aktivierung des Rezeptors kommt es sofort zu einer Änderung der RNA der jeweiligen Zielzelle und nachfolgend zur Proteinsynthese und zu einem veränderten Zellverhalten. Cytokine, speziell entzündungsinduzierende Cytokine, haben eine sehr kurze Halbwertszeit von 0 - 20 Minuten, wodurch eine zügige Anpassung ihres Wirkspektrum gewährleistet ist. Cytokine sind pleiotrop und wirken daher auf viele verschiedene Zelltypen. Die Synthese und Aktivität der Cytokine werden zum Teil durch Cytokine selbst gelenkt. Cytokine induzieren in derselben Zielzelle häufig unterschiedliche Reaktionen, so wirken sie auf ihre Zielzellen z.B. auch als Wachstumsfaktoren. Die Zellantwort auf ein Cytokin ist unter anderem abhängig von dessen lokaler Konzentration und von der Anwesenheit anderer Polypeptidhormone, die synergistische oder antagonistische Reaktionen der Zielzelle hervorrufen.

1.1.2.1 Tumor-Nekrose-Faktor- α

TNF- α ist einer der wichtigsten Mediatoren der Entzündungsreaktion und wird im perioperativen Verlauf als eines der ersten Cytokine ausgeschüttet (Giroir, 1993). Verschiedene Zellen wie Monozyten, Peritoneal- und alveolare Makrophagen, Kupferzellen, Mastzellen, Endothelzellen und Lymphozyten können, durch verschiedene Reize induziert, TNF- α produzieren. Physiologische Effekte von TNF- α sind Hypotension, Fieber und die erhöhte Produktion von Akute-Phase-Proteinen (Blick et al., 1987). TNF- α kann sowohl allein als auch zusammen mit IL-1 β einen Schock auslösen und gilt als bedeutsamer Faktor für die Mortalität bei Sepsis durch gramnegative Erreger (Beutler et al., 1985; Beutler und Cerami, 1986; Hack et al., 1989). Zusammen mit anderen Stimulatoren kann TNF- α auch die Produktion weiterer Cytokine wie z.B. IL-1 β , IL-6 und

IL-2 induzieren (Owen-Schaub et al., 1988; Mizel, 1989). Erhöhte TNF- α -Werte wurden u.a. auch bei Autoimmunerkrankungen beobachtet (Pujol-Borrel et al., 1987; Beutler und Cerami, 1988).

1.1.2.2 Interleukin-1 β

Das proinflammatorische IL-1 β hat im Vergleich zu TNF- α eine höhere Potenz im Rahmen der Entzündungsreaktion und Immunabwehr (Molloy et al., 1993). Viele gemeinsame Reaktionen von IL-1 β und TNF- α werden bei gleichzeitiger Ausschüttung verstärkt. Stärkste Induktoren der Ausschüttung von IL-1 β und TNF- α sind Lipopolysaccharide (LPS), die als Endotoxin wirken (Dinarello, 1991). Die Cytokine IL-1 β , TNF- α und IL-6 können als endogene Pyrogene alle drei Ebenen die HPA-Achse aktivieren. Gemeinsame Reaktionen von IL-1 β und TNF- α können außerdem Fieber, Hypotension und körperliches Schwächegefühl sein, wobei Konzentrationen erreicht werden, die auch zur Aktivierung der HPA-Achse führen. IL-1 β und TNF- α sind in der Lage, T- und B-Zellen zu stimulieren. Über die Induktion der IL-2-Produktion ist IL-1 β indirekt an der Funktion der zellvermittelten Immunantwort mitbeteiligt. IL-1 β und TNF- α sind zudem verantwortlich für die antigene Aktivität, die Induktion der IL-6-, IL-8- und Prostaglandin-Ausschüttung durch Monozyten, sowie für die Stimulation der Endothelzellen zur Prostaglandin- und IL-6-Produktion und zur Ausschüttung koagulationsinduzierender Faktoren (Fujiwara und Grimm, 1992; Esmon, 1994; Mastorakos et al., 1994). IL-1 allein ist in der Lage, die Myelopoese direkt zu stimulieren und als endogenes Pyrogen im Hypothalamus anterior die Prostaglandin-Synthese zu steigern (Molloy et al., 1993).

1.1.2.3 Interleukin-6

Das proinflammatorische Cytokin IL-6 ist ein weiterer bedeutsamer Mediator der Akute-Phase-Reaktion. Die IL-6-Produktion wird durch IL-1 β und TNF- α induziert, wobei sich IL-1 β hierbei 30 mal potenter zeigt (Sheeran und Hall, 1997). IL-6 wird bei einer

inflammatorischen Reaktion zusammen mit TNF- α und IL-1 β in einer kaskadenartigen Reaktion von Monozyten und Makrophagen gebildet und in der Reihenfolge TNF- α \rightarrow IL-1 β \rightarrow IL-6 ausgeschüttet. IL-6 selbst induziert die Bildung und Ausschüttung von IL-2 und veranlasst die Präsentation von IL-2R (Mastorakos et al., 1994). Eine Vielzahl verschiedener lymphoider und nicht-lymphoider Zellen produziert IL-6 (Wong und Clark, 1988). Außer seiner maßgeblichen Rolle bei der Entfaltung und Unterhaltung der Entzündungsreaktion, wobei es in der Leber die Bildung von Akute-Phase-Proteinen induziert, ist IL-6 an der B-Zell-Differenzierung und die T-Zell-Aktivierung beteiligt. Des weiteren hat IL-6 entscheidenden Einfluss auf die Hämatopoese (Heinrich et al., 1990), bei Überproduktion oder bei chronisch erhöhter Ausschüttung kann IL-6 aufgrund seines Wirkspektrums Autoimmunerkrankungen und Karzinome des hämatopoetischen Systems induzieren (Snick, 1990; Hirano et al., 1990).

1.1.2.3 Interleukin-10

IL-10 gehört zu den antiinflammatorischen Interleukinen (Marchant et al., 1994a; Marchant et al., 1994b; De Vries, 1995; Katsikis et al., 1994). Es wird zusammen mit den antiinflammatorischen Interleukinen IL-4 und IL-5 von T-Helfer2-Zellen, Makrophagen, Monozyten, Kreatinozyten, verschiedenen Karzinomzellen und B-Lymphozyten produziert (Fiorentino et al., 1989; De Vries, 1995). Seinen immunsuppressiven Effekt erhält es durch Inhibition der Aktivität Antigen-präsentierender Zellen (Buelens et al., 1995; De Waal et al., 1991). IL-10 supprimiert des weiteren die Aktivierung der Makrophagen, inhibiert deren Sekretion von proinflammatorischen Cytokinen und deren Funktion bei der Stimulation von T-Zellen und NK-Zellfunktionen. Andererseits stimuliert IL-10 die B-Zellproliferation und -differenzierung sowie die Immunglobulinsynthese (Howard et al., 1992).

1.1.2.5 sInterleukin-2R

sIL-2R ist die α -Untereinheit des IL-2 Rezeptors, der insgesamt aus einer α -, β - und γ -Untereinheit besteht. Bei Rezeptor-Liganden-Bindung kommt es durch proteolytische Spaltung zur Abwanderung der α -Untereinheit des Rezeptors und zum Eintritt in den Blutkreislauf. Die sIL-2R-Plasmakonzentration spiegelt die Aktivität der T-Zellen wider, da nur aktivierte T-Zellen einen Rezeptor ausbilden (Rubin et al., 1986). Die IL-2R-Produktion wird u.a. durch IL-6 und IL-1 induziert (Hirano et al., 1990).

1.1.3 Perioperativer Verlauf der Cytokinkonzentrationen bei ACVB-Operationen

Die proinflammatorischen Cytokine TNF- α , IL-1 β und IL-6 gehören zu den Hauptmediatoren der Akute-Phase-Reaktion (Shimada et al., 1993; Hattler et al., 1995). Bei ACVB-Eingriffen mit CPB kommt es im Rahmen der systemischen inflammatorischen Reaktion zur Erhöhung von TNF- α , IL-1 β und IL-6 (Lahat et al., 1992; Baxevanis et al., 1994; Naldini et al., 1999) und im Gegenzug postoperativ zu einer Erhöhung des antiinflammatorischen Interleukins IL-10 (McBride et al., 1995; Sablotzki et al., 1997; Naldini et al., 1999; Hiesmayr et al., 1999) und zum Anstieg von sIL-2R, der α -Untereinheit des IL-2-Rezeptors (Kato et al., 1997; Kato et al., 2000). Die postoperativ sinkende IL-2-Produktion in Kombination mit einer steigenden IL-10-Ausschüttung bewirkt eine sinkende Proliferation der mononuklearen Zellen (Naldini et al., 1999).

Auf die einzelnen Cytokine und ihre Wirkungen wird in der Diskussion unter 4.2 eingehender eingegangen.

Die Aussagen zur perioperativen Cytokinausschüttung bei Patienten unter ACVB-Operationen mit CPB differieren in der Literatur sehr (4.2). Ursache von unterschiedlichen Untersuchungsergebnissen der perioperativen Cytokinsekretion bei ACVB-Operationen mit CPB kann unter anderem das interindividuell variable Ausmaß der Hämodilution während des CPB sein. Die Auswirkung der Hämodilution auf die Messergebnisse der Cytokine fand bisher wenig Beachtung.

1.1.4 Auswirkung der perioperativen Hämodilution auf die Messungen der Cytokinkonzentrationen bei ACVB-Operationen

Bei ACVB-Operationen mit CPB kommt es bei den Patienten intra- und postoperativ zu großen Veränderungen des Flüssigkeitshaushaltes (Herskowitz und Mangano, 1996). Diese Veränderungen resultieren aus dem während des CPB standardgemäßen Einsatz von Priming-Lösungen, die zu einer Verdünnung des Blutes und damit zur Hämodilution führen (Liam et al., 1998). Ziel der Hämodilution ist es, mittels Infusion von Plasmaersatzstoffen durch Erhöhung des Plasmavolumens eine Senkung der Blutviskosität herbeizuführen. Der Hämatokrit (Hk) der Patienten sinkt durch diese Verdünnung des Blutes in individuell variablem Ausmaß um 20 - 25 % (Taylor et al., 1976). Wie sich die Hämodilution auf die Messergebnisse der Konzentrationen von Cytokinen bei Patienten unter ACVB-Operation mit CPB auswirkt, ist bisher unzureichend untersucht worden.

1.2 Die Immunantwort im Alterungsprozess

Im Laufe des Alterungsprozesses ist das Immunsystem verschiedenen Veränderungen in der humoralen und zellulären Immunität (Saltzman und Peterson, 1987), wie auch Veränderungen in der Cytokinreaktion (Hobbs und Ernst, 1997), unterworfen. Dabei steht die Frage offen, ob dies Folge oder Ursache des Alterungsprozesses ist. Einhergehend mit den im Alter beschriebenen Veränderungen des Immunsystems kommt es bei älteren Menschen zu einer Dysbalance des Immunsystems und zu einem erhöhten Infektionsrisiko z.B. gegenüber Erregern der Pneumonie, Endokarditis, Meningitis, sowie Harnwegs- und gastrointestinalen Infektionen (Crossley und Pederson, 1996).

Im Zustand der Homöostase, des dynamischen Gleichgewichts des inneren Milieus, besteht eine Cytokinbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Cytokinen (Miller et al., 1993). Eine Cytokindysbalance kann z.B. Folge von Traumata sein, aber auch Ursache von Erkrankungen. So werden die im Alter an Inzidenz zunehmenden Erkrankungen der Arteriosklerose, Osteoporose und Demenz mit Verschiebungen verschiedener

Cytokinkonzentrationen in Zusammenhang gebracht (Hansson et al., 1989; Kishimoto, 1989; Bauer et al., 1991; Ershler et al., 1993b; Riancho et al., 1994).

1.2.1 Veränderung der zellulären Immunität im Alterungsprozess

Eine Schwächung der Immunfunktion im Verlauf des Alterungsprozesses wurde von Hirokawa (1992) und Paganelli et al. (1994) beschrieben. So nimmt die Aktivität der humoralen Immunität im Verlauf des Alterungsprozesses zu, während die zelluläre Immunität zunehmend supprimiert scheint (Hallgren et al., 1973; Thoman und Weigle, 1989; Song et al., 1993; Paganelli et al., 1994). Die absolute Lymphozytenzellzahl sinkt im Alter, die prozentualen Anteile der Lymphozyten-Subklassen verändern sich jedoch nicht (Lehtonen et al., 1990; Sansoni et al., 1993; Rinder et al., 1997). Die humorale Achse der Immunität wird unterschiedlich beeinflusst. Neben reduzierten B-Zellzahlen werden gleichzeitig erhöhte IgG- und IgA-Konzentrationen ermittelt. IgM bleibt unbeeinflusst. Die Neubildung von Antikörpern in Reaktion auf neue Antigene ist jedoch verringert (Miller, 1996). Eine Erklärung bieten die Veränderungen der zellulären Achse der Immunität im Alterungsprozess. Die T-Zell-Proliferation auf spezifische und unspezifische Stimuli nimmt ab (Rabinowich et al., 1985; Song et al., 1993), hiervon sind auch die T-Helfer-Zellen betroffen, die die Proliferation von antikörperbildenden B-Zellen steigern (Callard und Basten, 1978; Miller, 1996; Yang et al., 1996). Die reduzierte IL-2-Produktion und sIL-2R-Expression der T-Zellen im Alter scheint dabei von Relevanz zu sein (Song et al., 1993). Niedrigere NK-Zellzahlen bei älteren Patienten nach ACVB-Eingriffen haben Rinder et al. (1997) beschrieben. Auch die Aktivität der NK-Zellen und der zytotoxischen T-Zellen sinkt (Lesourd und Meaume, 1994; Miller, 1996).

Im Alter besteht demnach bei reduzierter zellulärer Immunabwehr ein höheres Infektionsrisiko (Kennes, 1993; Lesourd und Meaume, 1994).

1.2.2 Veränderung der Cytokinausschüttung im Alterungsprozess

Im Verlauf des Alterungsprozesses wurden Veränderungen pro- und antiinflammatorischer Cytokinkonzentrationen beobachtet. Es werden steigende proinflammatorische Cytokinwerte von TNF- α , IL-1 β und IL-6 beschrieben. Die IL-2-Produktion sinkt hingegen im Alter (Rabinowich et al., 1985; Wei et al., 1992; Fagiolo et al., 1993; Molteni et al., 1994). Nach unterschiedlicher Immunstimulation ist die Produktion auch der antiinflammatorischen Interleukine IL-10 und IL-4 durch Leukozyten alter Probanden erhöht (Sindermann et al.; 1993 und Cakman et al.; 1996). Bei älteren Versuchspersonen ist nach Stimulation die sIL-2R-Expression reduziert (Sindermann et al., 1993; Song et al., 1993).

1.3 Wirkungen der Cytokine auf das physiologische System

TNF- α und IL-1 β wirken in erhöhten Serumkonzentrationen destabilisierend auf verschiedene physiologische Systeme (Tracey et al., 1986; Okusawa et al., 1988). Im Tierversuch führt die Applikation supraphysiologischer Mengen von TNF- α und IL-1 β zu schockähnlicher Symptomatik mit Hypotension und Zentralisation, Leukopenie und Thrombozytopenie. Die alleinige Gabe von TNF- α in diesen Mengen führt zum Tod durch Ateminsuffizienz bei Schocksymptomatik mit Multiorganversagen. Wenn TNF- α und IL-1 β gemeinsam injiziert werden, reichen Dosierungen, die einzeln verabreicht ohne pathologische Folgen bleiben würden, um einen schockähnlichen Zustand und nachfolgendes Multiorganversagen herbeizuführen (Tracey et al., 1986; Okusawa et al., 1988).

Am isolierten Musculus Papillaris einer Ratte führte die Applikation der proinflammatorischen Cytokine TNF- α , IL-6 und IL-2 zu einem negativ inotropen Effekt (Finkel et al., 1992). Rekombinantes IL-1 β aktiviert bei Ratten den viszeralen Sympathikus der Glandula suprarenalis, der Milz und des renalen Systems (Nijima et al., 1991).

Eine verminderte Ventrikelkontraktilität sowie eine vermehrte postoperative myocardiale Ischämie bei Patienten mit ACVB-Eingriffen werden mit erhöhten Konzentrationen der proinflammatorischen Cytokine IL-6 und IL-8 assoziiert (Hennein et al., 1994).

Mantovani und Dejana (1989) sowie Bernard und Tedgui (1992) untersuchten die proinflammatorische und prokoagulatorische Aktivität von IL-1 und TNF- α , die aus Veränderungen der Oberflächenmolekülstruktur der Endothelzellen nach Rezeptor-Liganden-Bindung resultiert. Dabei kommt es zu einer veränderten Sekretion verschiedener Aktivatoren und Inhibitoren der Endothelzellen. Diese Zellprozesse sind u.a. auch im Rahmen der Adhäsion und Migration zu beobachten.

IL-1 β und rekombinantes IL-6 wirken nach repetitiver intravenöser Gabe aktivitätssteigernd auf die Hypophysen-Hypothalamus-adrenalen (HPA) Achse (Naito et al., 1990; Mastorakos et al., 1994). Nach Untersuchungen von Roth-Isigkeit et al. (2000) liegt die Sekretion proinflammatorischer Cytokine bei Patienten nach ACVB-Operationen zeitlich vor der maximalen Aktivierung der HPA-Achse.

1.4 Veränderung der Immunantwort bei ACVB-Operation im Alter

1.4.1 Veränderung der zellulären Immunantwort bei ACVB-Operationen im Alter

Immunsuppressive Effekte, insbesondere auf die zelluläre Immunität, werden sowohl mit ACVB-Eingriffen als auch mit dem Alterungsprozess assoziiert. Untersuchungen der zellulären Immunität im perioperativen Verlauf bei ACVB-Eingriffen, vergleichend zwischen jüngeren und älteren Patienten wurden von Rinder et al. (1997) und Hisatomi et al. (1997) durchgeführt. So wiesen Rinder et al. (1997) bei Patienten der älteren Patientengruppe (> 75 Jahre) postoperativ signifikant niedrigere Lymphozytenzellzahlen nach als in der jüngeren Patientengruppe (< 60 Jahre). Dieser Unterschied konnte für die T-Helfer- und T-Suppressor-Zellen besonders deutlich gezeigt werden. In der Untersuchung von Hisatomi et al. (1997) sank bei den Patienten postoperativ die NK-Zell-Aktivität,

wobei bei den Patienten der älteren Patientengruppe (72-81 Jahre) die NK-Zell-Aktivität länger reduziert blieb als bei den jüngeren Patienten.

1.4.2 Veränderung der Cytokinkonzentrationen und -relation bei ACVB-Operationen im Alter

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die zelluläre Immunantwort nach ACVB-Eingriffen mit CPB bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten postoperativ stärker und länger supprimiert ist (Hisatomi et al., 1997).

Auch der perioperative Verlauf von IL-2 bei ACVB-Operationen im Vergleich zwischen jüngeren (41-66 Jahre) und älteren Patienten (72-81 Jahre) wurde von Hisatomi et al. (1997) untersucht. IL-2 war in dieser Untersuchung postoperativ signifikant supprimiert. Dieser Effekt hielt bei den älteren Patienten im Gegensatz zu den jüngeren Patienten über den ersten postoperativen Tag hinaus an.

Weitere altersvergleichende Untersuchungen über den perioperativen Verlauf von Cytokinen bei ACVB-Operationen stehen in der Literatur derzeit nicht zu Verfügung.

Das Alter der Patienten, die sich einer ACVB-Operation unterziehen, steigt zunehmend an (Peterson, 1997). Gleichzeitig wird eine Erhöhung der Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei älteren Patienten mit ACVB-Operationen berichtet (Bull et al., 1996; Ramanathan et al., 1990).

Die bei ACVB-Operationen mit CPB intra- und postoperativ ansteigenden Cytokine TNF- α , IL-1 β und IL-6 sind zentral an einigen beschriebenen postoperativ auftretenden Komplikationen beteiligt.

Eine erhöhte Sekretion von TNF- α , IL-1 β und IL-6 wurde bei gesunden älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden beschrieben. Für die Cytokinausschüttung im Vergleich zwischen jüngeren und älteren Probanden geben die Ergebnisse der Untersuchung von Mysliwska et al. (1998) Hinweise darauf, dass bei gesunden Probanden die altersbedingte Veränderung z.B. der IL-6-Ausschüttung mit 36 Jahren beginnt und bis zum siebzigsten Lebensjahr fortschreitet.

Die Untersuchungen bezüglich der Unterschiede zwischen der Cytokinsekretion älterer versus jüngerer Probanden wurden bislang aber meist an gesunden Probanden vorgenommen, die nach dem Senieur Protokoll (SP), welches 1984 in einer Arbeitsgruppe der EURAGE (Concerted Action Programme on Ageing of the European Community) zur Standardisierung dieser Untersuchungen erarbeitet wurde (Ligthart et al., 1984), ausgewählt worden waren. So forderte auch Ligthart in Amsterdam: „ ... Jedoch sollten Studien mit Probanden, die die Senieur-Kriterien nicht erfüllen, nicht ausgeschlossen werden, da diese die wichtigste Gruppe darstellen, für die die klinische Relevanz der Dysregulation der Immunfunktion erforscht werden muss“ (Pawelec et al., 1995).

Nach Betrachtung der angeführten Untersuchungsergebnisse stellt sich für uns, der klinischen Relevanz folgend, die Frage, ob zwischen älteren und jüngeren Patienten, die sich ACVB-Operationen mit CPB unterziehen, auch Unterschiede im Verlauf der perioperativen Cytokinausschüttung bestehen, die einen möglichen Einflussfaktor für die höhere perioperative Morbidität und Mortalität älterer Patienten nach ACVB-Eingriffen darstellen könnten.

1.5 Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung

Das Ziel der vorliegenden Verlaufsuntersuchung war zunächst, den perioperativen Verlauf der Konzentrationen der pro- und antiinflammatorischen Cytokine TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 und sIL-2R bei Patienten mit elektiver ACVB-Operation mit CPB zu untersuchen und den Effekt der Hämodilution auf die Messergebnisse der perioperativen Cytokinkonzentrationen darzustellen.

Um die perioperativen Verläufe der Cytokine untersuchen zu können, sollten die Konzentrationen von TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 und sIL-2R an vier Messzeitpunkten, vom präoperativen Abend bis zum Abend des ersten postoperativen Tages, erhoben werden. Als Kontrollbedingung sollte in dieser Verlaufsuntersuchung die Erhebung der präoperativen Cytokinkonzentrationen am Abend des präoperativen Tages gelten. Um den Effekt der Hämodilution auf die Messergebnisse der Cytokinkonzentrationen im perioperativen Verlauf ermitteln zu können, sollten die gemessenen Konzentrationen am jeweiligen

Hämatokritwert korrigiert (Hk-relativiert) und der Vergleich zwischen korrigierten Cytokinkonzentrationen und unkorrigierten Cytokinkonzentrationen vorgenommen werden.

Weiterhin sollte der Frage nachgegangen werden, ob bei elektiven ACVB-Eingriffen mit CPB Unterschiede im Verlauf der perioperativen Cytokinausschüttung zwischen älteren und jüngeren Patienten mit einheitlichem Krankheitsbild der KHK bestehen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Durchführung der Untersuchung erhielt in allen Teilen die Zustimmung der örtlichen Ethik-Kommission. Die an der Studie beteiligten Patienten gaben durch schriftliche Einwilligungserklärung ihre Zustimmung zu dieser Untersuchung, nachdem sie über deren Inhalt und Ablauf aufgeklärt worden waren.

2.1.1 Patienten

2.1.2.1 Einschlusskriterien

Im Rahmen dieser Studie wurden 32 männliche Patienten zwischen 44 und 71 Jahren, die zu elektiven ACVB-Operationen mit CPB in der Klinik für Herzchirurgie der Medizinischen Universität zu Lübeck aufgenommen waren, untersucht. Alle Patienten waren bei dokumentierter Arteriosklerose der Koronarien an Angina Pectoris erkrankt. Aufgrund der Annahme geschlechtsspezifischer Unterschiede im endokrinen und immunologischen System (Rink und Seyfarth, 1997) nahmen wir nur männliche Patienten in unsere Studie auf. Patienten mit häufig auftretenden Begleiterkrankungen der Angina Pectoris, wie z.B. Diabetes Mellitus Typ II, Hypertonus und Myokardinfarkt (siehe 2.1.2.2) wurden mit eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme befanden sich alle Patienten in einem guten AZ und EZ.

2.1.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die bereits früher eine Operation am eröffneten Thorax und Herzen hatten, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war ein anamnestisch bekannter Myokardinfarkt, soweit dieser nicht mindestens vier Wochen zurücklag und die herzspezifischen Enzyme präoperativ wieder im Normbereich lagen.

Außerdem wurden Patienten mit anamnestisch bekannten cerebralen Erkrankungen, sowie Erkrankungen des immunologischen Systems und der HPA-Achse von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen. Des Weiteren galt die Einnahme von Hormonpräparaten, Opiatderivaten und Psychopharmaka zum Zeitpunkt der Studiendurchführung als Ausschlusskriterium. Ebenso wurden Patienten, die innerhalb von sechs Wochen vor Studienteilnahme eine Impfung erhalten hatten, nicht berücksichtigt.

2.1.2.3 Gruppeneinteilung

2.1.2.3.1 Gesamtstichprobe

Die Gesamtstichprobe zur Untersuchung des perioperativen Verlaufes der Cytokinausschüttung bei ACVB-Eingriffen mit CPB umfasste 32 männlichen Patienten im Alter zwischen 44 und 71 Jahren mit einem Alters-Mittelwert (MW) von 58,0 und einer Standardabweichung (SD) von 7,7. Die Stichprobenmerkmale sind Tabelle 2.1 zu entnehmen.

Tab. 2.1 Biometrik, Anästhesie- und Operationsdaten der Gesamtstichprobe

Gesamtstichprobe	
Anzahl der Patienten (N)	32
Geschlecht	männlich
Alter (Jahre)	58,0 ± 7,7
Anästhesiezeit (min.)	280,9 ± 42,1
Operationszeit (min.)	204,9 ± 34,9
Bypasszeit (min.)	86,1 ± 22,5
Aortenabklemmzeit (min.)	44,6 ± 14,1
Anzahl der ACVB 1 (N)	2
2 (N)	6
3 (N)	13
4 (N)	9
5 (N)	1
6 (N)	1

ACVB = Aorto-coronarer Venen-Bypass; Angabe der Werte erfolgt als MW ± SD

2.1.2.3.2 Altersgruppeneinteilung

Zur Untersuchung von Altersunterschieden im perioperativen Verlauf der Cytokinausschüttung wurden, ausgehend von den Patienten der Gesamtstichprobe, zwei Extremgruppen mit jeweils 7 Teilnehmern gebildet: Gruppe 1 waren Patienten jünger als 50 Jahre, Gruppe 2 bildeten Patienten, die älter als 65 Jahre waren. Diese Extremgruppen wurden der Untersuchung von Mysliwska et al. (1998) folgend gebildet, in der altersbedingte Veränderungen der Cytokinausschüttung, u.a. von IL-6, vom 36. Lebensjahr bis zum siebzigsten Lebensjahr ermittelt wurden. Die gebildeten Altersgruppen unterschieden sich mit einer Signifikanz von 0,002. Aufgrund des Alters der Patienten, die allgemein zur ACVB-Operation anstehen und des Versuchs, die im höheren Alter

ansteigende Komorbiditätsrate möglichst niedrig zu halten, war es uns bedingt möglich, die an gesunden Probanden untersuchten Altersgrenzen von Mysliwska et al. einzuhalten.

Begleiterkrankungen, wie Diabetes, Hypertonus und Herzinfarkt waren bei den Patienten unserer Altersgruppen wie folgt verteilt: drei Patienten der Gruppe 1 hatten einen gut eingestellten Diabetes Mellitus, drei Patienten der Gruppe 1 und fünf der Gruppe 2 waren an Hypertonus erkrankt. Ein Patient der Gruppe 1 und drei Patienten der Gruppe 2 hatten anamnestisch einen Herzinfarkt, der aber mindestens vier Wochen zurücklag.

Weitere Merkmale der Studienteilnehmer der älteren und der jüngeren Patientengruppe sind der Tabelle 2.2 zu entnehmen.

Tab. 2.2 Biometrik, Anästhesie- und Operationsdaten der Altersgruppen

	Gruppe 1 (N=7)	Gruppe 2 (N=7)	p
Alter (Jahre)	42,9 ± 2,9	68,8 ± 1,0	0,002
Anästhesiezeit (min.)	297,9 ± 73,1	280,7 ± 42,7	1,000
Operationszeit (min.)	215,2 ± 19,2	207,5 ± 32,1	0,949
Bypasszeit (min.)	86,7 ± 19,9	84,1 ± 23,6	0,654
Aortenabklemmzeit (min.)	41,8 ± 13,5	48,7 ± 11,8	0,521
Anzahl der ACVB 1 (N)	0	1	
2 (N)	1	1	
3 (N)	3	3	
4 (N)	3	2	

ACVB = Aorto-coronarer Venen-Bypass; Angabe der Werte erfolgt als MW ± SD

2.2 Anästhesie

2.2.1 Extrakorporale Zirkulation

Bei allen Patienten unserer Untersuchung wurde während des Eingriffs die extrakorporale Zirkulation mittels Membranoxygenator (Stöckert Instruments, Mutz an der Knatter, Deutschland) durchgeführt. Der Blutfluss wurde als non-pulsatiler Flow mit einem cardiac

Index von 2,4 l/m²min aufrechterhalten. Die Operation wurde in moderater systemischer Hypothermie mit Temperaturen zwischen 28 und 30°C durchgeführt. Zum Starten der Herz-Lungen-Maschine (HLM) wurde eine Priming-Lösung 1500 ml (1000 ml Ringer-Lösung, 250 ml Humanalbumin 5 % und 250 ml Mannit-Lösung) verwendet. Als kardioplegische Lösung zur Protektion des Myokards wurden 600 ml St. Thomas' Lösung eingesetzt und bei Bedarf um 200 ml jede halbe Stunde ergänzt.

2.2.2 Anästhesieverfahren und Merkmale des operativen Eingriffs

Am Abend vor der Operation und am Operationstag, kurz vor Abruf zur Operation, erhielten die Patienten als Prämedikation 1mg Flunitrazepam per os.

Die Anästhesie wurde nach Präkurrensierung mit 0,03 mg/kg KG Pancuronium, mit 0,05 mg/kg KG Midazolam, 1 µg/kg KG Sufentanil und 0,2 mg/kg KG Etomidate eingeleitet. Zur orotrachealen Intubation wurde das Relaxans Pancuronium mit 0,1 mg/kg KG als Initialdosis verabreicht und im weiteren Verlauf wurden zur Aufrechterhaltung der Relaxation stündlich 0,03 mg/kg KG gegeben. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden in Abhängigkeit der klinischen Erfordernisse 0,1µg/kg KG/h Sufentanil, 0,03 mg/kg KG/h Midazolam und 0,4-0,8 Vol % Isofluran verabreicht.

Die Beatmung (kontinuierliche Überdruckbeatmung / CPPV) erfolgte mit Sauerstoffangereicherter Luft (FiO₂ zwischen 0,33 und 1,0).

Nach dem operativen Eingriff wurden die Patienten intubiert, beatmet und wegen der intraoperativ herbeigeführten Hypothermie unter Erwärmung auf die Intensivstation verlegt.

Arterielle Hypotension (arterieller Mitteldruck < 70 mmHg) wurde nach Ausschluss eines Volumenmangels mit zusätzlichen Dopamingaben in Abhängigkeit von klinischen Erfordernissen behandelt. Hypertensive Phasen (systolischer arterieller Druck > 140 mmHg) wurden mit Zufuhr von Glycerintrinitrat in Bolusdosen oder als Dauertropfinfusion therapiert.

Alle Patienten dieser Untersuchung erhielten intra- und postoperativ (bis zum ersten postoperativen Tag) Dopamin. Die Dopamin-Gabe erfolgte erst nach der intraoperativen Blutabnahme.

Alle Patienten dieser Studie unterzogen sich einem ACVB-Eingriff unter extrakorporaler Blutzirkulation. Bei 30 Patienten erfolgte die ACVB-Operation unter Verwendung der Arteria mammaria interna (IMA), bei 2 Patienten wurde die ACVB-Operation ohne IMA, nur unter Verwendung von Beinvenen, durchgeführt.

2.3 Blutentnahmen

2.3.1 Abnahmezeitpunkte

Die Untersuchung beinhaltete vier Messzeitpunkte (siehe Tab. 2.3), die sich vom Abend des präoperativen Tages (T1), zur Ermittlung präoperativer Ausgangswerte, bis zum Abend des ersten postoperativen Tages (T4) erstreckten. Die Blutabnahme am Abend des präoperativen Tages wurde um 18.00 Uhr noch vor der Prämedikation vorgenommen. Die zweite Blutabnahme (T2) erfolgte intraoperativ, 90 Minuten nach Operationsbeginn (Schnitt), etwa 30 Minuten nach Beginn des CPB. Im weiteren perioperativen Verlauf wurde am Operationstag und am ersten postoperativen Tag jeweils um 18.00 Uhr Blut abgenommen, um eine Konstanz bei den abendlichen Abnahmen zu erhalten und die zirkadiane Rhythmik der Cytokinausschüttung zu berücksichtigen. Tabelle 2.3 gibt einen Überblick über Abnahmezeitpunkte und -orte.

Tab. 2.3 Blutentnahmen

Abnahme	Abnahmezeitpunkt		Abnahmeort
T1	präoperativer Tag	18.00 Uhr	Station 19
T2	intraoperativ	90 min. nach Schnitt	Operationssaal
T3	Operations-Tag	18.00 Uhr	Intensivstation
T4	1.postoperativer Tag	18.00 Uhr	Überwachungsraum

Die meisten Patienten verließen die Klinik am zweiten postoperativen Tag und wurden in ihre überweisenden Kliniken zurückverlegt bzw. zur Rehabilitation in andere Kliniken überwiesen. Aus diesem Grund wurde für alle Patienten einheitlich ein Messzeitraum bis zum ersten postoperativen Tag gewählt.

2.3.2 Art der Blutentnahmen

Die Blutabnahmen erfolgten zum Zeitpunkt T1 und T4 über die am präoperativen Abend eine halbe Stunde vor Blutabnahme peripher venös gelegte (Cubitalvene) Braunüle (Venflow[®], 18G). Intraoperativ (T2) wurde über den venösen Schenkel der HLM und auf der Intensivstation (T3) über den venösen Schenkel des zentralen Venenkatheters (ZVK) Blut abgenommen. Um Verfälschungen der Messergebnisse durch infundierte Medikamente und Infusionen zu vermeiden, wurden bei den Abnahmen T2 bis T4 zuvor mindestens 5 ml Blut abgezogen und verworfen. Zur Standardisierung der Blutabnahmesituation wurden die Patienten vor der präoperativen Blutabnahme (T1) gebeten, eine halbe Stunde vorher körperliche Ruhe einzuhalten.

Zur Plasmagewinnung für die Cytokinbestimmungen wurden Lithium-Heparin-bestückte Standard-Monovetten (Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) eingesetzt. Zur Hämatokritbestimmung erfolgte die Abnahme von Vollblut in EDTA-bestückten Monovetten (Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland).

2.3.3 Abnahmeparameter

Für folgende Untersuchungsparameter wurden Blutabnahmen vorgenommen:

Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α)

Interleukin-1 β (IL-1 β)

Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-10 (IL-10)

Solubler Interleukin-2Rezeptor (sIL-2R)

Hämatokrit (Hk)

2.4 Labormethodik

2.4.1 Aufarbeitung des Blutes

Die EDTA-Monovetten wurden direkt nach Abnahme in das hämatologische Labor zur Bestimmung des Hämatokrits weitergeleitet.

Für die Cytokinbestimmungen wurden die mit 9 ml Vollblut gefüllten Lithium-Heparin-bestückten Standardmonovetten etwa 10 Minuten nach Abnahme 5 Minuten bei 1500 rpm und 4 °C zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde in Kryogefäßen pipettiert, in flüssigem Stickstoff schockgefroren und anschließend bis zur Analyse bei -80°C gelagert.

2.4.2 Analysemethoden

Die Cytokinanalysen wurden im Labor des Institutes für Immunologie, Blut- und Transfusionsmedizin der Medizinischen Universität zu Lübeck vorgenommen.

Die Hämatokritbestimmung erfolgte im Labor der Hämatologie der Medizinischen Universität zu Lübeck.

Zur Analyse der Cytokinkonzentrationen wurden nur handelsübliche Assays verwendet.

Die Konzentrationen von TNF- α , IL-1 β , IL-6 und IL-2R wurden mit Immunoassays, die Konzentrationen von IL-10 mit einem ultrasensitiven ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) gemessen.

Die Konzentrationsbestimmungen der Cytokine erfolgten als relative Messungen, die Messergebnisse der Cytokine wurden in Relation zu Standards gesetzt, die den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation entsprechen.

2.4.2.1 Tumor-Nekrose-Faktor- α

Zur Analyse der Plasmaproben auf TNF- α wurden High-Sensitivity Immunoassays der Firma R&D verwendet (Quantikine HS, human TNF- α , R&D Systems Europe, Abington, United Kingdom).

Nach Angaben des Herstellers betrug die Sensitivität des Immunoassays < 180 fg/ml, der Intra-Assay-Variationskoeffizient war mit $5,6 - 6,1$ % und der Inter-Assay-Variationskoeffizient mit $7,5 - 10,4$ % angegeben.

2.4.2.2 Interleukin-1 β

Für die Bestimmung von IL-1 β im Plasma wurden ebenfalls High-Sensitivity Immunoassays der Firma R&D verwendet (Quantikine, human IL-1 β , R&D Systems Europe, Abington, United Kingdom).

Die Sensitivität dieses Immunoassays wurde in den Gebrauchsinformationen des Herstellers mit < 100 fg/ml angegeben, der Intra-Assay-Variationskoeffizient mit $8,0 - 11,8$ % und der Inter-Assay-Variationskoeffizient mit $7,1 - 11,1$ %.

2.4.2.3 Interleukin-6

Zur Messung der IL-6-Konzentrationen im Plasma wurden Immunoassays der Firma R&D eingesetzt (Quantikine, human IL-6, R&D Systems Europe, Abington, United Kingdom). Die Sensitivität betrug $0,7$ fg/ml, der Intra-Assay-Variationskoeffizient $3,2 - 8,5$ % und der Inter-Assay-Variationskoeffizient $3,5 - 8,7$ % (Angaben sind den Gebrauchsinformationen des Herstellers entnommen).

2.4.2.4 Interleukin-10

Die Bestimmung von IL-10 erfolgte mittels ELISA der Firma Laboserv (Cytoscreen ELISA, human IL-10 Ultrasensitiv ELISA, Laboserv, Gießen, Deutschland).

Die Sensitivität des ELISA wurde vom Hersteller mit < 208 fg/ml angegeben, der Intra-Assay-Variationskoeffizient mit 2,3 – 7,5 % und der Inter-Assay-Variationskoeffizient mit 3,7 – 7,6 %.

2.4.2.5 sInterleukin-2R

Die Konzentrationen von sIL-2R im Plasma der Patienten wurden wiederum mit einem Immunoassay der Firma R&D bestimmt (Quantikine, human sIL-2R, R&D Systems Europe, Abington, United Kingdom).

Die Sensitivität dieses Immunoassays betrug nach Herstellerinformation 24 fg/ml, der Intra-Assay-Variationskoeffizient 4,6 – 6,1 % und der Inter-Assay-Variationskoeffizient 6,0 – 7,2 %.

2.5 Korrektur des Hämodilutionseffektes

Die Berechnung des Hämatokrits erfolgte im hämatologischen Labor aus Erythrozytenzahl und mittlerem zellulärem Volumen.

Die Korrektur der Konzentrationen der Cytokine zu den jeweiligen Messzeitpunkten erfolgte nach der Gleichung von Taylor et al. (1976):

$$\begin{aligned} & \text{Hk-relativierte Cytokinkonzentration (pg/ml)} \\ & = \text{Cytokinkonzentration (pg/ml)} \times \text{präoperativer Hk} / \text{Hk zum Messzeitpunkt.} \end{aligned}$$

Im Anschluss erfolgte der Vergleich zwischen korrigierten und unkorrigierten Konzentrationen aller Cytokine in der gesamten Untersuchungsstichprobe.

2.6 Statistik

Für die statistische Auswertung der Cytokinanalysen zu den verschiedenen Messzeitpunkten wurde das Programm „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS) eingesetzt. Die Prüfung auf Normalverteilung der erhobenen Cytokinwerte erfolgte mit dem Kolmogorow - Smirnow Test. Danach waren die Daten nicht normalverteilt.

Der zeitliche Verlauf der Cytokinkonzentrationen über vier Messzeitpunkte wurde mittels Rangvarianzanalyse (Friedman Test) gerechnet. Als Anschlussstest wurde der Test nach Wilcoxon-Wilcox eingesetzt.

Die Gruppenvergleiche für die Untersuchung der Altersunterschiede und der Auswirkung der Hämodilution auf die erhobenen Messergebnisse erfolgten mit dem Mann-Whitney U Test. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Die deskriptiv-statistische Auswertung erfolgte unter Angabe von Mittelwert, Median, SD, Minimum, Maximum und 25er- / 75er - Perzentilen.

Die Berechnung der Effektstärke = $(MW_1 - MW_2) / SP^c$ erfolgte nach Cohen (1988). Die Ergebnisse einer durchgeführten Poweranalyse sind Tabelle 3.12 (Anhang) zu entnehmen.

3 Ergebnisse

Im Folgenden wird zunächst der perioperative Verlauf des Hämatokrits dargestellt und beschrieben. Weiterhin folgt die Darstellung und Beschreibung des perioperativen Verlaufs von TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 und sIL-2R bei den Patienten der Gesamtstichprobe sowie der Vergleich zwischen korrigierten und unkorrigierten Messergebnissen.

Anschließend werden die korrigierten Messergebnisse des perioperativen Verlaufes von TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 und sIL-2R der älteren versus jüngeren Patientengruppe vorgestellt und der Vergleich der Cytokinverläufe zwischen den beiden Gruppen vorgenommen.

3.1 Perioperativer Verlauf des Hämatokrits

Der perioperative Verlauf des Hämatokrits bei den Patienten der Gesamtstichprobe ist in Abb. 3.1 und Tab. 3.1 (Anhang) dargestellt.

Die Hämatokritwerte der untersuchten Patienten mit ACVB-Operationen und CPB fielen intraoperativ signifikant ab und blieben bezogen auf das Ausgangsniveau bis zu unserer letzten Messung, am Abend des ersten postoperativen Tages, signifikant erniedrigt.

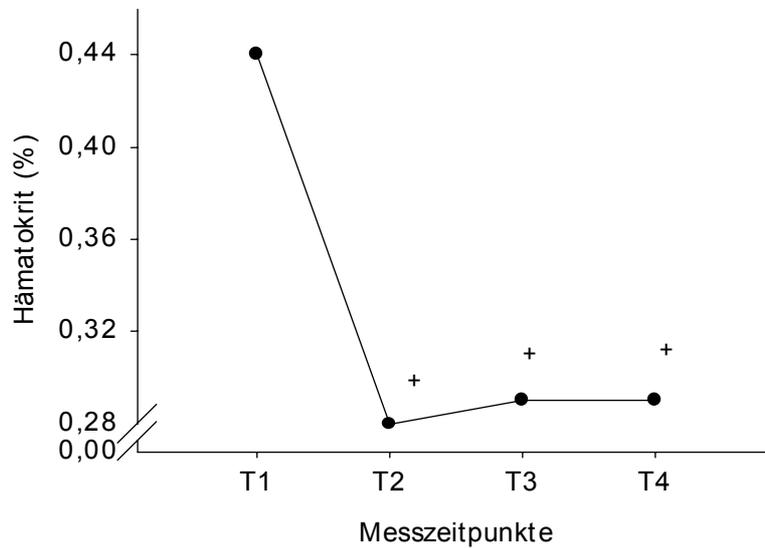


Abb. 3.1 Perioperativer Verlauf des Hämatokrits (N=32)

⁺, $p < 0,05$ zum präoperativen Ausgangswert; Median der Gesamtstichprobe

3.2 Verlauf der perioperativen korrigierten und unkorrigierten Cytokinkonzentrationen in der Gesamtstichprobe

3.2.1 Tumor-Nekrose-Faktor- α

Die korrigierten und unkorrigierten Konzentrationen von TNF- α über vier Messzeitpunkte für die Patienten der Gesamtstichprobe sind Abb. 3.2 und Tab. 3.2 (Anhang) zu entnehmen.

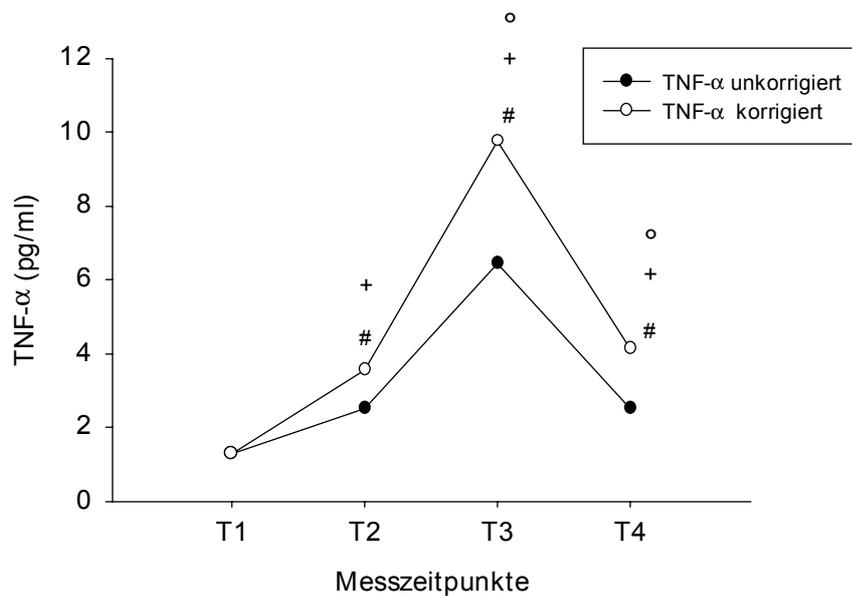


Abb. 3.2 Perioperativer Verlauf von TNF- α (N=32)

°, $p < 0,05$ zum Vorwert; +, $p < 0,05$ zum präoperativen Ausgangswert; #, $p < 0,05$ zwischen korrigierten und unkorrigierten Konzentrationen; Median der Gesamtstichprobe

TNF- α war an allen Messzeitpunkten in allen vorliegenden Proben nachweisbar.

Intraoperativ (T2) stieg TNF- α signifikant an, erreichte das perioperative Maximum zum Zeitpunkt T3, fiel zum Abend des ersten postoperativen Tag (T4) ab und wies hier in Bezug zur Ausgangsmessung (T1) signifikant erhöhte Werte auf. Die korrigierten TNF- α -Konzentrationen waren ab dem intraoperativen Messzeitpunkt (T2) bis zum ersten postoperativen Tag (T4) signifikant höher als die unkorrigierten TNF- α -Werte.

3.2.2 Interleukin-1 β

Die korrigierten und unkorrigierten Ergebnisse der IL-1 β -Messungen über vier Messzeitpunkte für die Patienten der Gesamtstichprobe sind Abb. 3.3 und Tab. 3.3 (Anhang) zu entnehmen.

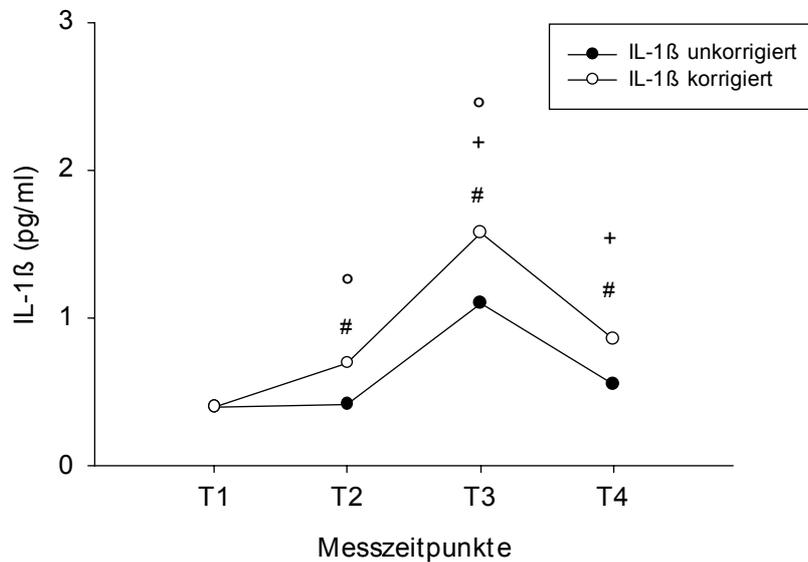


Abb. 3.3 Perioperativer Verlauf von IL-1 β (N=32)

°, $p < 0,05$ zum Vorwert; +, $p < 0,05$ zum präoperativen Ausgangswert; #, $p < 0,05$ zwischen korrigierten und unkorrigierten Konzentrationen; Median der Gesamtstichprobe.

IL-1 β war präoperativ (T1) bei 26 von 32 Patienten im Plasma nachweisbar. Intraoperativ (T2) wurde IL-1 β bei 29 von 32 Patienten, auf der Intensivstation (T3) und am ersten postoperativen Tag (T4) bei allen 32 Patienten im Plasma nachgewiesen.

IL-1 β stieg zum Zeitpunkt T2 signifikant an, erreichte das perioperative Maximum am Abend des Operationstages (T3), fiel zum Messzeitpunkt T4 ab und wies hier in Bezug zur präoperativen Ausgangsmessung (T1) weiterhin signifikant erhöhte Werte auf. Die korrigierten IL-1 β -Konzentrationen waren ab der intraoperativen Messung signifikant höher als die nicht korrigierten Konzentrationen von IL-1 β .

3.2.3 Interleukin-6

Die Ergebnisse der IL-6-Konzentrationen über vier Messzeitpunkte mit und ohne Korrektur der Messwerte für die Patienten der Gesamtstichprobe sind Abb. 3.4 und Tab. 3.4 (Anhang) zu entnehmen.

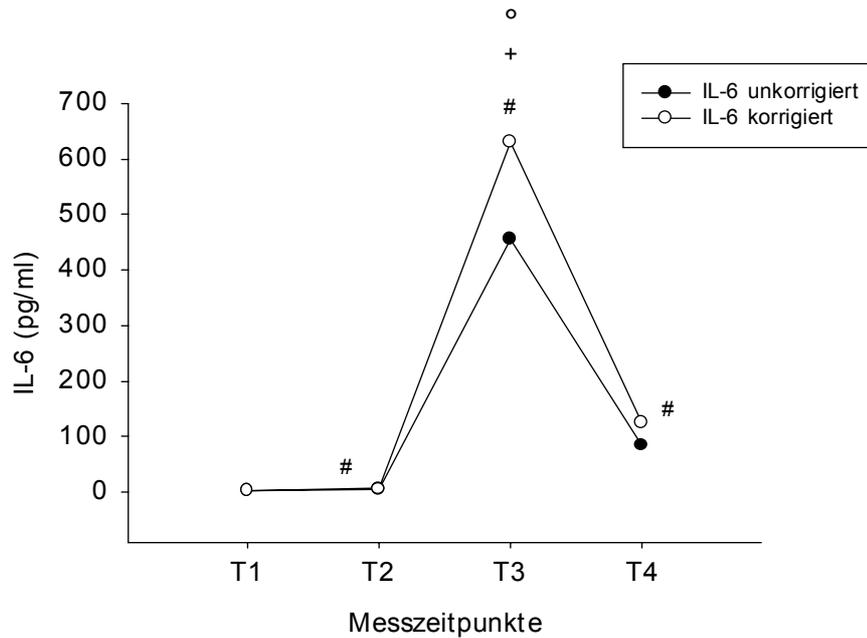


Abb. 3.4 Perioperativer Verlauf von IL-6 (N=32)

°, $p < 0,05$ zum Vorwert; +, $p < 0,05$ zum präoperativen Ausgangswert; #, $p < 0,05$ zwischen korrigierten und unkorrigierten Konzentrationen; Median der Gesamtstichprobe.

IL-6 war an allen Messzeitpunkten in allen vorliegenden Proben nachweisbar.

Zum Zeitpunkt T3 stieg IL-6 signifikant auf das perioperative Maximum an, fiel zum Abend des ersten postoperativen Tages ab und wies hier bezogen auf die präoperative Ausgangsmessung (T1) einen signifikant erhöhten Median der IL-6-Konzentrationen auf. Ab dem intraoperativen Messzeitpunkt (T2) bis zur letzten Messung am Abend des ersten postoperativen Tages (T4) waren die korrigierten IL-6-Konzentrationen signifikant höher als die unkorrigierten IL-6-Konzentrationen.

3.2.4 Interleukin-10

Die Messergebnisse von IL-10 mit und ohne Korrektur am Hämatokrit über vier Messzeitpunkte für alle Patienten der Gesamtstichprobe sind Abb. 3.5 und Tab. 3.5 (Anhang) zu entnehmen.

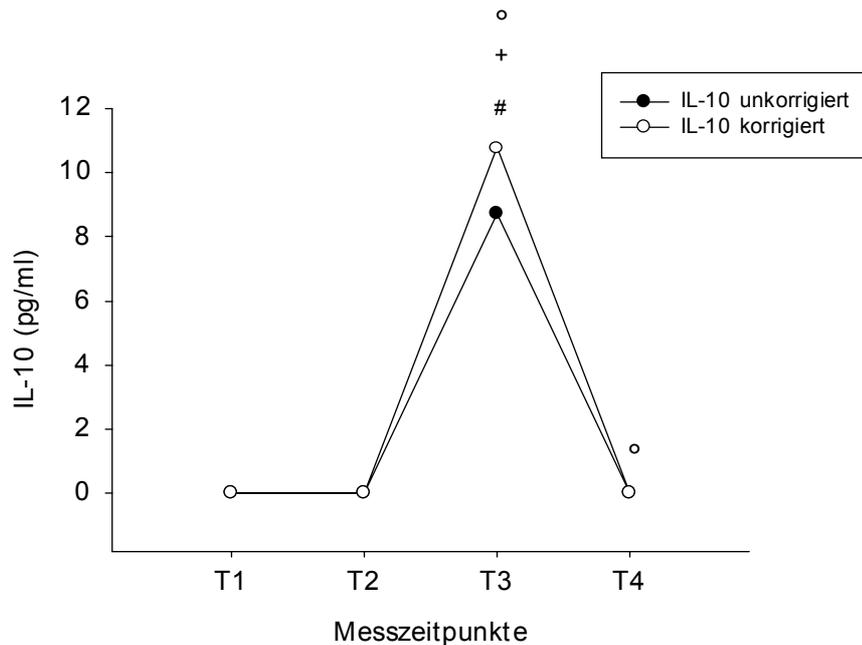


Abb. 3.5 Perioperativer Verlauf von IL-10 (N=32)

°, $p < 0,05$ zum Vorwert; +, $p < 0,05$ zum präoperativen Ausgangswert; #, $p < 0,05$ zwischen korrigierten und unkorrigierten Konzentrationen, Median der Gesamtstichprobe.

IL-10 war präoperativ (T1) nur bei einem von 32 Patienten im Plasma nachweisbar. Intraoperativ (T2) konnten bei 10 Patienten, auf der Intensivstation (T3) bei 31 und am ersten postoperativen Tag (T4) bei 8 von 32 Patienten IL-10-Konzentrationen gemessen werden.

In unserer Untersuchung war IL-10 zum Zeitpunkt T3, am Abend des Operationstages, signifikant auf ein perioperatives Maximum angestiegen und sank innerhalb von 24 Stunden, zum Abend des ersten postoperativen Tages (T4), wieder auf das präoperative Ausgangsniveau.

Die korrigierten und unkorrigierten IL-10-Konzentrationen unterschieden sich zum Messzeitpunkt T3, am Abend des Operationstages, signifikant.

3.2.5 sInterleukin-2R

Die Resultate der sIL-2R Messungen mit und ohne Hämatokrit-Korrektur von den Patienten der Gesamtstichprobe sind Abb. 3.6 und Tab. 3.6 (Anhang) zu entnehmen.

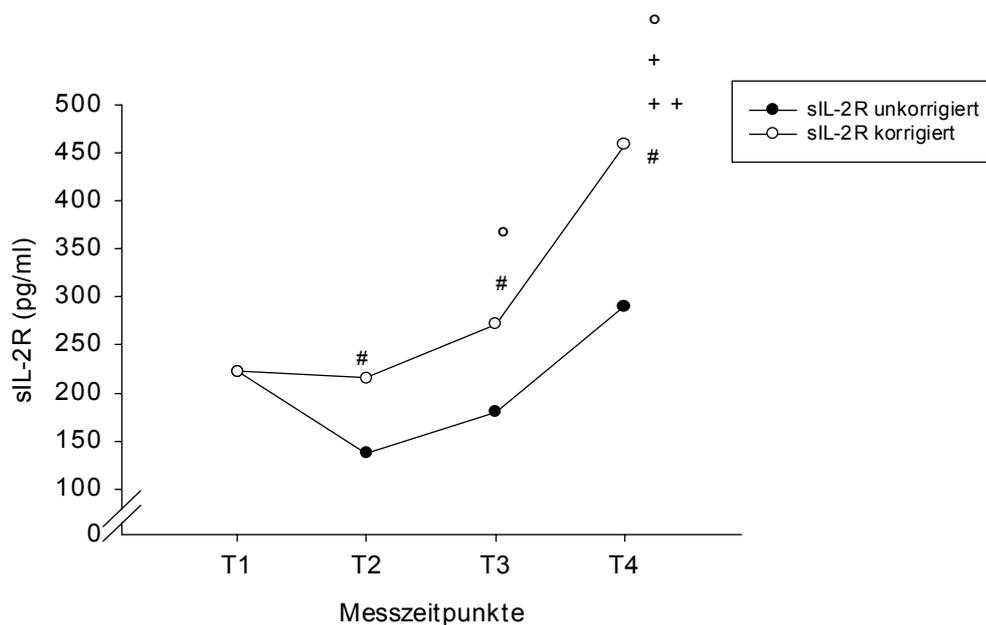


Abb. 3.6 Perioperativer Verlauf von sIL-2R (N=32)

°, $p < 0,05$ zum Vorwert; +, $p < 0,05$ zum präoperativen Ausgangswert; ++, $p < 0,05$ zum intraoperativen Meßwert; #, $p < 0,05$ zwischen korrigierten und unkorrigierten Konzentrationen; Median der Gesamtstichprobe.

sIL-2R war an allen Messzeitpunkten in allen vorliegenden Plasmaproben nachweisbar.

In unserer Untersuchung stieg sIL-2R postoperativ, am Abend des Operationstages (T3) und weiter bis zum Abend des ersten postoperativen Tages (T4) an. An den Messzeitpunkten T3 und T4 konnten signifikante Anstiege bezogen auf die jeweiligen

Vorwerte erhoben werden. Der Median der sIL-2R-Konzentrationen lag am letzten Messzeitpunkt (T4) signifikant über dem präoperativen Ausgangsniveau (T1).

Nach der Korrektur der Messergebnisse waren die korrigierten sIL-2R- Konzentrationen ab dem intraoperativen Messzeitpunkt (T2) bis zum ersten postoperativen Tag (T4) signifikant höher als die unkorrigierten Konzentrationen von sIL-2R.

3.2.6 Zusammenfassung

In unserer Untersuchung lag das perioperative Maximum der Konzentrationen der proinflammatorischen Cytokine TNF- α , IL-1 β und IL-6 jeweils postoperativ, am Abend des Operationstages. TNF- α und IL-1 β stiegen bereits intraoperativ signifikant an und sanken zum Abend des ersten postoperativen Tages signifikant ab, blieben aber bezogen auf das präoperative Ausgangsniveau signifikant erhöht. IL-6 war bis zum 4. Messzeitpunkt ohne Signifikanz abgesunken, im Vergleich zur präoperativen Messung blieb IL-6 jedoch ebenfalls signifikant erhöht. IL-10 und sIL-2R wiesen eigene Verlaufsmuster auf. So stieg IL-10 postoperativ am Abend des Operationstages (T3) signifikant auf des perioperative Maximum an, kehrte aber innerhalb von 24 Stunden bis zum Zeitpunkt T4 auf das präoperative Ausgangsniveau zurück. Die sIL-2R-Werte zeigten bis zum Abend des ersten postoperativen Tages einen steigenden Verlauf.

Die Hämatokrit-korrigierten Konzentrationen von TNF- α , IL-1 β , IL-6 und sIL-2R waren ab dem intraoperativen Messzeitpunkt T2 bis zu unserem letzten Messzeitpunkt T4 signifikant höher als ohne Korrektur.

Bei IL-10 ergaben sich aufgrund der geringen Nachweisbarkeit dieses Cytokins bei den Patienten unserer Stichprobe innerhalb des Messzeitraumes nur zum Messzeitpunkt T3 signifikant höhere Konzentrationen nach Hk-Korrektur.

3.3 Vergleich der perioperativen Cytokinkonzentrationen älterer versus jüngerer Patienten

Zur Ermittlung eventueller altersbedingter Unterschiede der perioperativen Cytokinausschüttung wurden die Plasmakonzentrationen von TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 und sIL-2R von den Patienten zweier Altersgruppen (Gruppe 1; < 50 Jahre; N = 7 und Gruppe 2; >65 Jahre; N = 7) vom präoperativen bis zum ersten postoperativen Tag miteinander verglichen. Hierbei wurden jeweils die Hk-korrigierten Konzentrationen berücksichtigt. Die Ergebnisse der hierzu auch geführte Poweranalyse finden sich im Anhang in Tabelle 3.12.

3.3.1 Tumor-Nekrose-Faktor- α

Die korrigierten Messergebnisse von TNF- α der Patienten der Gruppe 1 und der Gruppe 2 über vier Messzeitpunkte sind Abb. 3.7 und Tab. 3.7 (Anhang) zu entnehmen.

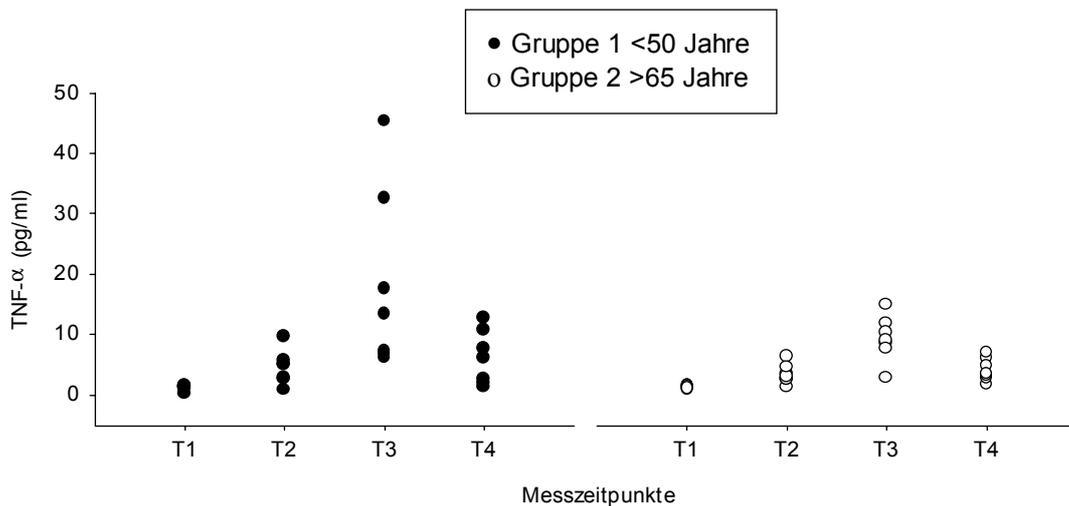


Abb. 3.7 Konzentrationen von TNF- α der Gruppe 1 (N=7) und Gruppe 2 (N=7)

Einzelkonzentrationen der Patienten der beiden Gruppen

TNF- α war an allen Messzeitpunkten in allen vorliegenden Plasmaproben der Patienten nachweisbar.

TNF- α stieg sowohl bei den Patienten der Gruppe 1 als auch bei den Patienten der Gruppe 2 postoperativ, zum Abend des Operationstages (T3), signifikant auf das perioperative Maximum an. Am Abend des ersten postoperativen Tages (T4) waren die TNF- α -Konzentrationen in beiden Gruppen abgefallen, zeigten sich jedoch im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten (T1) noch signifikant erhöht.

Bei einer Effektstärke von .23 zum Zeitpunkt T1, .47 zum Zeitpunkt T2, sowie .83 zum Zeitpunkt T3 und .58 zum Zeitpunkt T4 unterschieden sich die TNF- α -Konzentrationen zwischen den beiden Altersgruppen im perioperativen Verlauf zu keinem Messzeitpunkt signifikant.

3.3.2 Interleukin-1 β

Die korrigierten Messergebnisse von IL-1 β der Patienten der Gruppe 1 und der Gruppe 2 sind Abb. 3.8 und Tab. 3.8 (Anhang) zu entnehmen.

Bei jeweils einem Patienten der Gruppe 1 und der Gruppe 2 war IL-1 β präoperativ (T1) nicht nachweisbar. Zum Zeitpunkt der intraoperativen Messung (T2) konnte IL-1 β bei zwei Patienten der Gruppe 1 nicht nachgewiesen werden.

Sowohl bei den Patienten der Gruppe 1 als auch der Gruppe 2 stieg IL-1 β postoperativ, zum Abend des Operationstages (T3), signifikant auf das perioperative Maximum an. Zum Zeitpunkt T4, am Abend des ersten postoperativen Tages waren die IL-1 β -Konzentrationen in beiden Gruppen abgefallen und bezogen auf die präoperativen Ausgangswerte nicht signifikant erhöht.

Die Mediane der korrigierten Konzentrationen von IL-1 β der Patienten beider Altersgruppen unterschieden sich im perioperativen Verlauf zu keinem Messzeitpunkt signifikant, bei Effektstärken von .27 zum Zeitpunkt T1, .15 zum Zeitpunkt T2, .33 zum Zeitpunkt T3 und .34 zum Zeitpunkt T4.

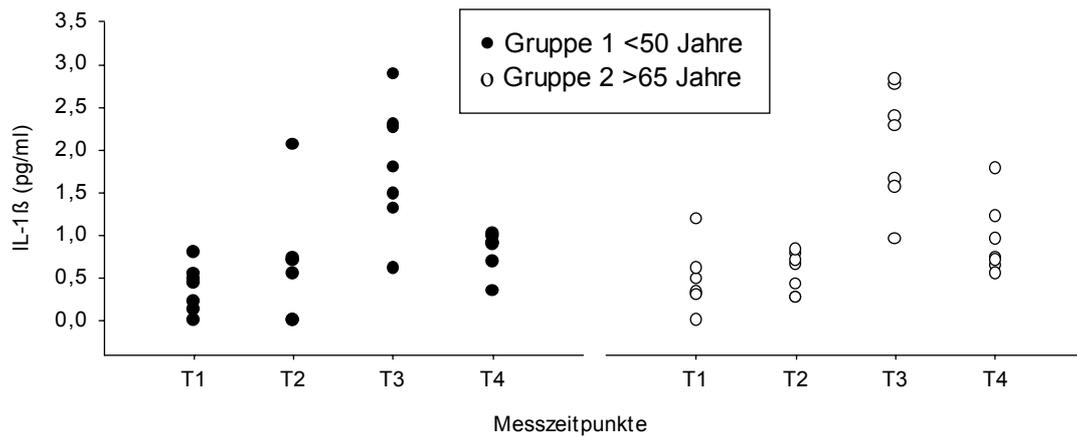


Abb. 3.8 Konzentrationen von IL-1 β der Gruppe 1 (N=7) und Gruppe 2 (N=7)

Einzelkonzentrationen der Patienten der beiden Gruppen

3.3.3 Interleukin-6

Die korrigierten Messergebnisse von IL-6 der Patienten der Gruppe 1 und der Gruppe 2 sind Abb. 3.9 und Tab. 3.9 (Anhang) zu entnehmen.

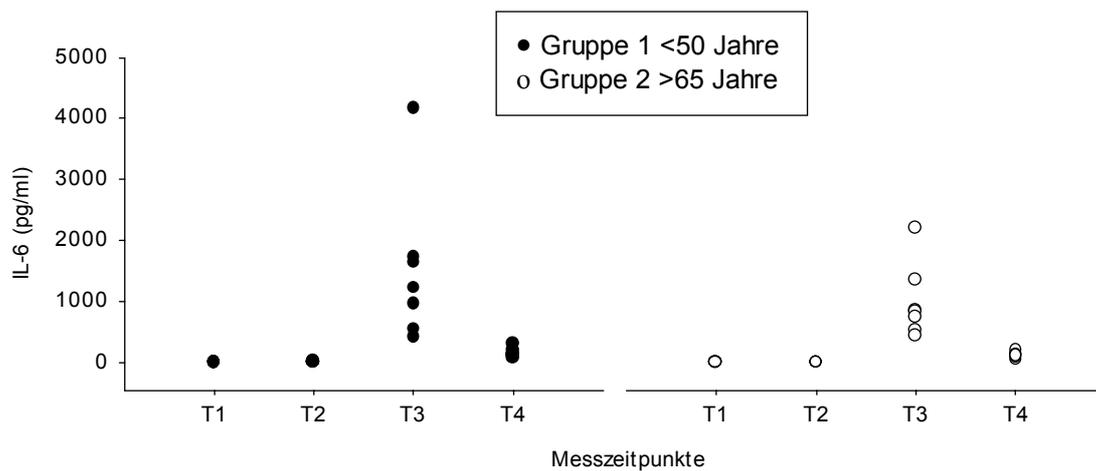


Abb. 3.9 Konzentrationen von IL-6 der Gruppe 1 (N=7) und Gruppe 2 (N=7)

Einzelkonzentrationen der Patienten der beiden Gruppen

IL-6 war an allen Messzeitpunkten in allen vorliegenden Plasmaproben beider Patientengruppen nachweisbar.

Bei den Patienten der Gruppe 1 und der Gruppe 2 stieg IL-6 postoperativ, zum Abend des Operationstages (T3), signifikant auf das perioperative Maximum an. Nach 24 Stunden, am Abend des ersten postoperativen Tages (T4), waren die Konzentrationen von IL-6 in beiden Gruppen auf Werte abgesunken, die bezogen auf die präoperative Ausgangsmessung (T1) weiterhin signifikant erhöht waren.

Die Mediane der korrigierten Konzentrationen von IL-6 der Patienten beider Altersgruppen unterschieden sich im perioperativen Verlauf zu keinem Messzeitpunkt signifikant. Die Effektstärken betragen zum Zeitpunkt T1 .80, zum Messzeitpunkt T2 .33, zum Zeitpunkt T3 .54 und zum Zeitpunkt T4 .56.

3.3.4 Interleukin-10

Die korrigierten Messergebnisse von IL-10 der Patienten der Gruppe 1 und der Gruppe 2 sind Abb. 3.10 und Tab. 3.10 (Anhang) zu entnehmen.

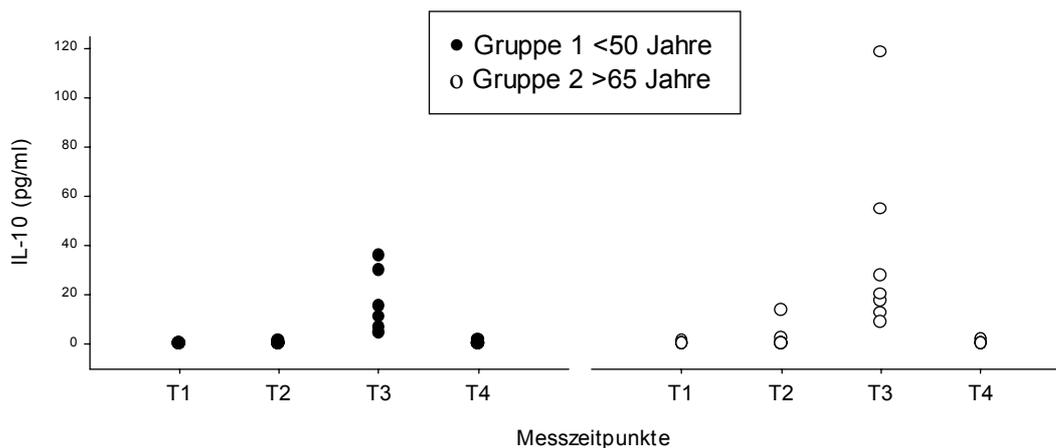


Abb. 3.10 Konzentrationen von IL-10 der Gruppe 1 (N=7) und Gruppe 2 (N=7)

Einzelkonzentrationen der Patienten der beiden Gruppen

In der Gruppe 1 war IL-10 präoperativ (T1) bei keinem Patienten, intraoperativ (T2) bei einem, zum ersten postoperativen Messzeitpunkt (T3) bei allen Patienten und am ersten postoperativen Tag (T4) wiederum nur bei einem Patienten im Plasma nachweisbar.

In der Gruppe 2 war IL-10 präoperativ (T1) bei einem Patienten, intraoperativ (T2) bei zwei, am Abend des ersten postoperativen Tages (T3) bei allen Patienten und am ersten postoperativen Tag (T4) nur bei zwei Patienten im Plasma nachweisbar.

IL-10 erreichte bei den Patienten der Gruppe 1 und der Gruppe 2 postoperativ, am Abend des Operationstages zum Messzeitpunkt T3, das signifikante perioperative Maximum. Innerhalb von 24 Stunden zum Messzeitpunkt T4 waren die Konzentrationen von IL-10 in beiden Gruppen auf Werte des präoperativen Ausgangsniveaus (T1) zurückgekehrt.

Die Mediane der korrigierten Konzentrationen von IL-10 der Patienten der beiden Altersgruppen unterschieden sich im perioperativen Verlauf, bei Effektstärken von .58 zum Zeitpunkt T2, .75 zum Zeitpunkt T3 und .28 zum Zeitpunkt T4, zu keinem Messzeitpunkt signifikant.

3.3.5 sInterleukin-2R

Die korrigierten Konzentrationen von sIL-2R der Patienten der Gruppe 1 und der Gruppe 2 sind Abb. 3.11 und Tab. 3.11 (Anhang) zu entnehmen.

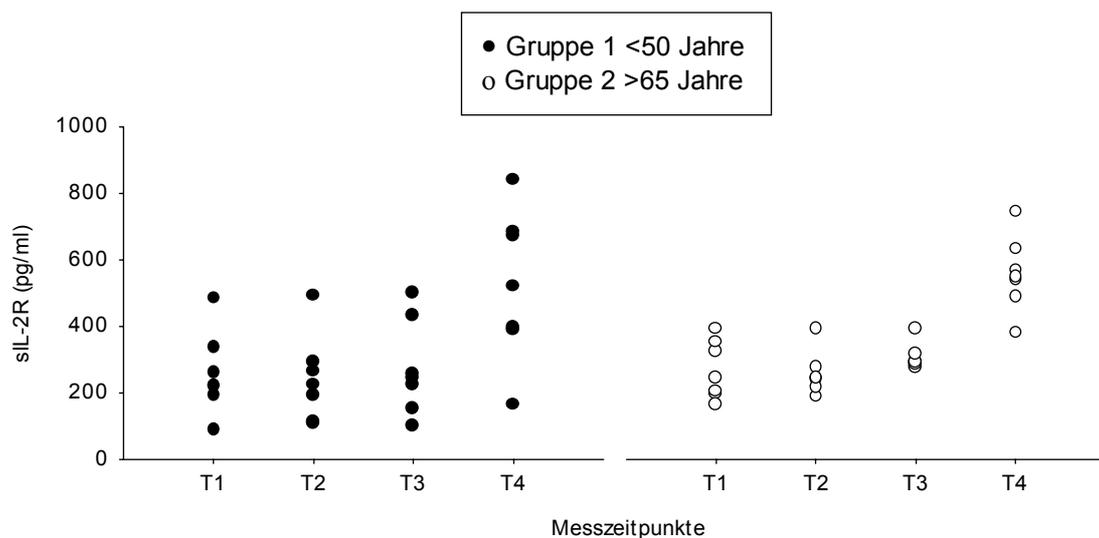


Abb. 3.11 Konzentrationen von sIL-2R für Gruppe 1 (N=7) und Gruppe 2 (N=7)

Einzelkonzentrationen der Patienten der beiden Gruppen

sIL-2R war zu allen Messzeitpunkten in allen vorliegenden Plasmaproben der Patienten beider Gruppen nachweisbar.

Die Konzentrationen von sIL-2R waren intraoperativ (T2) und am ersten postoperativen Messzeitpunkt (T3) bei den Patienten beider Gruppen im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten (T1) nicht signifikant angestiegen.

Am Abend des ersten postoperativen Tages waren die sIL-2R-Konzentrationen sowohl bei den Patienten der Gruppe 1 als auch der Gruppe 2 signifikant angestiegen.

Die Mediane der korrigierten Messwerte von sIL-2R der Patienten beider Altersgruppen unterschieden sich im perioperativen Verlauf bei Effektstärken $< .50$ (.11 zu T1, .15 zu T2, .30 zu T3, .19 zu T4) zu keinem Messzeitpunkt signifikant.

3.3.6 Zusammenfassung

Die korrigierten Messergebnisse der Konzentrationen von TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 und sIL-2R unterschieden sich im perioperativen Verlauf im Vergleich zwischen der Gruppe der älteren und der jüngeren Patienten, bei zum Teil mittelstarken ($> .50$) und starken ($> .80$) Effekten, zu keinem Messzeitpunkt signifikant.

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der perioperative Verlauf der Cytokine TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 und sIL-2R bei Patienten mit elektiven ACVB-Operationen und CPB untersucht und zwischen älteren und jüngeren Patienten verglichen.

In einer Gesamtstichprobe von 32 männlichen Patienten wurden zunächst die Plasmakonzentrationen der Cytokine an vier Messzeitpunkten, vom präoperativen Abend bis zum Abend des ersten postoperativen Tages, bestimmt. Aufgrund der intraoperativ einsetzenden Hämodilution haben wir eine Hämatokrit-Relativierung der gemessenen Cytokinkonzentrationen ab dem intraoperativen Messzeitpunkt vorgenommen, sowie korrigierte und nicht-korrigierte Messwerte miteinander verglichen. Im Anschluss erfolgte der Vergleich der Cytokinverläufe zwischen einer Gruppe älterer und einer Gruppe jüngerer Patienten.

Im Folgenden wird zunächst die Auswirkung der Hämodilution auf die Messergebnisse der Cytokinkonzentrationen diskutiert. Danach wird auf die Bedeutung der einzelnen Cytokine eingegangen und deren perioperativer Verlauf bei Patienten unter ACVB-Operationen mit CPB diskutiert. Zum Schluss erfolgt die Diskussion zum Vergleich der Cytokinverläufe zwischen älteren und jüngeren Patienten.

4.1 Perioperative Auswirkungen der Hämodilution

In unserer Untersuchung sanken aufgrund der während des CPB einsetzenden Hämodilution die Hämatokritwerte der Patienten intraoperativ signifikant ab und blieben, bezogen auf die präoperativen Ausgangswerte, bis zum ersten postoperativen Tag signifikant erniedrigt.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen ermittelten Taylor et al. (1976) bei Patienten unter ACVB-Operation mit CPB intraoperativ einen signifikanten Hämatokritabfall (20-25%) als Folge der Hämodilution.

Die korrigierten Messwerte aller Cytokinkonzentrationen bei den Patienten unserer Untersuchung waren vom intraoperativen Messzeitpunkt bis zum Abend des ersten

postoperativen Tages signifikant höher als die nicht-korrigierten Messwerte. Die Auswirkungen der Hämodilution konnten damit über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden nach Operationsende nachgewiesen werden.

In der Literatur werden variierende Ergebnisse von Cytokinkonzentrationen im perioperativen Verlauf bei Patienten unter ACVB-Operation mit CPB beschrieben. Diese Varianz könnte zum einen auf unterschiedliche Einflussfaktoren zurückgeführt werden, die zu einem späteren Zeitpunkt diskutiert werden (Abschnitt 4.3). Zum anderen bestehen bei den verschiedenen Untersuchungen auch Unterschiede in den Hämatokrit-Verläufen aufgrund unterschiedlich geführter CPB und innerhalb der einzelnen Studien interindividuelle Hämatokrit-Verläufe, die den Vergleich mit unseren Ergebnissen erschweren. Es ist aber nicht nur die Vergleichbarkeit der erhobenen Cytokinkonzentrationen verschiedener Studien durch die mangelnde Berücksichtigung des Hämodilutionseffektes beeinträchtigt. Ohne Berücksichtigung der Auswirkungen der Hämodilution auf die Messergebnisse ist eine hohe Wahrscheinlichkeit von Fehlinterpretationen beim Verlauf der perioperativen Cytokinkonzentrationen von Patienten unter ACVB-Operation mit CPB gegeben. So würden wir z.B. ohne Korrektur der Messergebnisse intraoperativ sinkende sIL-2R-Konzentrationen berichten, die jedoch nach Hk-Korrektur bezogen auf die präoperativen Ausgangswerte unverändert waren. Und bei IL-1 β wäre ohne Korrektur der Messwerte intraoperativ kein Anstieg zu verzeichnen, nach Hk-Korrektur waren die IL-1 β -Konzentrationen jedoch signifikant höher als die präoperativen Ausgangswerte.

In dieser Arbeit können fast ausschließlich nur Ergebnisse anderer Autoren zum Vergleich herangezogen werden, deren Messwerte nicht Hk-korrigiert wurden. Nach unserer Kenntnis haben nur noch Misoph und Babin-Ebell (1997) die Auswirkung der Hämodilution berücksichtigt und eine Hk-Relativierung ihrer Cytokinmesswerte vorgenommen. Der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren war daher nur eingeschränkt möglich.

Steigende Cytokinkonzentrationen werden u.a. mit der postoperativen Akute-Phase-Reaktion, Sepsis, Schock mit Multiorganversagen, postoperativer myocardialer Ischämie und verminderter Ventrikelkontraktilität assoziiert (s. 1.3). Cytokine sind außerdem bedeutsame Marker der postoperativen systemischen Entzündungsreaktion, ihnen wird eine

prognostische Relevanz im Verlauf der Sepsis zugeschrieben (Blackwell und Christman, 1996). Die Höhe der Cytokinkonzentrationen bei Patienten, die sich großen chirurgischen Eingriffen unterziehen, ist daher von klinischer Relevanz. Um die tatsächlichen Konzentrationen von Cytokinen bei Patienten unter ACVB-Operationen mit CPB und damit das Ausmaß der intra- und postoperativen Cytokinreaktion beachten zu können, sollte eine Hk-Relativierung der Messergebnisse vorgenommen werden.

4.2 Verlauf der perioperativen Cytokinkonzentrationen in der Gesamtstichprobe

4.2.1 Tumor-Nekrose-Faktor- α

In unserer Untersuchung, dem perioperativen Verlauf von Cytokinen bei Patienten unter ACVB-Operation mit CPB, stieg TNF- α intraoperativ, zum Zeitpunkt T2, signifikant an, erreichte postoperativ, am Abend des Operationstages (T3), das perioperative Maximum und war am Abend des ersten postoperativen Tages (T4) wieder abgefallen, lag aber noch signifikant über dem präoperativen Ausgangswert.

Der intraoperative Anstieg der TNF- α -Konzentrationen im Plasma unserer Patienten steht in Übereinstimmung mit Untersuchungsergebnissen von Lahat et al. (1992) und Marti et al. (1995). Intraoperativ, direkt nach Narkoseeinleitung sowie 30 Minuten nach Ende des Bypasses wurden von Lahat et al. (1992) steigende TNF- α -Werte bei ACVB-Operationen beschrieben. Intraoperativ, nach Ende des CPB erhoben auch Marti et al. (1995) signifikant steigende TNF- α -Konzentrationen.

In der Untersuchung von Jansen et al. (1992) wurden bis zu deren letzten Messzeitpunkt, intraoperativ, ca. 60 Minuten nach Ende des Bypasses, signifikant steigende TNF- α -Konzentrationen ermittelt.

Nicht im Einklang mit diesen Ergebnissen beschrieben Kawamura et al. (1993) intraoperativ sinkende TNF- α -Werte. Sie erhoben außer einem Abfall der TNF- α -Werte, 60 Minuten nach Abklemmen der Aorta, keine perioperativen Veränderungen der TNF- α -Konzentrationen.

Das von uns ermittelte postoperative Maximum von TNF- α am Abend des Operationstages wurde bisher von keinen anderen Autoren gezeigt. Das mag daran liegen, dass der zur Operation zeitnahe postoperative Messzeitraum bisher wenig Berücksichtigung fand.

Lahat et al. (1992) ermittelten das postoperative Maximum der TNF- α -Konzentrationen am ersten postoperativen Tag, 24 Stunden nach der Operation. Sie hatten ihren letzten Messzeitpunkt am Tag der Operation intraoperativ, 30 min nach Ende des Bypasses. Hier waren, wie bereits erwähnt, steigende TNF- α -Konzentrationen berichtet worden, wobei nicht auszuschließen ist, dass sie ebenfalls postoperativ, bereits am Abend der Operationstages, das perioperative Maximum hätten zeigen können.

Andere Autoren konnten bei Patienten mit ACVB-Operationen im perioperativen Verlauf keine signifikanten Veränderungen der TNF- α -Konzentrationen feststellen (Steinberg et al., 1993; Butler et al., 1993b; Misoph und Babin-Ebell, 1997). In anderen Studien war TNF- α zu keinem perioperativen Messzeitpunkt nachweisbar (Almdahl et al., 1993; Frering et al., 1994).

Die Einflussnahme verschiedener Faktoren auf die TNF- α -Sekretion könnte als Ursache der unterschiedlichen Messergebnisse zwischen unserer Untersuchung und denen anderer Autoren in Betracht gezogen werden. Zum einen wurden in den genannten Studien sehr unterschiedliche perioperative Messzeitpunkte gewählt, zum anderen hatten alle Autoren keine postoperative Messung, die am Abend des Operationstages vorgenommen wurde, an der wir das Maximum der TNF- α -Sekretion nachweisen konnten. Die meisten Autoren haben darüber hinaus die Auswirkungen der Hämodilution auf die Messergebnisse und anästhesiologische Einflussfaktoren auf die Cytokinsekretion nicht berücksichtigt.

Aufgrund des Einsatzes von Assays mit geringen Sensitivitäten bzw. Bio-Assays bei der Bestimmung der TNF- α -Konzentrationen konnten einige der Autoren TNF- α perioperativ gar nicht nachweisen, andere konnten keine signifikanten Veränderungen im perioperativen Verlauf ermitteln. In unserer Untersuchung wurden jedoch Immuno-Assays mit einer hohen Sensitivität von < 180 fg verwendet. Der Vergleich unserer Untersuchungsergebnisse mit denen der genannten Studien war daher nur bedingt möglich.

Aus unseren und den Ergebnissen der meisten anderen Autoren lässt sich schließen, dass TNF- α bei Patienten unter ACVB-Operation mit CPB intraoperativ ansteigt. Da TNF- α mit

der postoperativen Komplikationsrate assoziiert wird, ist die Erfassung des Zeitpunktes der maximalen TNF- α -Ausschüttung von großer Bedeutung. Unser Ergebnis weist darauf hin, dass dieser Zeitpunkt postoperativ, noch am Operationstag liegt. Da keine anderen Studien mit postoperativen TNF- α -Messungen am Abend des Operationstages vorliegen, sind weitere Untersuchungen mit engmaschigen postoperativen Messzeitpunkten bis 24 Stunden nach der Operation erforderlich, um den Zeitpunkt der maximalen Ausschüttung von TNF- α genauer bestimmen zu können.

4.2.2 Interleukin-1 β

In unserer Untersuchung stieg IL-1 β intraoperativ (T2) im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten signifikant an, erreichte postoperativ, am Abend des Operationstages (T3) das perioperative Maximum, war innerhalb von 24 Stunden bis zum Messzeitpunkt T4 abgefallen zeigte sich jedoch in Bezug zur präoperativen Messung (T1) weiterhin signifikant erhöht.

Im Einklang mit dem Ergebnis unseres intraoperativen IL-1 β -Verlaufes steht die Untersuchung von Marti et al. (1995). Sie beschrieben nach Ende des Bypasses einen signifikanten intraoperativen Anstieg der IL-1 β -Konzentrationen.

Das von uns ermittelte postoperative Maximum von IL-1 β , am Abend des Operationstages könnte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Steinberg et al. (1993) stehen, die am Operationstag 3 Stunden nach Ende des Bypasses, in ihrer letzten Messung, maximale Werte von IL-1 β nachwiesen.

Lahat et al. (1992) erhoben in ihrer Untersuchung eine halbe Stunde nach Ende des Bypasses maximale intraoperative IL-1 β -Konzentrationen, wobei sie, wie bereits erwähnt, am Operationstag aber keinen weiteren postoperativen Messzeitpunkt hatten.

Ein postoperatives Maximum der IL-1 β -Werte am ersten postoperativen Tag, 24 Stunden nach dem Ende des Bypasses, fanden hingegen Kalfin et al. (1993). In dieser Untersuchung waren 48 Stunden nach Ende des Bypasses die Werte wieder auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt.

Am ersten postoperativen Tag lagen die Plasmawerte von IL-1 β bei Steinberg et al. (1993) und Lahat et al. (1992) entgegen unseren Ergebnissen wieder im Bereich des Ausgangsniveaus.

Keine signifikanten Unterschiede im perioperativen Verlauf von IL-1 β bei Patienten unter ACVB-Operationen wurden in den Untersuchungen von Misoph und Babin-Ebell (1997) und Hiesmayr et al. (1999) beschrieben. In einer Untersuchung von Frering et al. (1994) war IL-1 β zu keinem perioperativen Messzeitpunkt nachweisbar.

Es liegt nahe, dass wie bei TNF- α die Kombination mehrerer Einflussfaktoren zu den differierenden Ergebnissen des perioperativen IL-1 β -Verlaufes bei ACVB-Operationen mit CPB geführt haben könnten. So fanden die Untersuchungen von Kalfin et al. (1993) bei Normothermie statt; bei Steinberg et al. (1993) und Lahat et al. (1992) wurden wie bei allen anderen Autoren, außer Misoph und Babin-Ebell (1997), die Auswirkungen der Hämodilution auf die perioperativen Messergebnisse nicht berücksichtigt, und in den Untersuchungen von Hiesmayr et al., (1999) Frering et al. (1994) sowie Misoph und Babin-Ebell (1997) wurden Assays mit niedrigen Sensitivitäten verwendet.

Aus unseren Untersuchungsergebnissen zum Verlauf der IL-1 β -Konzentrationen und aus den Ergebnissen anderer Autoren schließen wir, dass IL-1 β intraoperativ als eines der ersten Cytokine ansteigt und dass postoperativ eine maximale IL-1 β -Sekretion stattfindet, die in unserer Untersuchung am Abend des Operationstages gezeigt werden konnte. Die IL-1 β -Konzentrationen bleiben bis zum ersten postoperativen Tag erhöht. Maximale Konzentrationen von IL-1 β werden außerdem mit postoperativen Komplikationen in Verbindung gebracht, so dass auch hier das Wissen um den genauen Zeitpunkt der maximalen IL-1 β -Sekretion von großer Wichtigkeit ist. Da wir am Tag der Operation nur einen postoperativen Messzeitpunkt hatten und die postoperative Phase zeitnah zur Operation bisher wenig untersucht wurde, sind weitere Untersuchungen mit engmaschigen postoperativen IL-1 β -Messungen bis 24 Stunden nach Ende der Operation notwendig, um den genauen Zeitpunkt des perioperativen Maximums der IL-1 β -Konzentrationen zu ermitteln.

4.2.3 Interleukin-6

In unserer Untersuchung zeigten die IL-6-Konzentrationen intraoperativ, in Bezug zum präoperativen Ausgangsniveau keinen signifikanten Anstieg, postoperativ, bis zum Abend des Operationstages (T3), stieg IL-6 signifikant auf das perioperative Maximum an, fiel zum Abend des ersten postoperativen Tages wieder ab und war aber bezogen zur Ausgangsmessung (T1) weiterhin signifikant erhöht.

Im Einklang mit unserem Ergebnis zum intraoperativen Verlauf von IL-6 steht die Untersuchung von Almdahl et al. (1993). Sie fanden intraoperativ keine signifikant erhöhten IL-6-Plasmawerte, wobei ihre Blutproben aus dem Sinus coronaris entnommen wurden. Auch Frering et al. (1994) erhoben intraoperativ im Plasma der Patienten keinen signifikanten Anstieg der IL-6 Werte.

In Übereinstimmung mit unserem Ergebnis von IL-6 könnten auch die Ergebnisse der Untersuchungen von Marti et al. (1995) und Misoph und Babin-Ebell (1997) stehen. So ermittelten Marti et al. (1995), an ihrem letzten Messzeitpunkt, direkt nach Bypassende sowie Misoph und Babin-Ebell (1997) 60 Minuten nach Bypassbeginn, noch intraoperativ einen signifikanten Anstieg der IL-6-Plasmakonzentrationen. Die Messzeitpunkte in diesen beiden Untersuchungen lagen zeitlich jedoch nach unserer intraoperativen Blutabnahme (T2), die 90 Minuten nach Schnitt und damit etwa 20-30 Minuten nach Beginn des CPB vorgenommen wurde. Zu diesem Zeitpunkt war IL-6 in unserer Untersuchung bezogen auf die präoperativen Messergebnisse bereits angestiegen, jedoch ohne Signifikanz.

Einen signifikanten postoperativen Anstieg von IL-6 ermittelten in Übereinstimmung mit unserem Ergebnis auch Struber et al. (1999). 3 Stunden nach Ende des Bypasses beschrieben Steinberg et al. (1993) ein postoperatives Maximum. In einer Untersuchung von Frering et al. (1994) wurde das postoperative Maximum von IL-6 in einer Messung 4 Stunden nach Bypassstart ermittelt. Weitere Übereinstimmungen mit unserem Ergebnis sind bei Misoph und Babin-Ebell (1997), die 4 Stunden postoperativ ein Maximum der IL-6-Konzentrationen erhoben, und bei Almdahl et al. (1993), die das Maximum von IL-6 8 Stunden nach Ende des Bypasses ermittelten, vorhanden.

Am ersten postoperativen Tag waren die IL-6-Plasmakonzentrationen in Bezug zum Ausgangsniveau bei Lahat et al. (1992), Steinberg et al. (1993), Frering et al. (1994) sowie

Misoph und Babin-Ebell (1997) noch signifikant erhöht, damit stehen sie im Einklang mit unserem Ergebnis.

Die vorliegenden Ergebnisse zum perioperativen Verlauf von IL-6 bei Patienten mit ACVB-Operation und CPB zeigen, dass es intraoperativ zu einem Anstieg von IL-6 kommt, den wir 90 Minuten nach Schnitt mit erhöhten IL-6-Konzentrationen nachweisen konnten. Im weiteren Verlauf der Operation ermittelten andere Autoren bereits signifikant steigende IL-6-Konzentrationen und unterstützen damit unser Ergebnis. Das postoperative Maximum der IL-6-Sekretion ist aufgrund der in der frühen postoperativen Phase signifikant erhöhten Konzentrationen von IL-6 noch am Operationstag anzunehmen. In Bezug zu den präoperativen Werten bleiben die IL-6-Konzentrationen bis zum ersten postoperativen Tag signifikant erhöht.

Unsere Ergebnisse stehen auch mit denen anderer Untersuchungen zum Cytokinverlauf bei Akute-Phase-Reaktionen im Einklang, in denen die IL-6-Ausschüttung als Reaktion steigender TNF- α - und IL-1 β -Konzentrationen beschrieben wird. IL-6 ist mit der Induktion und Unterhaltung der postoperativen Akute-Phase-Reaktion assoziiert und ist damit ein bedeutender Prädiktor von postoperativen Komplikationen bei ACVB-Operationen.

Die in der Literaturrecherche gefundenen Untersuchungen zum IL-6-Verlauf bei Patienten unter ACVB-Operation mit CPB konzentrierten sich bisher überwiegend auf die intraoperative Sekretion. Es liegen nach unserer Kenntnis bislang keine Untersuchungen vor, die engmaschige postoperative Messungen bis 24 Stunden nach Ende der Operation vorgenommen haben. Um ein postoperatives zeitnah zur Operation liegendes Maximum der IL-6-Konzentrationen zu verifizieren, wie wir es ermittelt haben, sind solche engmaschigen postoperativen Messungen in weiteren Untersuchungen erforderlich. Aufgrund der bekannten IL-6-Beteiligung an der Unterhaltung der postoperativen inflammatorischen Reaktion sollten dabei auch größere Messzeiträume über den ersten postoperativen Tag, an dem wir bezogen auf das präoperative Ausgangsniveau noch signifikant erhöhte IL-6-Konzentrationen ermittelten, hinaus gewählt werden. So könnte das Ausmaß der perioperativen Cytokinreaktion besser erfasst werden.

4.2.4 Interleukin-10

In unserer Untersuchung war IL-10 postoperativ, am Abend des Operationstages, zum Messzeitpunkt T3 signifikant auf das perioperative Maximum angestiegen und anschließend innerhalb von 24 Stunden, bis zum Messzeitpunkt T4, wieder auf das präoperative Ausgangsniveau abgesunken.

Im Einklang mit unserem Ergebnis beschrieben Naldini et al. (1999) postoperativ steigende IL-10-Werte bei Patienten im perioperativen Verlauf von ACVB-Operationen mit CPB. McBride et al. (1995) ermittelten in ihrer Untersuchung das perioperative Maximum der IL-10-Konzentrationen postoperativ, zwei Stunden nach Ende des Bypasses.

Verschiedene Autoren, die ihren letzten Messzeitpunkt am Operationstag zeitlich zwischen unserer intra- und postoperativen Blutabnahme gewählt hatten, beschrieben ein früheres perioperatives Maximum der IL-10-Konzentrationen. So erhoben z.B. Sablotzki et al. (1997) und Hiesmayr et al. (1999) bei Patienten mit ACVB-Eingriff am Ende der Operation das Maximum der perioperativen IL-10-Werte.

In der Untersuchung von Misoph und Babin-Ebell (1997) stiegen die Konzentrationen von IL-10 im Plasma der Patienten intraoperativ, 60 Minuten nach Beginn des Bypasses, signifikant an. Sie ermittelten das perioperative Maximum von IL-10 noch intraoperativ und erhoben 4 und 12 Stunden postoperativ einen signifikanten Abfall von IL-10.

Das Absinken der IL-10-Konzentrationen auf das präoperative Ausgangsniveau am ersten postoperativen Tag wurde, übereinstimmend mit unserem Ergebnis, in den Untersuchungen von McBride et al. (1995), Sablotzki et al. (1997), Misoph und Babin-Ebell (1997) und Hiesmayr et al. (1999) beschrieben.

Als Ursache für die kontroversen Ergebnisse könnte die zeitliche Varianz der gewählten Messzeitpunkte in Betracht gezogen werden. In der Untersuchung von Misoph und Babin-Ebell et al. (1997) lag beispielsweise der Zeitpunkt des intraoperativen Anstieges von IL-10 zeitlich nach unserer intraoperativen Blutabnahme, der Zeitpunkt des perioperativen Maximums war wiederum zeitlich vor unserer postoperativen Messung.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den Untersuchungen aller genannten Autoren ergeben sich Hinweise darauf, dass IL-10 vermutlich bereits vor unserem gewählten postoperativen Messzeitpunkt, entweder gegen Ende oder kurz nach Ende der Operation auf das perioperative Maximum ansteigt. Weiterhin schließen wir aus den Ergebnissen, dass die IL-10-Konzentrationen bei Patienten unter ACVB-Operation mit CPB bis zum ersten postoperativen Tag wieder auf das Niveau präoperativer Ausgangswerte zurückkehren. Die differierenden Ergebnisse zum perioperativen Maximum von IL-10 sollten Anlass für weitere Untersuchungen mit engmaschigen Messungen von Operationsbeginn bis 24 Stunden nach Ende der Operation geben.

4.2.5 sInterleukin-2R

In unserer Untersuchung war sIL-2R postoperativ, am Abend des Operationstages (T3) und weiterhin zum Abend des ersten postoperativen Tages (T4) signifikant angestiegen.

Nach unserer Kenntnis war der Verlauf der sIL-2R-Konzentrationen am Operationstag bei Patienten unter ACVB-Operation mit CPB bislang nicht Gegenstand anderer Untersuchungen. Die in der Literatur gefundenen Untersuchungen wiesen als ersten postoperativen Messzeitpunkt den ersten postoperativen Tag auf. Für diesen Messzeitpunkt stimmen unsere Ergebnisse mit den Untersuchungsergebnissen von Lahat et al. (1993), die Patienten mit ACVB-Operationen und CPB, sowie Kato et al. (1997; 2000), die Patienten unter abdominalen Eingriffen untersuchten, überein. Diese Autoren haben in ihren Untersuchungen am ersten postoperativen Tag signifikant steigende sIL-2R-Werte erhoben und berichteten von weiterhin signifikant steigenden sIL-2R-Konzentrationen am dritten postoperativen Tag.

Am 7. und 14. postoperativen Tag ermittelten Chu et al. (1995) bei Patienten nach ACVB-Operationen, bezogen auf präoperative Werte, immer noch signifikant erhöhte sIL-2R-Plasmakonzentrationen.

Unsere Ergebnisse aus der postoperativen Messung von sIL-2R am Abend des Operationstages lassen vermuten, dass es bereits früh postoperativ zu einem signifikanten

Anstieg von sIL-2R kommt. Dieses Ergebnis sollte in weiteren Untersuchungen zum perioperativen Verlauf von sIL-2R, insbesondere durch verschiedene postoperative Messzeitpunkte noch am Operationstag bestätigt werden. Wir schließen aus unseren und den Ergebnissen genannter Autoren, dass sIL-2R am ersten postoperativen Tag weiter signifikant ansteigt.

Da der Verlauf von sIL-2R-Konzentrationen mit dem Verlauf der T-Zell-Aktivität in Verbindung gebracht wird, bestätigt unser Ergebnis der postoperativ steigenden sIL-2R-Konzentrationen die in der Literatur beschriebene zelluläre Immunreaktion bei Patienten nach ACVB-Operationen mit CPB.

4.3 Einflussfaktoren auf die perioperative Cytokinsekretion und die Erhebung der Cytokinkonzentrationen bei Patienten mit ACVB-Operationen

4.3.1 Anästhesie

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei allen Patienten die Anästhesie (siehe 2.2.2) nach einem üblichen Kombinationsverfahren mit Midazolam, Sufentanil und Etomidate eingeleitet und mit Sufentanil, Midazolam und Isofluran nach klinischen Erfordernissen aufrechterhalten (Raza et al., 1988; Tuman et al., 1990; Roth-Isigkeit et al., 1998). Die dabei eingesetzten verschiedenen Anästhetika können die Cytokinproduktion und -ausschüttung bei Patienten beeinflussen und sollten beim Vergleich unserer Untersuchungsergebnisse mit denen der genannten Autoren Berücksichtigung finden.

Verschiedene Anästhetika und ihre induzierende Wirkung auf die Cytokinproduktion von Monozyten in vitro untersuchten Rossano et al. (1992). So wirken Ketamin und Thiopental (i.v. Narkosemittel) sowie Propofol (Kurzhypnotikum) steigernd auf die TNF- α -Produktion. In der Untersuchung von Rossano et al. (1992) induzierte Propofol die IL-1 β -Produktion, während Ketamin die IL-6-Produktion induzierte. Diese Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass Propofol und Ketamin auf die Sekretion der proinflammatorischen Cytokine fördernd wirken.

Die postoperative Cytokinausschüttung und folglich auch die postoperative Entzündungsreaktion wird nach den Ergebnissen einer Studie von Taylor et al. (1997) durch Isofluran (Inhalationsnarkotikum) in Kombination mit üblich dosierten konventionellen Opiaten, nicht beeinflusst. Crozier et al. (1994) untersuchten im Vergleich zwischen Propofol-Alfentanil- und Isofluran-Anästhesie die intraoperative IL-6-Ausschüttung. Hier zeigte sich bei den Patienten unter Anästhesie mit Propofol-Alfentanil eine signifikant verzögerte und geringere IL-6-Ausschüttung als bei Patienten unter Anästhesie mit Isofluran.

Die alleinige Gabe von Isofluran inhibiert nach den Untersuchungsergebnissen von Mitsuhashi et al. (1995) die Ausschüttung der proinflammatorischen Cytokine TNF- α und IL-1 β von peripheren mononuklearen Zellen. Unter der Einwirkung von Isofluran, Thiopental und Fentanyl (Narkoanalgetikum, i.v. Narkosemittel) erhoben Brand et al. (1997) in ihrer Studie einen Anstieg der TNF- α - und sIL-2R-Synthese von mitogenstimulierten Zellen. IL-1 β und IL-6 blieben dabei unbeeinflusst.

Den Einfluss einer hochdosierten Fentanyl-Anästhesie auf den perioperativen Verlauf von TNF- α konnten Lahat et al. (1992) bei Patienten mit Bypass-Operationen nachweisen. Sie ermittelten einen signifikanten Anstieg von TNF- α noch vor Schnitt, also direkt nach Einleitung der Anästhesie.

Übereinstimmend mit diesem Ergebnis erhoben McBride et al. (1996a) bei Patienten mit Bypass-Operationen unter Anästhesie mit hochdosiertem Fentanyl, 10 Minuten nach Einleiten der Anästhesie, noch vor Schnitt einen signifikanten Anstieg der Konzentrationen der proinflammatorischen Cytokine TNF- α und IL-8. In einer weiteren Studie ermittelten diese Autoren (McBride et al., 1996b) eine erhöhte IL-1 β -Rezeptorantagonistenbildung ebenfalls unter Fentanyl-Anästhesie.

Einen Anstieg der TNF- α -Produktion von Monozyten nach Gabe von Midazolam (Kurzhypnotikum, Benzodiazepin) konnten Rossano et al. (1992) in ihrer Untersuchung nachweisen.

Die folgenden Untersuchungen geben Hinweise darauf, dass Medikamente, die den Patienten während Bypass-Operationen meist zusätzlich verabreicht werden, z.B.

Mannitol, ACE-Hemmer, Aprotinin, Heparin und Protamin, die Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Cytokinen beeinflussen können.

Einen Anstieg der IL-1 β -Produktion von Monozyten, nach Verabreichung von Heparin konnten McBride et al. (1996b) bei Patienten mit Bypass-Operationen nachweisen.

Borowiec et al. (1995) und Weerwind et al. (1995) ermittelten dagegen nach Heparingabe bei den Patienten mit ACVB-Operationen verringerte IL-6- und IL-8-Konzentrationen.

Protamin ist in der Lage, den heparininduzierten Anstieg von TNF- α und IL-1 β zu hemmen (McBride et al. 1996b). Aprotinin erhöht nach einer Untersuchung von Hill et al. (1998) die Sekretion des antiinflammatorischen IL-10 bei Patienten mit CPB und reduziert gleichzeitig die Ausschüttung des proinflammatorischen Cytokins TNF- α .

Katecholamine, wie Isoprenalin, zeigten in der in vitro Untersuchung von Hartman et al. (1993) in heparinisierten Vollblutproben eine inhibierende Wirkung auf TNF- α . Eine antiinflammatorische Aktivität von beta-adrenergen Rezeptoren lässt sich den Untersuchungsergebnissen von Griswold et al. (1993) und Hartman et al. (1993) entnehmen, wobei Beta-Blocker diese antiinflammatorische Potenz von beta-adrenergen Rezeptoren inhibieren.

Die Einflussnahme von perioperativ verabreichten Cortikosteroiden auf die pro- und antiinflammatorische Cytokinbalance diskutierten Tabardel et al. (1996) und Kawamura et al. (1999) in ihren Untersuchungen. Präoperative Gaben von Cortikosteroiden, wie Methylprednisolon (MPS) und Dexamethason, bei Patienten mit Bypass-Operationen reduzieren zum einen den postoperativen Anstieg von IL-8, zum anderen verstärken sie die postoperative antiinflammatorische Reaktion durch einen signifikant höheren IL-10-Anstieg (Tabardel et al., 1996). Demgegenüber ermittelten Kawamura et al. (1999) bei Patienten mit Bypass-Operationen keinen Einfluss von präoperativ verabreichtem MPS auf die IL-10-Ausschüttung. In ihrer Untersuchung waren die proinflammatorischen Cytokine IL-6 und IL-8 nach präoperativer Gabe von MPS reduziert.

Opiate beeinflussen nach Bertolucci et al. (1996) die IL-6-Sekretion bei Ratten. Eine verringerte IL-1 β -Sekretion nach Opiatgabe erhoben Crozier et al. (1994) und Pirttikangas et al. (1995) in ihren Untersuchungen bei Patienten.

Opioidproteine, wie α - und β -Endorphin, die unter Stressbedingungen vermehrt ausgeschüttet werden, erhöhen die in vitro Synthese von IL-2, IL-4 und IL-6 stimulierter Lymphozyten. Die IL-1 β -Synthese bleibt dagegen von Opioidproteinen unbeeinflusst (van den Bergh, 1994).

Im Tierversuch bei Mäusen kam es nach Injektion von Endotoxin und anschließender Gabe von Azumolen, Dantrolen und Diltiazem zu einem signifikanten Abfall der durch Endotoxin erhöhten TNF- α -Plasmakonzentrationen (Hotchkiss et al., 1995). Bei Gabe von Azumolen und Dantrolen sanken auch die IL-1 α - und IL-1 β -Plasmakonzentrationen signifikant ab, während es bei Diltiazem zu keiner Veränderung der IL-1 β -Plasmakonzentrationen kam. Diltiazem in Kombination mit Dantrolen bewirkte ebenfalls keine Reduktion der IL-1 α - und IL-1 β -Plasmakonzentrationen, während die Verabreichung von Diltiazem in Kombination mit Azumolen ein signifikantes Absinken der Plasmakonzentrationen dieser Cytokine zur Folge hatte.

Ingesamt ergibt sich aus den in der Literatur kontrovers diskutierten inhibierenden und induzierenden Wirkungen von Anästhetika und Medikamenten auf die Cytokinsekretion und -reaktion der Hinweis darauf, dass die von uns eingesetzten Pharmaka die Cytokinausschüttung bei den Patienten unserer Untersuchung beeinflusst haben könnten. Somit wären Zeitpunktverschiebungen eines möglichen Maximums der Cytokinkonzentrationen denkbar, auch wäre dabei eine Verschiebung der postoperativen Entzündungsreaktion annehmbar. Bei Betrachtung der beschriebenen Ergebnisse aus der Literatur zum Einfluss von Pharmaka auf die Cytokinsekretion könnte es möglich sein, dass es nicht nur zu einer Verzögerung des Konzentrationsanstieges von Cytokinen kommt, sondern auch zu einer quantitativen Beeinflussung der Cytokinsekretion. Diese Einflussnahme könnte eine Erklärung dafür sein, dass in einigen zitierten Untersuchungen zum perioperativen Cytokinverlauf bei Patienten unter ACVB-Operationen die untersuchten Cytokine gar nicht nachweisbar waren oder aber im Verlauf keinen signifikanten Konzentrationsanstieg aufwiesen.

Bei der Interpretation und dem Vergleich unterschiedlicher Studienergebnisse zum perioperativen Verlauf von Cytokinkonzentrationen bei Patienten unter ACVB-

Operationen muss daher der Einfluss von Pharmaka auf die Cytokinsekretion Berücksichtigung finden.

4.3.2 Extrakorporale Zirkulation

Bei allen Patienten unserer Untersuchung wurde innerhalb der Operation das gleiche Prinzip der extrakorporalen Zirkulation, wie unter 2.2.1 beschrieben, eingehalten. Unter Verwendung eines Membranoxygenators (Stöckert Instruments, Mutz an der Knatter, Deutschland) wurde der Blutfluss als non-pulsatiler Flow mit einem cardiac Index von 2,4 l/m²min. aufrecht erhalten. Die Operation wurde bei allen Patienten in moderater systemischer Hypothermie mit Bluttemperaturen zwischen 28 und 30°C durchgeführt.

4.3.2.1 Temperatur, Cardiac-Index, Flow

Mögliche Unterschiede in der Cytokinausschüttung bei Patienten unter hypothermer versus normothermer Bypass-Operation untersuchten Quigley et al. (1995). Ihre Untersuchung gab Hinweise darauf, dass die Temperatur auf die perioperative Ausschüttung von TNF- α -, IL-1 β - und IL-6 keinen Einfluss nimmt.

In der Studie von Frering et al. (1994) kam es ebenfalls zu keinem Anstieg der TNF- α - und IL-1 β -Konzentrationen im perioperativen Verlauf bei den Patienten in der Gruppe mit normothermer Bypass-Operation. Sie ermittelten jedoch für IL-6 und IL-8 zwei und vier Stunden nach Beginn des Bypasses einen perioperativen Peak. Im Vergleich zwischen normotherm und hypotherm durchgeführter Bypass-Operation erhoben Ohata et al. (1995) keinen Unterschied der IL-6-Konzentrationen bei ihren Patienten. Dagegen fanden sie im Vergleich erniedrigte IL-8-Konzentrationen bei den Patienten der normothermen Gruppe. TNF- α und IL-1 β stiegen, im Einklang mit Frering et al. (1994), postoperativ bei keinem der Patienten beider Gruppen an. Demgegenüber beschrieben Menasche et al. (1994) erhöhte Werte von TNF- α , IL-1 β und IL-6 bei Patienten einer normothermen Gruppe.

Cytokinkonzentrationen bei Patienten, deren Blutfluss als non-pulsatiler Flow bei einem Cardiac-Index von 2.4 l/m²min versus 1.8 l/m²min aufrechterhalten wurde, untersuchten Quigley et al. (1995). Sie konnten keine Unterschiede der Plasmakonzentrationen von TNF- α , IL-1 β und IL-6 bei den Patienten beider Gruppen feststellen. Die IL-8-Plasmakonzentrationen bei Patienten, bei denen der CPB mit pulsatilem versus non-pulsatilem Flow geführt wurde, erhoben Orime et al. (1999). Sie fanden bei den Patienten mit CPB unter pulsatilem Flow signifikant niedrigere IL-8-Konzentrationen

Wir schließen aus den vorgenannten Untersuchungen, dass das von uns eingesetzte Verfahren eines CPB unter Hypothermie mit non-pulsatilem Flow und einem Cardiac-Index von 2.4 l/m²min kaum Einfluss auf die perioperative Cytokinausschüttung der von uns untersuchten Cytokine nimmt. Jedoch sollte beim Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen eine mögliche Einflussnahme aufgrund der Anwendung anderer Verfahren Berücksichtigung finden.

4.3.3 Dauer der Operation, des CPB und der Aortenabklemmzeit sowie Schweregrad der Operation

Verschiedene Autoren diskutierten den Einfluss der Operationsdauer, der Dauer des CPB und der damit einhergehenden Ischämiephase sowie der Aortenabklemmzeit auf das Ausmaß der perioperativen Cytokinausschüttung bei Patienten unter ACVB-Operationen.

Eine Korrelation der IL-6- und IL-8-Plasmakonzentrationen mit der Aortenabklemmzeit, der Bypass-Zeit oder mit den hämodynamischen Verhältnissen während der Operation konnten Frering et al. (1994) in ihrer Untersuchung nicht feststellen.

Auch Whitten et al. (1998) zeigten, dass die perioperativen IL-6-Konzentrationen nicht mit der Aortenabklemmzeit korrelierten. Jedoch ermittelten sie in ihrer Untersuchung eine positive Korrelation zwischen der Bypass-Zeit und der Höhe der postoperativen IL-6-Konzentrationen. Eine deutlich positive Korrelation zwischen der Dauer des CPB und der IL-10-Plasmawerte bei Patienten mit ACVB-Operationen erhoben Harig et al. (1999), wobei sie eine noch höhere Korrelation zwischen der Ischämiezeit im Bypass und den IL-10-Plasmawerten ermittelten. Liebold et al. (1999) schlossen aus ihren Ergebnissen, dass

nicht der CPB per se die postoperativ steigenden Cytokinwerte bedingt, sondern die Ischämiephase. Diese Annahme stützten sie darauf, dass in der Reperfusionsphase IL-6 signifikant anstieg und zu allen Messzeitpunkten im Sinus Coronarius signifikant höher gemessen wurde als in den peripheren Blutproben. Signifikant steigende IL-6-Konzentrationen in der Reperfusionsphase erhoben auch Zahler et al. (1999).

Die inflammatorische Reaktion bei Patienten unter ACVB-Operationen mit versus ohne CPB untersuchten Struber et al. (1999). Bei den Patienten der Gruppe mit CPB zeigte sich IL-6 direkt postoperativ signifikant erhöht. Bei den Patienten der Gruppe ohne CPB stieg IL-6 postoperativ erst nach 24 Stunden signifikant an. Dieses Ergebnis könnte einen Hinweis darauf geben, dass es auch ohne den Blutkontakt mit körperfremden Material während des CPB, zu einer, wenn auch verzögerten, postoperativen Entzündungsreaktion kommt. Von Hall et al. (1997) wurde der Blutkontakt mit körperfremden Material als einer der primären Entzündungsinduktoren gewertet (siehe 1.1).

Eine positive Korrelation zwischen Operationsdauer und der Höhe der postoperativen IL-6-Konzentrationen ermittelten Cruickshank et al. (1990) und Sakamoto et al. (1994), wobei sich in ihren Untersuchungen die jeweiligen Operationen in ihrem Schweregrad unterschieden. Der erhobene Zusammenhang zwischen Operationsdauer und Höhe der postoperativen IL-6-Ausschüttung erwies sich bei Operationen mit Thorakothomie nicht so ausgeprägt wie bei Eingriffen ohne Thorakothomie (Sakamoto et al., 1994).

Cruickshank et al. (1990) stellten zudem in ihrer Studie eine positive Korrelation von IL-6-Konzentrationen und dem Schweregrad der Operation fest. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Resultaten von Baxevanis et al. (1994), die, im Vergleich zwischen leichteren und schwereren Operationen, bei Patienten mit schweren Operationen eine größere Amplitude der perioperativen Cytokinverläufe erhoben.

Im Gegensatz dazu fanden Butler et al. (1993b) keine positive Korrelation zwischen postoperativen TNF- α -Konzentrationen und der Dauer der Operation.

Die aufgezeigten Untersuchungsergebnisse, die sich überwiegend auf den perioperativen Verlauf von IL-6 beziehen, demonstrieren, wenn auch zum Teil widersprüchlich, eine Einflussnahme von Dauer und Schweregrad der Operation, Art der Durchführung und

Dauer des CPB, Aortenabklemmzeit und Ischämiezeit, sowie Reperfusionssphase auf die perioperative Cytokinausschüttung bei Patienten unter ACVB-Operationen.

In unserer Untersuchung hatten sich alle Patienten einer elektiven ACVB-Operation mit CPB unterzogen. Die Dauer der Operation, des CPB und der Aortenabklemmzeit differierten zwischen den Patienten nicht signifikant. Alle Patienten wurden dem gleichen Operations- und CPB-Regime unterzogen, woraus sich eine weitgehende Konstanz bezüglich der eingangs (Abs. 1.1) von Hall et al. (1997) resümierten drei primären Entzündungsinduktoren bei ACVB-Operationen mit CPB ergibt: 1. der Blutkontakt mit körperfremdem Material, 2. die Ischämie und nachfolgende Gewebealteration bei Reperfusionssyndrom und 3. die Endotoxämie.

Bei dem Vergleich unserer Ergebnisse des perioperativen Verlaufes von Cytokinkonzentrationen bei Patienten unter ACVB-Operation mit denen anderer Untersuchungen und für die Interpretation eventueller Unterschiede zwischen den einzelnen Studienergebnissen müssen diese diskutierten Einflussfaktoren Berücksichtigung finden.

4.3.4 Blutentnahmeort

Die Art des Probenmaterials und dessen Entnahmeort können Einfluss auf die Höhe bzw. Nachweisbarkeit der Cytokinkonzentrationen nehmen. So waren in der Untersuchung von Sakamoto et al. (1994) TNF- α und IL-1 β 3-6 Stunden postoperativ in der Drainageflüssigkeit nachweisbar, nicht aber im peripher entnommenen Blut. Die Konzentrationen von IL-6 und IL-8 erreichten in der Drainageflüssigkeit und in den peripher entnommenen Blutproben zum selben Zeitpunkt das perioperative Maximum, sie waren in der Drainageflüssigkeit jedoch signifikant höher als in den Blutproben der Patienten. Die perioperativen Plasmawerte von IL-6 im Sinus Coronarius bei Bypass-Operationen waren in der Untersuchung von Liebold et al. (1999) an allen Messzeitpunkten signifikant höher als die in peripher entnommenen Blutproben. Zu diesem Ergebnis kamen zuvor auch Wan et al. (1996) im Rahmen von Bypass-Operationen. Sie ermittelten an allen Messzeitpunkten signifikant höhere Plasmawerte von IL-6 als auch von TNF- α im Sinus

Coronarius gegenüber entsprechenden Werten aus peripher entnommenen Blutproben. Die Höhe der Plasmawerte von IL-10 und IL-8 erwies sich bei ihnen vom Entnahmeort unabhängig.

Die genannten Studienergebnisse zeigen, dass sowohl die Höhe der Cytokinkonzentrationen, als auch überhaupt die Nachweisbarkeit einiger Cytokine vom Ort der Entnahme und der Art des Probenmaterials abhängig sein können.

Der Einfluss des jeweiligen Ortes der Blutentnahme auf die untersuchten Cytokinkonzentrationen könnte für weitere Untersuchungen und das dafür zu wählende Verfahren von Interesse sein. Die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit denen anderer Untersuchungen ist hierdurch jedoch nicht eingeschränkt, da die meisten genannten Autoren die Blutentnahmen peripher venös vorgenommen haben.

4.3.5 Labormethodik

Variierende Ergebnisse in den verschiedenen Studien, in denen Cytokinkonzentrationen ermittelt wurden, ergeben sich zusätzlich aus dem unterschiedlichen Einsatz von Immuno- und Bio-Assays (Gearing et al., 1991). Auch Rothwell (1991) beschrieb differierende Ergebnisse zwischen Immuno- und Bio-Assays, wobei niedrigere Cytokinspiegel mit Bio-Assays gemessen wurden. Während mit Immunoassays die Konzentrationen von Cytokinen nachgewiesen werden können, bleibt der Nachweis mit Bio-Assays häufig aus. Entscheidend für die variierenden Ergebnisse ist zumeist die unterschiedliche Sensitivität der einzelnen Assays. In der Studie von Quigley et al. (1995) konnte gezeigt werden, dass TNF- α mit einem Assay, dessen Sensitivität mit 10 pg/ml angegeben war, zunächst nicht nachgewiesen werden konnte. Ein anderer Test mit einer Sensitivität von 0.5 pg/ml konnte jedoch in allen Messungen TNF- α -Konzentrationen erfassen. In der vorliegenden Untersuchung haben wir, wie im Abschnitt 2.5.2.1 eingehend beschrieben, die Konzentrationen von TNF- α , IL-1 β , IL-6 und IL-2R mit hochsensitiven Immunoassays und die Konzentrationen von IL-10 mit einem ultrasensitiven ELISA bestimmt.

Die Ergebnisse der diskutierten Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass die Wahl des Assays, ob Immuno- oder Bio-Assay und deren Sensitivität großen Einfluss auf die Höhe der Messergebnisse und zum Teil auch auf die Nachweisbarkeit der Cytokinkonzentrationen hat. Die Messergebnisse, die wie in unserer Untersuchung mittels Immunoassays mit hohen Sensitivitäten gewonnen wurden, sind wesentlich exakter und zuverlässiger.

Die bei der Diskussion der Cytokinverläufe (siehe Abs. 4.2) ermittelten Unterschiede zwischen unseren Untersuchungsergebnissen und denen anderer Studien könnten daher auch in der mangelnden Auswahl der Assays der verschiedenen Autoren begründet sein.

4.4 Vergleich der perioperativen Cytokinausschüttung zwischen älteren und jüngeren Patienten bei ACVB-Operationen

Der perioperative Verlauf der Cytokine TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 und sIL-2R bei elektiven ACVB-Operationen, älterer versus jüngerer Patienten, wurde erstmalig in unserer Studie in vivo untersucht.

In der nachfolgenden Diskussion kann somit nur auf Untersuchungen eingegangen werden, in denen in vitro ein Vergleich der Cytokinsekretion zwischen gesunden älteren und jüngeren Patienten im Rahmen unterschiedlich induzierter Entzündungsreaktionen vorgenommen wurde. Der von einer ACVB-Operation ausgehende Stressreiz war in diesen Untersuchungen nicht gegeben und blieb daher unberücksichtigt. Auf das jeweilige Studiendesign wird näher eingegangen.

Für unseren Vergleich der Cytokinausschüttung älterer versus jüngerer Patienten unter ACVB-Operation mit CPB wurden aufgrund der signifikant höheren Cytokinkonzentrationen nach Hämatokrit-Relativierung nur die korrigierten Messwerte herangezogen.

Mögliche Einflussfaktoren auf unsere Untersuchungsergebnisse, die beim Vergleich der perioperativen Cytokinausschüttung zwischen älteren und jüngeren Patienten eine

bedeutsame Rolle gespielt haben könnten, werden im Anschluss an die Diskussion der einzelnen Cytokinverläufe erörtert.

4.4.1 Tumor-Nekrose-Faktor- α

Die Ergebnisse der perioperativen TNF- α -Konzentrationen unterschieden sich in unserer Untersuchung zwischen der älteren und der jüngeren Patientengruppe zu keinem Messzeitpunkt signifikant.

Dieses Ergebnis steht mit Studienergebnissen verschiedener Autoren im Einklang, die im Rahmen einer stimulusinduzierten Entzündungsreaktion *in vitro* gezeigt haben, dass keine Unterschiede in der TNF- α -Sekretion zwischen gesunden älteren und jüngeren Probanden bestehen. So ermittelten Caruso et al. (1996) in ihrer Untersuchung keinen Unterschied der TNF- α -Sekretion mononuklearer Zellen nach Mitogenstimulation bei jüngeren versus älteren Probanden. Zu diesem Ergebnis kamen zuvor auch schon Riancho et al. (1994). Sie konnten in ihrer Probandengruppe (23-77 Jahre) keine Altersunterschiede der TNF- α -Ausschüttung von peripheren mononuklearen Zellen, mit und ohne LPS-Stimulation, nachweisen.

Die Ergebnisse einiger anderer Autoren geben Hinweise darauf, dass die Ausschüttung des proinflammatorischen Cytokins TNF- α bei älteren Probanden reduziert ist. So erhoben Bruunsgaard et al. (1999b) in ihrer Altersgruppen-vergleichenden Studie signifikant niedrigere TNF- α -Konzentrationen in der älteren Probandengruppe. In dieser *in vitro* Untersuchung wurden außer TNF- α auch IL-1 β und IL-6 in Vollblut-Kulturüberständen nach LPS-Stimulation bestimmt. Die Probanden der beiden Altersgruppen waren 19-31 Jahre bzw. 81 Jahre alt. Eine verringerte TNF- α -Sekretion bei älteren Probanden konnten auch Corsini et al. (1999) in ihrer Studie ermitteln. Sie untersuchten in ihrer Altersgruppen-vergleichenden Tierstudie die TNF- α -Ausschüttung LPS-stimulierter Alveolar-Makrophagen von Ratten.

Des Weiteren wurden von anderen Autoren Ergebnisse vorgestellt, die Hinweise auf erhöhte Konzentrationen des proinflammatorischen TNF- α bei gesunden älteren Probanden geben. So untersuchten O'Mahony et al. (1998) in einer *in vitro* Studie die TNF- α -, IL-1 β -

und IL-6-Sekretion bei älteren Probanden. Sie verglichen die Cytokinproduktion Phorbol-12-Myristat-13-Acetat(PMA)-stimulierter T-Zellen und Monozyten gesunder Donoren verschiedener Altersgruppen. Die TNF- α -Produktion der T-Zellen bei älteren Probanden war dabei signifikant höher als bei jüngeren, die TNF- α -Produktion der Monozyten in der älteren Gruppe leicht erhöht. Molteni et al. (1994) untersuchten in vitro den Unterschied der IL-1-, IL-2- und TNF- α -Produktion peripherer mononuklearer Zellen nach allogener Stimulation zwischen zwei geschlechtsgemischten Altersgruppen gesunder Probanden (23-43 Jahre und 62-81 Jahre). Sie ermittelten eine signifikant erhöhte TNF- α -Produktion der mononuklearen Zellen in der Gruppe der älteren Probanden.

Eine ebenfalls signifikant erhöhte TNF- α -Produktion mononuklearer Zellen von älteren Probanden nach Mitogenstimulation wiesen zuvor auch Fagilio et al. (1993) nach. Vor der Mitogenstimulation konnten sie jedoch keinen Unterschied der TNF- α -Werte zwischen den beiden Altersgruppen ihrer Studienteilnehmer erheben. Auch hier erfolgte der Gruppenvergleich mit gesunden Probanden (Mittelwerte der beiden Altersgruppen 26.8 und 80.2 Jahre).

Es wird deutlich, dass die Sekretion von TNF- α bei älteren Menschen in den verschiedenen in vitro Untersuchungen mit gesunden Probanden sehr kontrovers diskutiert wird. Hierbei wurde jedoch das Augenmerk vorwiegend auf die TNF- α -Sekretion bestimmter Zellgruppen nach unterschiedlicher Stimulation gelegt, woraus die Varianz der Ergebnisse resultieren könnte. Die vorliegenden Untersuchungen geben jedoch einen Anhalt dafür, dass bei älteren gesunden Menschen im Vergleich zu jüngeren, die Sekretion des proinflammatorischen Cytokins TNF- α verändert ist.

Im Gegensatz dazu ermittelten wir bei unseren älteren Patienten gegenüber jüngeren, die sich einer ACVB-Operation unterzogen, bereits präoperativ, wie auch intra- und postoperativ keine bedeutsam höheren TNF- α -Konzentrationen. Nach den Ergebnissen der geführten Poweranalyse ist dieses Ergebnis zu den Messzeitpunkten T3 bei einer Effektstärke von .83 und T4 bei einer Effektstärke von .58 am ehesten als Folge der von uns gewählten Stichprobengröße der untersuchten Altersgruppen zu sehen.

Weitere in vivo Untersuchungen bei Patienten unter ACVB-Operation mit CPB sind notwendig, um zu klären, ob es u.a. bei einer grösseren Stichprobenzahl zwischen älteren und jüngeren Patienten Unterschiede in der perioperativen Sekretion von TNF- α gibt.

4.4.2 Interleukin-1 β

Die perioperativen IL-1 β -Konzentrationen der älteren und der jüngeren Patienten unterschieden sich zu keinem Messzeitpunkt signifikant.

Eine in vitro Untersuchung von gesunden Probanden gibt im Einklang mit unserem Ergebnis einen Hinweis darauf, dass zwischen älteren und jüngeren Probanden keine Unterschiede in der Ausschüttung des proinflammatorischen Interleukin-1 β bestehen (Roubenoff et al., 1998). In dieser Studie wurde die IL-1 β -Produktion von nichtstimulierten Monozyten von Probanden zweier Altersgruppen (Mittelwerte 39 und 79 Jahre) untersucht. Demgegenüber stehen in vitro Ergebnisse verschiedener anderer Autoren, die im Altersgruppenvergleich Hinweise auf eine erhöhte Ausschüttung des proinflammatorischen IL-1 β bei älteren Probanden geben.

O'Mahony et al. (1998) konnten bei älteren Probanden in vitro eine erhöhte IL-1 β -Produktion von Monozyten nach PMA-Stimulation zeigen. Altersspezifische Unterschiede in der IL-1 β -Produktion von mononuklearen Zellen mit und ohne LPS-Stimulation untersuchten zuvor bereits Riancho et al. (1994) bei Probanden zweier Altersgruppen (< 55 und > 55 Jahre). Eine signifikant höhere IL-1 β -Produktion der mononuklearen Zellen konnte bei den Probanden der älteren Gruppe sowohl nach LPS-Stimulation als auch ohne Stimulation gezeigt werden. Nach allogener Stimulation berichteten auch Molteni et al. (1994) bei den Teilnehmern einer älteren Probandengruppe eine signifikant erhöhte IL-1 β -Produktion von peripheren mononuklearen Zellen. Ihre Untersuchung erfolgte in zwei geschlechtsgemischten Altersgruppen (62-81 Jahre und 23-43 Jahre) mit gesunden Probanden. Eine signifikant höhere IL-1 β -Produktion unstimulierter mononuklearer Zellen fanden auch Fagilio et. al (1993) in ihrer älteren Probandengruppe. Sie hatten gesunde Probanden zweier Altersgruppen (Altersmittelwerte 26.8 und 80.2 Jahre) untersucht, die nach Kriterien des Senieur Protokolls (siehe 4.5.4) ausgewählt worden waren.

Im Gegensatz dazu erhoben Bruunsgaard et al. (1999b) bei Probanden einer älteren Gruppe in Vollblut-Kulturüberständen nach LPS-Stimulation eine signifikant erniedrigte IL-1 β -Produktion. Das Alter ihrer Probandengruppen lag bei 19-31 bzw. 81 Jahren.

Die in vitro Untersuchungsergebnisse der genannten Autoren variieren sehr. Zm einen konnten unstimuliert keine Unterschiede der IL-1 β -Konzentrationen zwischen älteren und jüngeren gesunden Menschen erhoben werden, zum anderen wurden bei älteren gesunden Probanden erniedrigte oder erhöhte IL- β -Konzentrationen erhoben. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in diesen Untersuchungen jeweils gesunde Probanden untersucht wurden. Außerdem handelte es sich bei allen genannten Studien um in vitro Untersuchungen unterschiedlicher Zellgruppen bzw. Vollblutkulturen. In vivo Untersuchungen der perioperativen IL-1 β -Ausschüttung bei Patienten unter ACVB-Operation mit CPB stehen bisher noch nicht für eine weitere Diskussion zur Verfügung.

Wir haben in unserer in vivo Untersuchung zwischen älteren und jüngeren Patienten unter ACVB-Operation keine bedeutsamen Unterschiede im perioperativen Verlauf der IL-1 β -Plasmakonzentrationen erhoben. Die Ergebnisse der Poweranalyse für die IL-1 β -Konzentrationen weisen bei einer geringen Effektstärke $< .50$ zu allen Messzeitpunkten daraufhin, dass auch bei grösseren Stichproben keine bedeutsamen Unterschiede der perioperativen IL-1 β -Sekretion zwischen älteren und jüngeren Patienten zu erheben wären. Dennoch sollten die überwiegend kontroversen Ergebnisse der IL-1 β -Sekretion, die zwischen älteren gesunden Probanden und älteren Patienten unter ACVB-Eingriffen bestehen, sowie die später diskutierten möglichen Einflussfaktoren auf unser Ergebnis, Anlass für weitere Untersuchungen des perioperativen Verlaufes von IL-1 β bei älteren versus jüngeren Patienten geben.

4.4.3 Interleukin-6

Die perioperativen IL-6-Konzentrationen unterschieden sich zwischen den älteren und den jüngeren Patienten in unserer Untersuchung zu keinem Messzeitpunkt signifikant.

Die in vitro Untersuchungen von Bruunsgaard et al. (1999b) und Candore et al. (1993) bei gesunden Probanden bieten im Einklang mit unserem Untersuchungsergebnis Hinweise darauf, dass zwischen älteren und jüngeren Probanden keine bedeutsamen Unterschiede in der Ausschüttung des proinflammatorischen Interleukin-6 bestehen. Sie berichteten

stimuliert als auch unstimuliert keine bedeutsamen Altersunterschiede der IL-6-Sekretion. Bruunsgaard et al. (1999b) ermittelten nach LPS-Stimulation die IL-6-Konzentrationen in Vollblut-Kulturüberständen von gesunden Probanden zweier Altersgruppen (19-31 Jahre und 81 Jahre). Candore et al. (1993) untersuchten in ihrer Studie die unstimulierte und PHA-stimulierte IL-6-Produktion von mononuklearen Zellen von Probanden geschlechtsgemischter Altersgruppen (20-64 Jahre und 66-87 Jahre).

Im Gegensatz hierzu finden sich in der Literatur verschiedene altersvergleichende in vitro und in vivo Studien, die bei gesunden älteren Probanden höhere Konzentrationen der proinflammatorischen Interleukine, z.B. auch IL-6, ermittelten. So untersuchten Roubenoff et al. (1998) die IL-6-Produktion von nicht stimulierten Monozyten der Teilnehmer zweier Altersgruppen (Mittelwerte 79 und 39 Jahre). Sie fanden eine signifikant höhere IL-6-Produktion der Monozyten in der älteren Probandengruppe. Auch die Untersuchung von O'Mahony et al. (1998) zeigte im Altersgruppenvergleich gesunder Probanden in der älteren Gruppe eine signifikant höhere IL-6-Produktion der T-Zellen nach vorangegangener PMA-Stimulation, sowie eine leicht erhöhte IL-6-Produktion der stimulierten Monozyten. Deutlich höhere IL-6-Konzentrationen in Kulturüberständen nach Mitogenstimulation konnten Sindermann et al. (1993) in ihrer Studie bei den Teilnehmern einer älteren Probandengruppe nachweisen. Daynes et al. (1993) erhoben in ihrer in vitro Studie im Altersgruppenvergleich (18-50 Jahre und > 65 Jahre) ebenfalls bei gesunden Probanden der älteren Gruppe signifikant höhere IL-6-Konzentrationen in Kulturüberständen. Dieses Ergebnis konnten die Autoren auch bei älteren Mäusen, im Vergleich jüngerer versus älterer Tiere, in einer parallel durchgeführten in vivo Untersuchung bestätigen. In einer in vivo geführten Untersuchung wiesen Ershler et al. (1993a) im Plasma gesunder Probanden ihrer älteren Gruppe (Alter der Gruppen 21-35 und 67-99 Jahre) signifikant höhere IL-6-Konzentrationen nach. In ihrer parallel hierzu durchgeführten Altersgruppenvergleichenden Studie bei Rhesusaffen zeigten sie ebenso linear zum Alter hoch signifikant steigende IL-6-Plasmawerte.

Diese zur Verfügung stehenden in vitro und in vivo Untersuchungen bei gesunden älteren Menschen und Tieren bieten damit kontroverse Ergebnisse bezogen auf Altersunterschiede in der Sekretion des proinflammatorischen Interleukin-6. Es werden sowohl stimuliert als

auch unstimuliert bei einzelnen Zelltypen zum einen keine Unterschiede der IL-6-Ausschüttung zwischen älteren und jüngeren Probanden beschrieben, zum anderen aber auch höhere IL-6-Konzentrationen bei älteren Probanden. Insgesamt dominieren jedoch die Hinweise auf eine höhere IL-6-Ausschüttung bei älteren gesunden Menschen und Tieren.

Eine erhöhte IL-6-Sekretion bei älteren Patienten, so auch bei Patienten mit ACVB-Operationen, könnte eine Erklärung für die eingangs beschriebene höhere postoperative Komplikationsrate älterer versus jüngerer Patienten bieten.

In unserer Untersuchung wurde jedoch kein bedeutsamer Unterschied der IL-6-Sekretion zwischen älteren versus jüngeren Patienten, die sich einer elektiven ACVB-Operation mit CPB unterzogen, ermittelt. Dieses Ergebnis sollte jedoch auch unter Berücksichtigung der geführten Poweranalyse und der ermittelten Effektstärken gesehen werden. Hier zeigten sich für IL-6 im Vergleich zwischen älteren und jüngeren Patienten zum Zeitpunkt T1 ein starker Effekt und zu den Zeitpunkten T3 und T4 jeweils mittelstarke Effekte. Unter Berücksichtigung der von uns in der Poweranalyse ermittelten Ergebnisse zur Gruppengröße sollten weitere Untersuchungen geführt werden, um für dieses Patientenkollektiv mögliche Altersunterschiede in der perioperativen IL-6-Sekretion weiter diskutieren zu können.

4.4.4 Interleukin-10

Die perioperativen IL-10-Konzentrationen älterer versus jüngerer Patienten unterschieden sich in unserer Untersuchung zu keinem Messzeitpunkt signifikant.

Nur wenige Studien haben bisher die IL-10-Sekretion von älteren versus jüngeren Probanden untersucht. Ergebnisse von Studien bei gesunden Probanden, die keinem operativen Stressreiz ausgesetzt waren, geben Hinweise auf höhere Konzentrationen des antiinflammatorischen IL-10 bei älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren.

So untersuchten Meyer et al. (1996) in der Bronchoalveolarlavage von gesunden Teilnehmern dreier Altersgruppen (20-36 Jahre, 45-55 Jahre und 65-78 Jahre) die IL-10-

Konzentrationen. Sie ermittelten in der älteren Probandengruppe (> 65 Jahre) deutlich höhere IL-10-Werte.

Auch Bruunsgaard et al. (1999a) fanden höhere IL-10-Werte bei älteren gesunden Probanden. Sie untersuchten zwei alters- und geschlechtsgemischte Probandengruppen (37-55 Jahre und 68-91 Jahre) und ermittelten bei den Teilnehmern der älteren Gruppe (68-91 Jahre) signifikant höhere IL-10-Plasmakonzentrationen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen geben damit Hinweise auf eine höhere IL-10-Sekretion bei gesunden älteren Probanden. Jedoch nur in der Untersuchung von Bruunsgaard et al. (1999a) wurden, in Übereinstimmung mit unserer Untersuchung, in vivo Plasmakonzentrationen älterer versus jüngerer Probanden ermittelt. Aber es handelte sich auch hier wiederum um gesunde Probanden, so dass das Ergebnis dieser Autoren für den Vergleich von Altersunterschieden der perioperativen IL-10-Sekretion bei Patienten unter ACVB-Operation wenig aussagekräftig erscheint..

Bei unseren älteren Patienten mit KHK, die sich einer elektiven ACVB-Operation unterzogen, erhoben wir keinen bedeutsamen Unterschied im perioperativen Verlauf der IL-10-Konzentrationen vom präoperativen bis zum ersten postoperativen Tag im Vergleich zu den jüngeren Patienten. Der mittelstarke Effekt zum Messzeitpunkt T2 und starke Effekt zum Zeitpunkt T3 sowie die Ergebnisse der Poweranalyse geben jedoch Hinweise darauf, dass bei einer grösseren Stichprobenzahl Unterschiede zwischen den Altersgruppen erwartet werden könnten, so dass weitere Studien, bei denen unser Studiendesign und die von uns im weiteren diskutierten Einflussfaktoren Berücksichtigung finden sollten, erforderlich sind.

4.4.5 sInterleukin-2R

Die perioperativen sIL-2R-Konzentrationen unterschieden sich in unserer Untersuchung zwischen den Patienten der älteren und denen der jüngeren Gruppe zu keinem Messzeitpunkt signifikant.

Auch hier können nach Literaturrecherche nur Studienergebnisse von Autoren diskutiert werden, die ausschließlich bei gesunden Probanden in vitro Untersuchungen vorgenommen haben.

Die Ergebnisse von in vitro Studien bei gesunden Probanden, die dem Senieur Protokoll folgten (siehe Abs. 4.5.4), geben Hinweise auf niedrigere sIL-2R-Konzentrationen bei Probanden mit zunehmendem Alter.

So ermittelten z.B. Sindermann et al. (1993) in Kulturüberständen nach Mitogen-Stimulation signifikant niedrigere sIL-2R-Konzentrationen bei den Teilnehmern der älteren Probandengruppe im Vergleich zu den Teilnehmern einer jüngeren Gruppe. Auch Chopra et al. (1989) und Caruso et al. (1991) ermittelten bei älteren Probanden eine geringere sIL-2R-Produktion der mononuklearen Zellen im Vergleich zu jüngeren Probanden. Diese Ergebnisse bieten Hinweise auf eine verringerte T-Zellaktivität bei älteren gesunden Menschen.

Nach ACVB-Operationen mit CPB konnten wir in unserer Untersuchung keine Unterschiede der sIL-2R-Sekretion zwischen den Patienten der älteren und der jüngeren Patientengruppe bis zum ersten postoperativen Tag erheben. sIL-2R stieg während unseres gesamten Messzeitraumes in beiden Altersgruppen gleichermaßen an. Es werden in der Literatur Untersuchungsergebnisse beschrieben, die Hinweise darauf geben, dass ab dem zweiten postoperativen Tag nach ACVB-Operation bei älteren Patienten eine niedrigere T-Zellaktivität besteht (Hisatomi et al., 1997). Da sIL-2R erst bei Rezeptor-Liganden-Bindung zwischen IL-2 und dem IL-2R der T-Zelle entsteht, könnte angenommen werden, dass ab diesem Zeitpunkt und folgender Latenzzeit Altersgruppenunterschiede der sIL-2R-Konzentrationen bestehen. Dabei sollte aber nicht außer Acht gelassen werden, dass wir in unserer Studie bereits präoperativ keine Unterschiede der Konzentrationen von sIL-2R als auch aller anderen untersuchten Cytokine zwischen älteren und jüngeren Patienten erheben konnten.

Um mögliche Unterschiede im perioperativen Verlauf von sIL-2R-Konzentrationen zwischen älteren und jüngeren Patienten unter ACVB-Operation mit CPB eingehender diskutieren zu können, bedarf es daher weiterer Untersuchungen mit Messzeiträumen über den zweiten postoperativen Tag hinaus. Vor dem zweiten postoperativen Tag ist auch nach den von uns berechneten Effektstärken für unsere Messzeitpunkte T1, T2, T3 und T4 und

den Ergebnissen der geführten Poweranalyse nicht mit bedeutsamen Unterschieden zwischen der älteren und der jüngeren Patientengruppe in der sIL-2R-Sekretion zu rechnen.

4.5 Einflussfaktoren auf den Vergleich der Cytokinausschüttung älterer versus jüngerer Patienten bei ACVB-Operationen

4.5.1 Stichprobengröße

Ein wesentlicher Faktor, der Einfluss auf unsere erhobenen Ergebnisse genommen haben könnte, ist die Stichprobengröße unserer beiden Altersgruppen.

Bisher ist niemand der Frage nachgegangen, ob es zwischen älteren und jüngeren Patienten, die sich einer elektiven ACVB-Operation mit CPB unterziehen, Unterschiede in der perioperativen Cytokinausschüttung gibt. Damit gab es bei der Erarbeitung unseres Studienkonzeptes keine Vorgaben der zu wählenden Stichprobengrößen. Diese Untersuchung ist somit wegweisend und die Ergebnisse unserer Poweranalyse (siehe Anhang) könnten als Grundlage für nachfolgende Untersuchungen dienen. Den ermittelten Effektstärken für TNF- α zum Zeitpunkt T3 mit .83 und für IL-6 zum Zeitpunkt T1 mit .80, sowie mittelstarken Effekten für TNF- α zum Zeitpunkt T4, für IL-6 zu den Zeitpunkten T3 und T4 und für IL-10 zu den Zeitpunkten T2 und T3 folgend sollten weitere Untersuchungen mit höherer Stichprobenzahl geführt werden (siehe Poweranalyse). Unsere gewählte Stichprobenzahl erwies sich für die jeweiligen Effektstärken jedoch als zu klein.

Ein bedeutsamer Unterschied der postoperativen sIL-2R-Sekretion zwischen älteren und jüngeren Patienten ist nach dieser Poweranalyse und den errechneten Effektstärken als unwahrscheinlich anzusehen.

4.5.2 Altersspreizung

Für viele Cytokine konnten bei gesunden Probanden Hinweise auf Altersunterschiede beschrieben werden, wobei das Alter der jüngeren Probanden überwiegend zwischen 20

und 40 Jahren lag und das der älteren Probanden meist über 60 Jahren, teilweise über 90 Jahren lag (u.a. Ershler et al., 1993a; Daynes et al.; 1993 und Bruunsgaard et al., 1999a).

Die Patienten unserer Untersuchung waren zwischen 44 und 71 Jahre alt, die Altersmittelwerte der beiden Gruppen lagen bei 42.9 Jahre \pm 2.9 und 68.8 Jahre \pm 1.0. Eine mögliche Ursache dafür, dass wir in unserer Untersuchung zwischen älteren und jüngeren Patienten keine signifikanten Unterschiede der perioperativen Cytokinverläufe bei ACVB-Operation mit CPB erhoben haben, könnte die von uns gewählte Altersspreizung der Altersgruppen sein. Bei der Erarbeitung des Studiendesigns für diese Untersuchung stand jedoch im Vordergrund, dass zwischen den beiden Altersgruppen eine möglichst hohe Vergleichbarkeit bezüglich AZ, EZ und Begleiterkrankungen der Patienten erreicht werden sollte, um dem Anspruch des Senieur Protokolls weitestgehend zu genügen. Bei einem höheren Alter der Patienten in der älteren Teilnehmergruppe hätten wir dieser Maßgabe nicht folgen können.

Die Ergebnisse der Untersuchung von Mysliwska et al. (1998) geben Hinweise darauf, dass bei gesunden Probanden die altersbedingte Veränderung, z.B. der IL-6-Ausschüttung, mit 36 Jahren beginnt und bis zum siebzigsten Lebensjahr fortschreitet. Beim Vergleich der Patienten unserer Altersgruppen haben wir diese untere Altersgrenze mit 41 Jahren zwar nicht erreicht, ein möglicher Unterschied in der Cytokinausschüttung hätte jedoch bei dem von uns gewählten Altersunterschied der Gruppen laut dieser Untersuchung vermutet werden können. Hierbei darf wiederum nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich in unserer Untersuchung nicht um gesunde Probanden handelte.

4.5.3 Komorbidität

Das numerische Alter per se beeinflusst nach Untersuchungen von Hisatomi et al. (1989) nicht den perioperativen Verlauf der immunologischen Parameter und damit auch nicht die postoperative inflammatorische Reaktion bei ACVB- und Herzklappen-Operationen. Sie untersuchten bei Patienten unterschiedlicher New York Heart Association Klassifikationen (NYHA-Klassifikationen) den perioperativen Verlauf der zellulären Immunantwort (T3, T4, T8 und T4/T8 Ratio) und der IL-2-Produktion. Die NYHA-Klassifikation nimmt eine

Einstufung der Herzkrankheiten nach Schweregrad der klinischen Symptomatik von NYHA I bis NYHA IV vor. Sie ermittelten, dass im Rahmen der postoperativen Suppression der IL-2-Produktion bei den Patienten mit NYHA IV am siebten postoperativen Tag noch signifikant niedrigere IL-2-Werte gemessen wurden als bei Patienten der NYHA III. Die IL-2-Konzentrationen bei den Patienten mit NYHA II waren am siebten postoperativen Tag wieder auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt. Die erniedrigte IL-2-Produktion bei Patienten der Gruppe NYHA IV zeigte sich bereits präoperativ und intensivierte sich weiter während der operativen Belastungsreaktion. Dieses Ergebnis weist in Abhängigkeit von der NYHA-Klassifikation auf eine prolongierte postoperative Immunsuppression hin. So berichteten auch Fernandez et al. (1997) in ihrer Studie zu perioperativen Risikofaktoren bei Bypass-Operationen über eine niedrigere Mortalität bei Patienten, die jünger als 65 Jahre waren. Sie sahen aber nicht das numerische Alter für das höhere perioperative Mortalitätsrisiko als entscheidend an, sondern die höhere Komorbidität der älteren Patienten. Als bedeutsame risikosteigernde Faktoren der perioperativen Mortalität der älteren Patienten gaben sie Diabetes, Hypertonus, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz an. Als primär risikosteigernde Faktoren von perioperativen Komplikationen werteten sie eine höhere NYHA-Klasse, Herzinsuffizienz, Notfalloperation und weibliches Geschlecht.

Aus diesen Untersuchungsergebnissen ergeben sich Hinweise darauf, dass eine höhere NYHA-Klasse bei Patienten mit ACVB-Operationen präoperativ und postoperativ zu einer veränderten Cytokinausschüttung führt, die unabhängig vom numerischen Alter auftritt. Des Weiteren führt eine höhere Komorbidität bei Patienten, die sich einer ACVB-Operationen unterziehen, zu einer höheren postoperativen Komplikationsrate, die ebenfalls unabhängig vom numerischen Alter zu sein scheint.

Unter Berücksichtigung solcher möglichen Einflussfaktoren untersuchten wir nur männliche Patienten, die sich elektiven ACVB-Operationen unterzogen. Diabetes, Hypertonus und Herzinfarkt waren bei unseren Patienten als typische Begleiterkrankungen der Angina Pectoris zwar vertreten, aber in beiden Gruppen gleichermaßen. Keiner unserer Patienten erhielt nach NYHA-Klassifikation die Einstufung Grad II-IV. So war eine hohe Vergleichbarkeit bezüglich bestehender Begleiterkrankungen zwischen den beiden Altersgruppen unseres Patientenkontingents gegeben.

4.5.4 Auswahlkriterien immunogerontologischer Untersuchungen

Unterschiedliche und subjektive Auswahlkriterien bezüglich des Gesundheits- bzw. Krankheitszustandes von Probanden führen nach Ligthart et al. (1990) zu verschiedenen und sich scheinbar widersprechenden Ergebnissen immunogerontologischer Studien.

1984 wurde in einer Arbeitsgruppe der EURAGE (Concerted Action Programme on Ageing of the European Community) das Senieur Protokoll (SP) erarbeitet (Ligthart et al., 1984), welches die Auswahlkriterien immunogerontologischer Studien bezüglich Begleiterkrankungen, Laborparameter und Medikamenteneinnahme der Probanden standardisieren sollte. Die Ergebnisse von Mysliwska et al. (1998) bestätigten nochmals die Notwendigkeit dieses standardisierenden Protokolls für immunogerontologische Studien. Sie untersuchten drei Altersgruppen (20-35 Jahre, 36-59 Jahre und 60-70 Jahre) und unterteilten diese nach Senieur Protokoll in die Untergruppen „healthy“ („gesund“) und „almost healthy“ („annähernd gesund“). Sie ermittelten in der Gruppe, der nach Senieur Protokoll gesunden Patienten, keinen Unterschied zwischen den Altersgruppen bezüglich der gemessenen Cytokinkonzentrationen. Probanden, die die SP-Kriterien nicht vollständig erfüllten, wiesen niedrigere IL-2-Konzentrationen auf. Die IL-6-Konzentrationen zeigten sich bei den Probanden der mittleren Altersgruppe mit ansteigender Tendenz, die in der „almost healthy“-Probandengruppe noch deutlicher war.

Diese Untersuchungsergebnisse offenbaren zum einen, dass es erforderlich ist, immunogerontologische Studien zu standardisieren. Zum anderen geben sie aber auch Hinweise darauf, dass im Verlauf der Alterung eines Menschen nicht nur das numerische Alter per se für Veränderungen in der Cytokinausschüttung verantwortlich ist. Auch der Gesundheits- bzw. Krankheitszustand der Patienten unterschiedlicher Altersgruppen in den verschiedenen SP-Gruppen scheinen für Verschiebungen in der Cytokinsekretion ursächlich zu sein.

In Übereinstimmung mit dieser These stehen Studienergebnisse von Chang et al. (1995), Hussain et al. (1996) und Feugeas et al. (1997), die veränderte Cytokinsekretionen bei Patienten mit Diabetes Mellitus beschrieben, sowie Resultate einer Studie von Terao und Fukase (1991), die Zusammenhänge von Hyperlipidämie mit IL-2, IL-2R und T-Zell-Proliferation ermittelten. Diese Arbeiten bestätigen einerseits die Notwendigkeit einer

Standardisierung immunologischer, altersvergleichender Studien, andererseits fordern sie dazu auf, die immunologischen Veränderungen im Alterungsprozess auch bei Krankheit oder unter Belastungssituationen zu untersuchen. Bisher wurden jedoch immungerontologische Untersuchungen der Cytokinsekretion, entsprechend dem SP, primär nur bei gesunden Probanden vorgenommen.

Die Absicht unserer Studie lag darin, der klinischen Relevanz folgend Altersunterschiede in der perioperativen Cytokinausschüttung bei ACVB-Operationen von Patienten mit KHK zu untersuchen. Somit wurden die Patienten der Altersgruppen nicht nach den Kriterien des SP rekrutiert. Die Vergleichbarkeit der Patienten untereinander und zwischen den Altersgruppen stand für uns Vordergrund und wurde dadurch erreicht, dass wir nur Patienten mit KHK und Koronarsklerose und den damit verbundenen Begleiterkrankungen in die Studie eingeschlossen haben. Die Patienten mussten einen guten AZ und EZ aufweisen und es durfte ausschließlich die Operationsindikation eines elektiven ACVB-Eingriffs gestellt worden sein.

4.5.5 Veränderung der Cytokinausschüttung bei Koronarsklerose

Alle Patienten unserer Untersuchung waren an einer KHK bei Arteriosklerose der Herzkranzgefäße erkrankt.

Untersuchungen von Tracy (1999) und Plutzky (2001) geben Hinweise darauf, dass Arteriosklerose mit einer inflammatorischen Reaktion assoziiert ist. Fukumoto et al. (1997) und Yudkin et al. (2000) wiesen in ihren Studien eine positive Korrelation zwischen einer inflammatorischen Reaktion unter Erhöhung der proinflammatorischen Cytokinsekretion und Arteriosklerose nach. Rifai et al. (1999) erhoben in vivo bei Patienten mit KHK, im Vergleich zu gesunden Probanden, signifikant höhere IL-6-Plasmakonzentrationen. Quadros et al. (2001) ermittelten bei Patienten mit Koronarsklerose, im Vergleich zu gesunden Probanden, signifikant höhere TNF- α - und sIL-2R-Konzentrationen.

Wir haben bei unseren an KHK erkrankten Patienten nicht nur postoperativ, sondern bereits präoperativ, bevor die Patienten der elektiven ACVB-Operation ausgesetzt wurden, bei einer niedrigen Stichprobengröße keine bedeutsamen Unterschiede der Cytokinausschüttung zwischen jüngeren versus älteren Patienten erhoben. Demgegenüber

werden bei gesunden älteren Probanden, im Vergleich zu jüngeren, höhere proinflammatorische Cytokinkonzentrationen beschrieben (Rabinovich et al., 1985; Wei et al., 1992; Fagiolo et al., 1993; Molteni et al., 1994).

Daraus könnte geschlossen werden, dass aufgrund der bei unseren Patienten bestehenden Arteriosklerose bereits präoperativ eine erhöhte Cytokinsekretion bestanden haben könnte, die jedoch wegen fehlender Plasma-Normwerte für Cytokine schwer nachweisbar ist. Aufgrund dieser vermuteten, bereits bestehenden Erhöhung der Cytokinkonzentrationen bei den Patienten beider Altersgruppen, könnten eventuelle Unterschiede der Cytokinausschüttung soweit überlagert worden sein, dass diese bei der von uns gewählten, niedrigen Stichprobengröße der Gruppen (je 7 Patienten) nicht ermittelt werden konnten.

4.6 Schlussfolgerung

Die Hämodilution bei Patienten unter aorto-coronaren Venen-Bypass-Operationen mit cardiopulmonalem Bypass sollte bei der Ermittlung der Cytokinkonzentrationen im perioperativen Verlauf aufgrund der mit diesem Eingriff einhergehenden Flüssigkeitsverschiebungen Beachtung finden

Die am Hämatokrit korrigierten Cytokinkonzentrationen waren in unserer Untersuchung jeweils signifikant höher als die unkorrigierten Cytokinkonzentrationen. Um den perioperativen Verlauf der Cytokinausschüttung in Ausmaß und Höhe richtig bewerten und eine Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren ermöglichen zu können, sollte die Hämatokritrelativierung der perioperativen Cytokinkonzentrationen von Patienten bei ACVB-Operationen mit CPB unerlässlich sein.

Bei ACVB-Operationen mit CPB kommt es intraoperativ und weiter postoperativ, am Abend des Operationstages, zu einer steigenden Sekretion von TNF- α und IL-1 β , die für die Induktion der postoperativen Entzündungsreaktion verantwortlich gemacht werden, und zum Anstieg der Sekretion von IL-6, das mit der Unterhaltung des inflammatorischen Prozesses assoziiert wird. Ein Absinken dieser proinflammatorischen Cytokine erfolgt am ersten postoperativen Tag, wobei sie bezogen auf die präoperativen Ausgangswerte erhöht bleiben. Im Hinblick auf die mit der postoperativen Cytokinausschüttung assoziierten postoperativen Komplikationen ist es von Bedeutung, den Zeitpunkt der maximalen Ausschüttung proinflammatorischer Cytokine zu ermitteln. Die Zeitpunkte des perioperativen Maximums der proinflammatorischen Cytokine TNF- α , IL-1 β und IL-6 variieren in verschiedenen Untersuchungen aufgrund unterschiedlich gewählter Messzeitpunkte und u.a. durch den nicht berücksichtigten Effekt der Hämodilution stark. Unsere Untersuchungsergebnisse geben Hinweise darauf, dass das perioperative Maximum von TNF- α , IL-1 β und IL-6 entgegen früherer Annahmen nicht intraoperativ, sondern postoperativ zu suchen ist. In unserer Untersuchung lag es jeweils postoperativ am Abend des Operationstages. Die genaue zeitliche Erfassung des postoperativen Maximums der proinflammatorischen Cytokine bedarf, unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse und des

Hämodilutionseffektes, weiterer Untersuchungen mit engmaschigen postoperativen Messungen bis 24 Stunden nach Operationsende.

Das antiinflammatorische IL-10 steigt im perioperativen Verlauf von ACVB-Operationen mit CPB nur kurzzeitig an. Bis zum ersten postoperativen Tag sinkt IL-10 wieder auf das Niveau präoperativer Werte ab. Die gewählten Messzeitpunkte der einzelnen Autoren und damit auch die erhobenen Zeitpunkte der Maxima variieren. Wir erhoben für IL-10 in Bezug zum Ausgangsniveau signifikant erhöhte Konzentrationen nur postoperativ, am Abend des Operationstages. Der Anstieg von IL-10 erwies sich in unserer Untersuchung zeitlich assoziiert mit dem maximalen Anstieg der proinflammatorischen Cytokine. Die differierenden Angaben zum perioperativen Anstieg und Maximum von IL-10 sollten in weiteren Untersuchungen, die engmaschige Messungen von Beginn des CPB bis zum ersten postoperativen Tag vornehmen, geklärt werden.

sIL-2R steigt bis zum Abend des ersten postoperativen Tages – über 24 Stunden postoperativ – signifikant an.

Die in der Literatur beschriebene erhöhte postoperative Komplikationsrate älterer Patienten nach ACVB-Operationen scheint nach unseren Ergebnissen nicht auf bedeutsame Unterschiede der perioperativen Cytokinausschüttung älterer versus jüngerer Patienten zurückzuführen zu sein.

Zwischen älteren und jüngeren Patienten mit vergleichbarem Management des Anästhesieverfahrens und der Operation, sowie einer hohen Selektion bezüglich AZ, EZ, Operationsindikation und Begleiterkrankungen, zeigte sich in unserer Untersuchung bei der von uns gewählten Stichprobengröße vom Abend des präoperativen Tages bis zum Abend des ersten postoperativen Tages kein signifikanter Unterschied in der perioperativen Cytokinausschüttung. Aus den Ergebnissen der geführten Poweranalyse und den ermittelten teilweise mittelstarken und starken Effekten für den Vergleich der Cytokinkonzentrationen zwischen älteren und jüngeren Patienten im perioperativen Verlauf unter ACVB-Operation, ergeben sich jedoch Hinweise, dass bei grösseren Stichprobenzahlen mit einer Power von 80% bedeutsame Unterschiede in der Cytokinkonzentration zwischen den Altersgruppen nachzuweisen wären.

Bereits präoperativ waren in unserer Untersuchung zwischen den beiden Altersgruppen mit geringer Stichprobengröße keine bedeutsamen Unterschiede der Cytokinkonzentrationen

nachzuweisen. Einleitend wurde auf die mannigfaltigen, teils pathologischen Wirkungen der Cytokine und auf die Korrelation von Konzentrationsveränderungen der Cytokine mit speziellen Krankheitsbildern hingewiesen. Des Weiteren gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass es bei Arteriosklerose, die bei allen unseren Patienten diagnostisch erhoben wurde, zu Veränderungen der proinflammatorischen Cytokinausschüttung kommt. Daher könnte angenommen werden, dass die bestehende und zur ACVB-Operation führende Erkrankung der KHK unserer Patienten, bei Koronarsklerose, zu Konzentrationsänderungen der Cytokine geführt haben könnte, die bei den Patienten aller Altersgruppen gleichermaßen vorhanden sind. Hierdurch könnten altersspezifische Unterschiede, wie sie bei gesunden Menschen in vergleichbaren Altersstufen gefunden wurden und auf die es auch in unserer Untersuchung Hinweise gibt, soweit überlagert worden sein, dass sie bei unseren Patientengruppen mit einer jeweiligen Stichprobengröße von nur 7 Patienten, nicht bedeutsam in Erscheinung getreten sind.

Weitere Untersuchungen der Cytokinausschüttung im perioperativen Verlauf bei ACVB-Operationen im Vergleich zwischen älteren und jüngeren Patienten sind erforderlich, um die erhöhte postoperative Komplikationsrate älterer Patienten nach ACVB-Eingriffen mit CPB diskutieren zu können und sollten insbesondere folgenden Fragen nachgehen:

Können bei einer größeren Stichprobenzahl, entsprechend den Ergebnissen unserer Poweranalyse, bedeutsame Unterschiede der perioperativen Cytokinausschüttung zwischen älteren und jüngeren Patienten ermittelt werden?

Bestehen Unterschiede in der Cytokinausschüttung zwischen Probanden, die nach Senieur Protokoll ausgewählt wurden, und Patienten mit koronarer Herzkrankheit bei Koronarsklerose jeweils im Inter- und Intragruppenvergleich zwischen älteren und jüngeren Probanden- / Patientengruppen?

5 Zusammenfassung

Aorto-coronare Venen-Bypass (ACVB)–Operationen mit cardiopulmonalem Bypass (CPB) induzieren eine systemische Entzündungsreaktion. Große Flüssigkeitsverschiebungen im Rahmen dieser Eingriffe führen unter sinkenden Hämatokrit (Hk)-Werten zur Hämodilution. Eine Dysbalance der Immunfunktion mit veränderter Cytokinausschüttung wird im Alterungsprozess beobachtet. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, zunächst den perioperativen Verlauf von Cytokinkonzentrationen bei elektiver ACVB-Operation zu ermitteln, die Auswirkungen der Hämodilution auf die Messergebnisse der Cytokinkonzentrationen zu erheben, sowie die perioperative Cytokinausschüttung zwischen älteren versus jüngeren Patienten zu vergleichen, um eine mögliche Ursache der erhöhten postoperativen Komplikationsrate älterer Patienten zu finden. Von 32 männlichen Patienten wurden die Cytokinkonzentrationen von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α , Interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-10 und sIL-2R vom präoperativen Abend bis zum ersten postoperativen Tag bestimmt, die Hk-Relativierung der Messergebnisse vorgenommen und zwischen einer jüngeren versus älteren Patientengruppe verglichen. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ festgelegt. TNF- α , IL-1 β und IL-6 stiegen bereits intraoperativ an und erreichten am Abend des Operationstages das perioperative Maximum. IL-10 stieg postoperativ an und war 24 Stunden, am Abend des ersten postoperativen Tages auf das präoperative Niveau zurückgekehrt. sIL-2R war postoperativ bis zum ersten postoperativen Tag signifikant angestiegen. Die Hk-korrigierten Cytokinkonzentrationen waren intraoperativ bis zum ersten postoperativen Tag signifikant höher als die unkorrigierten Konzentrationen. Im Vergleich älterer versus jüngerer Patienten unterschieden sich die Cytokinkonzentrationen zu keinem Messzeitpunkt signifikant. Wir schließen: Um Ausmaß und Höhe der Cytokinausschüttung zu erfassen, sollte die Hämodilution bei der Ermittlung der Cytokinkonzentrationen bei ACVB-Operationen mit CPB berücksichtigt werden. Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass es bei den Patienten unter ACVB-Operationen postoperativ unter Ausschüttung von Cytokinen, mit einem postoperativen Maximum noch am Abend des Operationstages, zur systemischen Entzündungsreaktion kommt. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung scheint die erhöhte postoperative Komplikationsrate älterer Patienten nach ACVB-Operationen nicht auf bedeutsame Unterschiede der perioperativen Cytokinausschüttung zurückzuführen zu sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Almdahl SM, Waage A, Ivert T, Vaage J: Release of bioactive interleukin 6 but not of tumour necrosis factor- α after elective cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 8, 233-238 (1993)
2. Bauer J, Strauss S, Schreiter-Gasser U, Ganter U, Schlegel P, Witt I, Yolck B, Berger M: Interleukin-6 and alpha-2-macroglobulin indicate an acute-phase state in Alzheimer's disease cortices. *FEBS Lett* 8, 111-114 (1991)
3. Baxevanis CN, Papilas K, Dedoussis GVZ, Pavlis T, Papamihail M: Abnormal cytokine serum levels correlate with impaired cellular immune response after surgery. *Clin Immunol Immunop* 71, 82-88 (1994)
4. Bernard C, Tedgui A: Cytokine network and the vessel wall. Insights into septic shock pathogenesis. *Eur Cytokine Netw* 3, 19-33 (1992)
5. Bertolucci M, Perego C, De Simoni MG: Central opiate modulation of peripheral IL-6 in rats. *Neuroreport* 7, 1181-1184 (1996)
6. Beutler B, Cerami A: Cachectin and tumor necrosis factor- α as two sides of the same biological coin. *Nature* 320, 584-588 (1986)
7. Beutler B, Cerami A: The common mediator of shock, cachexia and tumor necrosis. *Adv Immunol*, 42213-42231 (1988)
8. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC: Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 229, 869-871 (1985)
9. Blackwell TS, Christman JW: Sepsis and cytokines. *Br J Anaesth* 77, 110-117 (1996)
10. Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, Gutterman J: Phase I study of recombinant tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Res* 47, 2986-2989 (1987)
11. Borowiec JW, Hagman L, Totterman TH, Pekna M, Venge P, Thelin S: Circulating cytokines and granulocyte-derived enzymes during complex heart surgery. A clinical study with special reference to heparin-coting of cardiopulmonary bypass circuits. *Scand J Thorac Card* 29, 167-174 (1995)

12. Brand JM, Kirchner H, Poppe C, Schmucker P: The effects of general anaesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. *Clin Immunol Immunop* 83, 190-194 (1997)
13. Bruunsgaard H, Pedersen AN, Schroll M, Skinhoj P, Pedersen BK: Impaired production of inflammatory cytokines in response to lipopolysaccharide (LPS) stimulation in elderly humans. *Clin Exp Immunol* 118, 235-241 (1999b)
14. Bruunsgaard H, Skinhoj P, Qvist J, Pedersen BK: Elderly humans show prolonged in vivo inflammatory activity during pneumococcal infections. *J Infect Dis* 180, 551-554 (1999a)
15. Buelens C, Willems F, Delaux A, Pierard G, Deville JP, Velu T, Goldman M: Interleukin-10 differentially regulates B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) expression on human peripheral blood dendritic cells. *Eur J Immunol* 25, 2668-2672 (1995)
16. Bull DA, Karwande SV, Hawkins JA, Neumayer LA, Taylor DO, Jones KW, Renlund DG, Putman CW: Long-term results of cardiac transplantation in patients older than sixty years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111, 423-428 (1996)
17. Butler J, Pillai R, Rocker GM, Westaby S, Parker D, Shale DJ: Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105, 25-30 (1993b)
18. Butler J, Rocker GM, Westaby S: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 55, 552-559 (1993a)
19. Cakman I, Rohwer J, Schutz RM, Kirchner H, Rink L: Dysregulation between TH1 and TH2 T cell subpopulations in the elderly. *Mech Ageing Dev* 87, 197-209 (1996)
20. Callard RE, Basten A: Immune function in aged mice. IV. Loss of T cell and B cell function in thymus-dependent antibody responses. *Eur J Immunol* 8, 552-558 (1978)
21. Candore G, Di Lorenzo G, Melluso M, Cigna D, Colucci AT, Modica MA, Caruso C: γ -interferon, interleukin-4 and interleukin-6 in vitro production in old subjects. *Autoimmunity* 16, 275-280 (1993)
22. Caruso C, Candore G, Cigna D, Di Lorenzo G, Sireci G, Salerno A: Cytokine production pathway in the elderly. *Immunol Res* 15, 84-90 (1996)

23. Caruso C, Di Lorenzo G, Modica MA, Candore G, Portelli MR, Crescimanno G, Ingrassia A, Sangiorgi GB, Salerno A: Soluble interleukin-2 receptor release defect in vitro in elderly subjects. *Mech Ageing Dev* 59, 27-35 (1991)
24. Chang FY, Shaio MF: Decreased cell-mediated immunity in patients with non-insuline-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pr* 28, 137-146 (1995)
25. Chopra RK, Holbrook NJ, Powers DC, McCoy MT, Adler WH, Nagel JE: Interleukin 2, interleukin 2 receptor and interferon-gamma synthesis and mRNA expression in phorbol myristate acetate and calcium ionophore A23187-stimulated T cells from elderly humans. *Clin Immunol Immunop* 53, 297-308 (1989)
26. Chu SH, Hu RH, Lee YC, Chen KT: Changes in white blood cells, immunosuppressive acidic protein, and interleukin-2 receptor after open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 43, 94-98 (1995)
27. Cohen J: *Statistical Power Analysis for the behavioural Sciences*. Erlbaum, Lawrence Associates, Incorporated, New York, 1988
28. Corsini E, Battaini F, Lucchi L, Marinovich M, Racchi M, Govoni S, Galli CL: A defective protein kinase C anchoring system underlying age-associated impairment in TNF-alpha production in rat macrophages. *J Immunol* 163, 3468-3473 (1999)
29. Crossley KB, Pederson PK: Infections in the elderly. *Clin Infect Dis* 22, 209-215 (1996)
30. Crozier TA, Müller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D: Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Brit J Anaesth* 72, 280-285 (1994)
31. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 79, 161-165 (1990)
32. Daynes RA, Araneo BA, Ershler WB, Maloney C, Li GZ, Ryu SY: Altered regulation of IL-6 production with normal aging. Possible linkage to the age-associated decline in dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative. *J Immunol* 150, 5219-5230 (1993)
33. De Vries JE: Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin-10. *Ann Med* 27, 537-541 (1995)

34. De Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo M-G, Te Velde A, Figdor C, Johnson K, Kastelein R, Yssel H, De Vries JE: Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med* 174, 915-924 (1991)
35. Dinarello CA: The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 163, 1177-1184 (1991)
36. Ershler WB, Sun WH, Binkley N, Gravenstein S, Volk MJ, Kamoske G, Klopp RG, Roecker EB, Daynes RA, Weindruch R: Interleukin-6 and aging: blood levels and mononuclear cell production increase with advancing age and *in vitro* production is modifiable by dietary restriction. *Lymphokine Cytok Res* 12, 225-230 (1993b)
37. Ershler WB: Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc* 176, 176-181 (1993a)
38. Eskola J, Salo M, Vilijanen MK, Ruuskanen O: Impaired B lymphocyte function during open-heart surgery. Effects of anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 56, 333-338 (1984)
39. Esmon CT: Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Baillieres Clin Haem* 7, 453-468 (1994)
40. Evans SW, Whicher JT: The Cytokines: Physiological and pathophysiological aspects. *Adv Clin Chem* 30, 1-88 (1993)
41. Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, Fanales-Belasio E, Ortolani C, Cozzi E, Monti D, Franceschi C, Paganelli R: Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur J Immunol* 23, 2375-2378 (1993)
42. Fernandez J, Chen C, Anolik G, Brdlik OB, Laub GW, Anderson WA, McGrath LB: Perioperative risk factors affecting hospital stay and hospital costs in open heart surgery for patients \geq 65 years old. *Eur J Cardiothorac Surg* 11, 1133-1140 (1997)
43. Feugeas JP, Caillens H, Charron D, Marcelli-Barge A, Wautier JL: Influence of metabolic and genetic factors on tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin-alpha production in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabete Metab* 23, 295-301 (1997)

44. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL: Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 257, 387-389 (1992)
45. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR: Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 170, 2081-2095 (1989)
46. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM: Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardio Sur* 108, 636-641 (1994)
47. Fujiwara T, Grimm EA: Specific inhibition of interleukin 1 beta gene expression by an antisense oligonucleotide: obligatory role of interleukin 1 in the generation of lymphokine-activated killer cells. *Cancer Res* 52, 4954-4959 (1992)
48. Fukumoto Y, Shimokawa H, Ito A, Kadokami T, Yonemitsu Y, Aikawa M, Owada MK, Egashira K, Sueishi K, Nagai R, Yazaki Y, Takeshita A: Inflammatory cytokines cause coronary arteriosclerosis-like changes and alterations in the smooth-muscle phenotypes in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 29, 222-231 (1997)
49. Gearing AJH, Cartwright JE, Wadhwa M: Biological and immunological Assays for Cytokines. In: Thomson AW: *The Cytokine Handbook*. Chapter 17, 339-355, Academic Press, London, 1991
50. Giroir BP: Mediators of septic shock: new approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. *Crite Care Med* 21, 780-789 (1993)
51. Griswold DE, Webb EF, Breton J, White JR, Marshall PJ, Torphy TJ: Effect of selective phosphodiesterase type IV inhibitor, rolipram, on fluid and cellular phases of inflammatory response. *J Inflamm* 17, 333-344 (1993)
52. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack-Van Schindel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, Thijs LG, Aarden LA: Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 74, 1704-1710 (1989)
53. Hairston P, Manos JP, Graber CD, Lee WH: Depression of immunologic surveillance by pump-oxygenation perfusion. *J Surg Res* 9, 587-593 (1969)

54. Hall RI, Smith MS, Rucker G: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 85, 766-782 (1997)
55. Hallgren HM, Buckley CE, Gilbersten VA, Yunis EJ: Lymphocyte phytohemagglutinin responsiveness, immunoglobulins and autoantibodies in aging humans. *J Immunol* 124, 1101-1111 (1973)
56. Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Bowers TK, Lammi-Keefe CJ, Kurth DM, Ozalins A, Nicoloff DM, Lillehei RC, Craddock PR, Jacob HS: Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 81, 370-377 (1981)
57. Hansson GK, Jonasson L, Seifert PS, Stemme S: Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vas* 9, 567-578 (1989)
58. Harig F, Cesnjevar R, Mahmoud FO, von der Emde J: Perioperative factors influencing interleukin-10 release under cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 47, 361-368 (1999)
59. Hartman DA, Ochalski SJ, Carlson RP: The effects of anti-inflammatory and antiallergic drugs on the release of IL-1 beta and TNF-alpha in the human whole blood assay. *Agents Actions* 39, 70-72 (1993)
60. Hattler BG, Finkel MS: Interleukin-6, a myocardial depressant factor and its possible role in myocardial reperfusion injury in man. *J Cell Biochem Suppl* 15F, 145 (1991)
61. Hattler BG, Zeevi A, Oddis CV, Finkel M: Cytokine induction during cardiac surgery: analysis of TNF- α expression pre- and postcardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 10(Suppl), 418-422 (1995)
62. Heinrich PC, Castell JV, Andus T: Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 265, 621-636 (1990)
63. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS: Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108, 626-635 (1994)
64. Herskowitz A, Mangano DT: Inflammatory cascade. A final common pathway for perioperative injury? *Anesthesiology* 85, 957-960 (1996)

65. Hiesmayr MJ, Spittler A, Lassnig A, Berger R, Laufer G, Kocher A, Artemiou O, Boltz-Nitulescu G, Roth E: Alterations in the number of circulating leucocytes, phenotype of monocyte and cytokine production in patients undergoing cardiothoracic surgery. *Clin Exp Immunol* 115, 315-323 (1999)
66. Hill GE, Diego RP, Stammers AH, Huffman SM, Pohorecki R: Aprotinin enhances the endogenous release of interleukin-10 after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 65, 66-69 (1998)
67. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T: Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* 11, 443-449 (1990)
68. Hirokawa K: Understanding the mechanism of the age-related decline in immune function. *Nutr Rev* 50, 361-366 (1992)
69. Hisatomi K, Isomura T, Kawara T, Yamashita M, Hirano A, Yoshida H, Eriguchi N, Kosuga K, Ohishi K: Changes in lymphocyte subsets, mitogen responsiveness, and interleukin-2 production after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98, 580-591 (1989)
70. Hisatomi K, Kobayashi A, Moriyama Y, Shimokawa S, Toyohira H, Taira A: Combined suppressive effect of cardiopulmonary bypass and aging on cell-mediated immunity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114, 140-141 (1997)
71. Hobbs MV, Ernst DN: The cell differentiation and cytokine expression in late life. *Dev Comp Immunol* 21, 461-470 (1997)
72. Hotchkiss RS, Osborne DF, Lappas GD, Karl IE: Calcium antagonists decrease plasma and tissue concentrations of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-1 α in mouse model of endotoxin. *Shock* 3, 337-342 (1995)
73. Howard M, O'Garra A, Ishida H, De Waal Malefyt R: Biological properties of Interleukin 10. *J Clin Immunol* 12, 239-247 (1992)
74. Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, Lo SS, Hawa M, Viberti GC, Watkins PJ, Leslie RD, Vergani D: Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia* 39, 60-69 (1996)
75. Jansen NJG, van Oeveren W, van Vliet MH, Eijssman L, Wildevuur CRH: Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54, 44-48 (1992)

76. Kalfin RE, Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, Deaton DW, Kreutzner DL, Das DK: Induction of interleukin-8 expression during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 88, II-401-406 (1993)
77. Kato M, Furuyama Y, Suzuki H, Matsukawa S, Hashimoto Y: Plasma soluble interleukin-2 receptor levels during and after mayor abdominal surgery. *Anesthesiology* 87, A250 (1997)
78. Kato M, Kurosawa S, Matsuoka H, Murakami M, Imai R, Takahashi M: Plasma soluble interleukin-2 receptor levels during and after upper abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care* 28, 650-653 (2000)
79. Katsikis PD, Chu C, Brennan FM, Maini RN, Feldmann M: Immunoregulatory role of interleukin 10 in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 179, 1517-1527 (1994)
80. Kawamura T, Inada K, Nara N, Wakusawa R, Endo S: Influence of methylprednisolone on the cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 27, 545-548 (1999)
81. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S: Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* 40, 1016-1021 (1993)
82. Kennes B: Immunodeficiency in aging. *Acta Chir Belg* 93, 115-118 (1993)
83. Kirklin JK, Wesaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Sur* 86, 845-857 (1983)
84. Kishimoto T: The biology of interleukin-6. *Blood* 74, 1-10 (1989)
85. Kvarstein B, Cappelen C, Osterud A: Blood platelets and leucocytes during cardiopulmonary bypass. *Scand J Thorac Card* 8, 142-145 (1974)
86. Lahat N, Shtiller R, Zlotnick AY, Merin G: Early IL-2/sIL-2R surge following surgery leads to temporary immune refractoriness. *Clin Exp Immunol* 92, 482-486 (1993)
87. Lahat N, Zlotnick AY, Shtiller R, Bar I, Merin G: Serum levels of IL-1, IL-6 and tumour necrosis factors in patients undergoing coronary artery bypass grafts or cholecystectomy. *Clin Exp Immunol* 89, 255-260 (1992)

88. Lehtonen L, Eskola J, Vainio O, Lehtonen A: Changes in lymphocyte subsets and immune competence in very advanced age. *J Gerontol* 45, M108-M112 (1990)
89. Lesourd BM, Meaume S: Cell mediated immunity changes in ageing, relative importance of cell subpopulation switches and nutritional factors. *Immunol Lett* 40, 235-242 (1994)
90. Liam BL, Plöchl W, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC: Hemodilution and whole body oxygen balance during normothermic cardiopulmonary bypass in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115, 1203-1208 (1998)
91. Liebold A, Keyl C, Birnbaum DE: The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardio Thorac Surg* 15, 340-345 (1999)
92. Ligthart GJ, Corberand JX, Geertzen HG, Meinders AE, Knock DL, Hijmans W: Necessity of the assessment of health status in human immunogerontological studies: evaluation of the SENIEUR protocol. *Mech Ageing Dev* 55, 89-105 (1990)
93. Ligthart GJ, Corebrand JX, Fournier C, Galanaud P, Hijmans W, Kennes B, Muller-Hermelink HK, Steinmann GG: Admission criteria for immunogerontological studies in man: the SENIEUR protocol. *Mech Ageing Dev* 28, 47-55 (1984)
94. Mantovani A, Dejana E: Cytokines as communication signals between leukocytes and endothelial cells. *Immunol Today* 10, 370-375 (1989)
95. Marchant A, Bruyns C, Vandenaabeele P, Ducarme M, Gerard C, Delvaux A, De Groote D, Abramowicz D, Velu T, Goldman M: Interleukin-10 controls interferon-gamma and tumor necrosis factor production during experimental endotoxemia. *Eur J Immunol* 24, 1167-1171 (1994b)
96. Marchant A, Deviere J, Byl B, De Groote D, Vincent JL, Goldman M: Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet* 343, 707-708 (1994a)
97. Marti F, Munoz J, Peiro M, Bertran E, Ferran C, Octavio C, Garcia J, Rueda F: Higher cytotoxic activity and increased levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Am J Hematol* 49, 237-239 (1995)
98. Mastorakos G, Weber JS, Magiakou M-A, Gunn H, Chrousos GP: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *J Clin Endocr Metab* 79, 934-939 (1994)

99. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Brit J Anaesth* 75, 724-733 (1995)
100. McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ: Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia* 51, 465-473 (1996a)
101. McBride WT, Armstrong MA, McMurray TJ: An investigation of the effects of heparin, low molecular weight heparin, protamine and fentanyl on the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in in-vitro monocyte cultures. *Anaesthesia* 51, 634-640 (1996b)
102. Menasche P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G, Piwnica A, Tedgui A: A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Sur* 107, 293-299 (1994)
103. Meyer KC, Ershler W, Rosenthal NS, Lu XG, Peterson K: Immune dysregulation in the aging human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 153, 1072-1079 (1996)
104. Miller LC, Lynch EA, Isa S, Logan JW, Dinarello CA, Steere AC: Balance of synovial fluid IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist and recovery from lyme arthritis. *Lancet* 341, 146-148 (1993)
105. Miller RA: The aging immune system: primer and prospectus. *Science* 273, 71-74 (1996)
106. Misoph M, Babin-Ebell J: Interindividual variations in cytokine levels following cardiopulmonary bypass. *Heart Vessels* 12, 119-127 (1997)
107. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM: Suppressive effects of volatile anaesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol* 17, 529-34 (1995)
108. Mizel SB: The interleukins. *FASEB J* 3, 2379-2388 (1989)
109. Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML: Cytokines, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg* 80, 289-297 (1993)
110. Molteni M, Bella SD, Mascagni B, Coppola C, De Micheli V, Zulian C, Birindelli S, Vanoli M, Scorza R: Secretion of cytokines upon allogeneic stimulation: effect of aging. *J Biol Reg Homeost Ag* 8, 41-47 (1994)

111. Mysliwska J, Bryl E, Foerster J, Mysliwski A: Increase of interleukin 6 and decrease of interleukin 2 production during the ageing process are influenced by the health status. *Mech Ageing Dev* 100, 313-328 (1998)
112. Naito Y, Fukata J, Nakaishi S, Nakai Y, Hirai Y, Tamai S, Mori K, Imura H: Chronic effects of interleukin-1 on hypothalamus, pituitary and adrenal glands in rat. *Neuroendocrinology* 51, 637-641 (1990)
113. Naldini A, Borelli E, Carrao F, Giomarelli P, Toscano M: Interleukin 10 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass: evidence of inhibition of Th-1-type response. *Cytokine* 11, 74-79 (1999)
114. Nguyen DM, Mulder DS, Shennib H: Effect of cardiopulmonary bypass on circulating lymphocyte function. *Ann Thorac Surg* 53, 611-616 (1992)
115. Nijijima A, Hori T, Aou S, Oomura Y: The effects of interleukin-1 β on the activity of adrenal, splenic and renal sympathetic nerves in the rat. *J Auton Nerv Syst* 36, 183-192 (1991)
116. O'Mahony L, Holland J, Jackson J, Feighery C, Hennessy TP, Mealy K: Quantitative intracellular cytokine measurement: age-related changes in proinflammatory cytokine production. *Clin Exp Immunol* 113, 213-219 (1998)
117. Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, Taniguchi K, Ichikawa H, Masai T, Shimazaki Y, Matsuda H: Normothermia has beneficial effects in cardiopulmonary bypass attenuating inflammatory reactions. *ASAIO J* 41, M288-291 (1995)
118. Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Connolly RJ, Dinarello CA: Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. *J Clin Invest* 81, 1162-1172 (1988)
119. Orime Y, Shiono M, Hata H, Yagi S, Tsukamoto S, Okumura H, Nakata K, Kimura S, Hata M, Sezai A, Sezai Y: Cytokine and endothelial damage in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 23, 508-512 (1999)
120. Owen-Schaub LB, Gutterman JU, Grimm EA: Synergy of tumor necrosis factor alpha and interleukin 2 in the generation of human lymphokine-activated killer cell cytotoxicity. *Cancer Res* 48, 788-792 (1988)

121. Paganelli R, Scala E, Quinti I, Ansotegui IJ: Humoral immunity in aging. *Aging Clin Exp Res* 6, 143-150 (1994)
122. Pawelec G, Adibzadeh M, Pohla H, Schaudt K: Immunosenescence: ageing of the immune system. *Immunol Today* 16, 420-422 (1995)
123. Pearl RG, Sladen RN, Rosenthal MH: Hematologic effects of cardiac and noncardiac surgery. *J Cardio Thorac Anesth* 1, 205-209 (1987)
124. Peterson RK: Aging, immunity, and cardiopulmonary bypass surgery: adding insult to injury. *J Lab Clin Med* 129, 578-579 (1997)
125. Pirttikangas CO, Salo M, Mansikka M, Grönroos J, Pulkki K, Peltola O: The influence of anaesthetic technique upon the immune response to hysterectomy. *Anaesthesia* 50, 1056-1061 (1995)
126. Plutzky J: Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 88, 10K-15K (2001)
127. Pujol-Borrelli R, Todd I, Doshi M, Bottazzo GF, Sutton R, Gray D, Adolf GR, Feldmann M: HLA class II induction in human islet cells by interferon-gamma plus tumor necrosis factor or lymphotoxin. *Nature* 326, 304-306 (1987)
128. Quadros AS, Rieiro JP, Manfroi WC, Leitao C, Ordovas K, Weiss L, Clausell N: Plasma levels of immunoinflammatory markers in de novo coronary atherosclerosis and coronary restenosis postangioplasty. *Arq Bras Cardiol* 76, 379-389 (2001)
129. Quigley RL, Caplan MS, Perkins JA, Arentzen CE, Alexander JC, Kuehn BE, Wallock ME: Cardiopulmonary bypass with adequate flow and perfusion pressures prevents endotoxaemia and pathologic cytokine production. *Perfusion* 10, 27-31 (1995)
130. Rabinowich H, Goses Y, Reshef T, Klajman A: Interleukin-2 production and activity in aged humans. *Mech Ageing Dev* 32, 213-226 (1985)
131. Ramanathan KB, Vander-Zwaag R, Maddock V, Kroetz FW, Sullivan JM, Mirvis DH: Interactive effects of age and other risk factors on long-term survival after coronary artery surgery. *J Am Coll Cardiol* 15, 1493-1499 (1990)
132. Raza SMA, Masters RW, Vasireddy AR, Zsigmond EH: Hemodynamic stability with midazolam-sufentanil analgesia in cardiac surgical patients. *Can J Anesth* 35, 518-23 (1988)

133. Riancho JA, Zarrabeitia MT, Amado JA, Olmos JM, González-Macias J: Age-related differences in cytokine secretion. *Gerontology* 40, 8-12 (1994)
134. Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M: Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem* 45, 1967-1973 (1999)
135. Rinder CS, Mathew JP, Rinder HM, Traycey JB, Davis E, Smith BR: Lymphocyte and monocyte subset changes during cardiopulmonary bypass: effects of aging and gender. *J Lab Clin Med* 129, 592-602 (1997)
136. Rink L, Seyfarth M: Besonderheiten immunologischer Untersuchungsergebnisse im Alter. *Gerontol Geriat* 30, 220-225 (1997)
137. Roche DA, Gaffin SL, Wells MT, Koen Y, Brock-Utine JG: Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93, 832-837 (1987)
138. Rossano F, Tufano R, Cipollaro-de-Lèro G, Servillo G, Baroni A, Tufano MA: Anesthetic agents induce human mononuclear leucocytes to release cytokines. *Immunopharm Immunot* 14, 439-450 (1992)
139. Roth JA, Golub SH, Dukingnan RA, Brazier J, Morton DL: Cell-mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 31, 350-356 (1981)
140. Roth-Isigkeit A, Brechmann J, Dibbelt L, Sievers HH, Raasch W, Schmucker P: Persistent endocrine stress response in patients undergoing cardiac surgery. *J Endocrinol Invest* 21, 12-19 (1998)
141. Roth-Isigkeit A, Dibbelt L, Schmucker P, Seyfarth M: The immune-endocrine interaction varies the duration of the inflammatory process in cardiac surgery patients. *J Neuroendocrinol* 12, 546-552 (2000)
142. Roth-Isigkeit A, von Borstel T, Seyfahrt M, Schmucker P: Perioperative levels of tumour-necrosis-factor alpha (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-10 and soluble IL-2 receptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for haemodilution. *Clin Exp Immunol* 118, 242-246 (1999)
143. Rothwell NJ: The endocrine significance of cytokines. *J Endocrinol* 128, 171-173 (1991)

144. Roubenoff R, Harris TB, Abad LW, Wilson PW, Dallal GE, Dinarello CA: Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. *J Gerontol A Biol* 53, M20-26 (1998)
145. Rubin LA, Jay G, Nelson DL: The released interleukin 2 receptor binds interleukin 2 efficiently. *J Immunol* 137, 3841-3844 (1986)
146. Ryhanen P, Herva E, Hollman A, Nuutinen L, Pihlajaniemi R, Saarela E: Changes in peripheral blood leucocyte counts, lymphocyte subpopulations, and in vitro transformation after heart valve replacement. Effect of oxygenator type and postoperative parenteral nutrition. *J Thorac Cardiovasc Sur* 77, 259-266 (1979)
147. Ryhanen P, Huttunen K, Ilonen J: Natural killer cell activity after open-heart surgery. *Acta Anaesth Scand* 28, 490-492 (1984)
148. Sablotzki A, Welters I, Lehmann N, Menges T, Gorch G, Dehne M, Hempelmann G: Plasma levels of immunoinhibitory cytokines interleukin-10 and transforming growth factor-beta in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardio-Thorac* 11, 763-68 (1997)
149. Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, Hisano S, Ogawa M: Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine* 6, 181-186 (1994)
150. Salo M: Effect of anaesthesia and open-heart surgery on lymphocyte response to phytohaemagglutinin and concanavalin A. *Acta Anaesth Scand* 22, 471-479 (1978)
151. Saltzman RL, Peterson PK: Immundeficiency of the elderly. *Rev Infect Dis* 9, 1127-1139 (1987)
152. Sansoni P, Cossarizza A, Brianti V, Fagoni F, Snelli G, Monti D, Marcato A, Passeri G, Ortolani C, Forti E: Lymphocyte subset and natural killer cell activity in healthy old people and centenarians. *Blood* 82, 2767-2772 (1993)
153. Sawa Y, Shimazaki Y, Kadoba K, Masai T, Fukuda H, Ohata T, Taniguchi K, Matsuda H: Attenuation of cardiopulmonary bypass-derived inflammatory reactions reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Sur* 111, 29-35 (1996)
154. Sheeran P, Hall GM: Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 78, 201-219 (1997)

155. Shimada M, Winchurch RA, Beloucif S, Robotham JL: Effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine levels. *J Crit Care* 8, 109-116 (1993)
156. Sindermann J, Kruse A, Frercks HJ, Schütz RM, Kirchner H: Investigations of the lymphokine system in elderly individuals. *Mech Ageing Dev* 70, 149-159 (1993)
157. Song L, Kim YH, Chopra RK, Proust JJ, Nagel E, Nordin AA, Adler WH: Age-related effects in T cell activation and proliferation. *Exp Gerontol* 28, 313-321 (1993)
158. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM: Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106, 1008-1016 (1993)
159. Struber M, Cremer JT, Gohrbandt B, Hagl C, Jankowski M, Volker B, Ruckwoldt H, Martin M, Haverich A: Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 68, 1330-1335 (1999)
160. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marecaux G, Shala M, Barvais L, Leclerc JL, Vincent JL: Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 119, 76-80 (1996)
161. Taylor KM, Bain WH, Jones JV, Walker MS: The effect of hemodilution on plasma levels of cortisol and free cortisol. *J Thorac Cardiovasc Surg* 72, 57-61 (1976)
162. Taylor NM, Lacoumenta S, Hall GM: Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia* 52, 112-115 (1997)
163. Terao K, Fukase Y: Effects of hyperlipaemic serum on interleukin-2 (IL-2) production, IL-2 receptor expression and T cell proliferation induced by IL-2 in cynomolgus monkeys. *Jpn J Med Sci Biol* 44, 17-28 (1991)
164. Thoman ML, Weigle WO: The cellular and subcellular bases of immunosenescence. *Adv Immunol* 46, 221-261 (1989)
165. Tonnesen E, Brinklov MM, Christensen NJ, Olesen AS, Madsen T: Natural killer cell activity and lymphocyte function during and after coronary artery bypass grafting in relation to the endocrine stress response. *Anesthesiology* 67, 526-533 (1987)
166. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, Hariri RJ, Fahey III TJ, Zentella A, Albert JD, Shires GT, Cerami A: Shock and tissue injury by recombinant human cachectin. *Science* 234, 470-474 (1986)

167. Tracy RP: Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 10, 435-441 (1999)
168. Tuman KJ, McCarthy RJ, El-Ganzouri AR, Spiess BD, Ivankovich AD: Sufentanil-midazolam anesthesia for coronary artery surgery. *J Cardiothorac Anaesth* 4, 308-313 (1990)
169. van der Bergh P, Dobber R, Ramlal S, Rozing J, Nagelkerken L: Role of opioid peptides in the regulation of cytokine production by murine CD4+ T cells. *Cell Immunol* 154, 109-122 (1994)
170. Van Snick J: Interleukin-6: an overview. *Ann Rev Immunol* 8, 8253-8278 (1990)
171. Van Velzen-Blad H, Dijkstra YJ, Heijnen CJ, Schurink GA, Zegers BJ, Ballieux R: Cardiopulmonary bypass and host defense functions in human beings: lymphocyte function. *Ann Thorac Surg* 39, 212-217 (1985)
172. Wan S, De Smet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, Le Clerc JL: Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112, 806-811 (1996)
173. Weerwind PW, Maessen JG, Van Tits LJ, Stad RK, Fransen EJ, De Jong DS, Penn OC: Influence Duraflo II heparin-treated extracorporeal circuits on the systemic inflammatory response in patients having coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110, 1633-1641 (1995)
174. Wei J, Xu H, Davies JL, Hemming GP: Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. *Life Sci* 51, 1953-1956 (1992)
175. Whitten CW, Hill GE, Ivy R, Greilich PE, Lipton JM: Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of blood and/or blood product administration influence the IL-6 response to cardiac surgery? *Anesth Analg* 86, 28-33 (1998)
176. Wong GG, Clark SC: Multiple actions of interleukin 6 within a cytokine network. *Immunol Today* 9, 137-139 (1988)
177. Yang X, Stedra J, Cerny J: Relative contribution of T and B cells to hypermutation and selection of the antibody repertoire in germinal centers of aged mice. *J Exp Med* 183, 959-970 (1996)

178. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed Ali V: Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148, 209-214 (2000)
179. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hahnel C, Meisner H, Becker BF: Acute cardiac inflammatory response to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 41, 722-730 (1999)

7 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Frau PD Dr. med. Dipl. Psych. A. Roth-Isigkeit sowie Prof. Dr. P. Schmucker, Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Universität zu Lübeck für die Überlassung des Themas und die Betreuung während der praktischen und theoretischen Ausführungsphase.

Ich danke Frau A. Daher, Medizinisch-technische Assistentin der Klinik für Anästhesiologie für ihre beständige Unterstützung und für ihre Anregungen.

Herrn Prof. Dr. H.H.Sievers, Direktor der Klinik für Herzchirurgie der Universität zu Lübeck danke ich für die Möglichkeit der Durchführung der Datenerhebung, sowie dem Pflegepersonal der Station 19 und 15i für die Zusammenarbeit während der Datenerhebung.

Für die Unterstützung bei der Durchführung der Cytokin-Analysen danke ich Herrn Prof. Dr. M. Seyfarth, Direktor des Institutes für Immunologie und Transfusionsmedizin der Universität zu Lübeck. Frau B. Sternberg, Medizinisch-technische Assistentin am Institut für Immunologie, danke ich für die umfangreichen Analysen der Blutproben.

Für die gegenseitige moralische Unterstützung in den Anfängen der zeitintensiven Datenerhebung danke ich meiner damaligen Mitdotorandin Frau Dr. J. Brechmann.

Mein herzlicher Dank gilt meinen Eltern und Pateneltern für ihre mannigfaltige Unterstützung dieser Arbeit. Meinem Sohn danke ich für die überlassene Zeit, in der ich diese Arbeit zu Ende bringen konnte.

Den Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, danke ich sehr für ihre Bereitschaft in einer für sie belastenden Lebenssituation.

8 Publikationen

Originalartikel

Roth-Isigkeit A, Schwarzenberger J, von Borstel T, Gehring H, Ocklitz E, Wagner K, Schmucker P, Seyfarth M: Perioperative cytokine release during coronary artery bypass grafting in patients at different stages of age. *Clin Exp Immunol* 114, 26-32 (1998)

Roth-Isigkeit A, von Borstel T, Seyfarth M, Schmucker P: Perioperative serum levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-10 and soluble IL-2 receptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for hemodilution. *Clin Exp Immunol* 118, 242-246(1999)

Abstracts

Roth-Isigkeit A, von Borstel T, Gehring H, Ocklitz E, Schwarzenberger J, Sievers HH, Schmucker P, Seyfarth M: Age-related perioperative cytokine release in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 87, A46 (1997)

Roth-Isigkeit A, Schwarzenberger J, von Borstel T, Seyfarth M, Schmucker P: Intraoperative cytokine release during coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg* 86, SCA83 (1998)

Roth-Isigkeit A, Schwarzenberger J, von Borstel T, Seyfarth M, Schmucker P: Perioperative cytokine release in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery: relationships to preoperative values? *Anesth Analg* 86, SCA104 (1998)

Roth-Isigkeit A, Dibbelt L, Schwarzenberger J, Brechmann J, von Borstel T, Wagner K, Schmucker P: Führt realitätsgetreue präoperative Vorbereitung auf Anästhesie und

postoperative Intensivtherapie zu erhöhtem endokrinem Stress der Patienten? AINS 33, S260-261 (1998)

Roth-Isigkeit A, Schwarzenberger J, von Borstel T, Heringlake M, Preuss S, Gehring H, Schmucker P: Sind präoperative Cytokin-Messungen prädiktiv für perioperative Cytokin-Sekretion? AINS 33, S260 (1998)

Roth-Isigkeit A, von Borstel T, Gehring H, Schwarzenberger J, Wagner K, Schmucker P, Seyfarth M: Perioperative Cytokin-Sekretion junger versus alter Patienten bei ACVB-Eingriffen – Vorläufige Ergebnisse. AINS 33, S260 (1998)

Roth-Isigkeit A, Schwarzenberger J, von Borstel T, Brückner S, Preuss S, Schmucker P, Seyfarth M: Intraoperative Cytokin-Sekretion und Dauer des cardiopulmonalen Bypass. AINS 33, S283 (1998)

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	von Borstel
Vorname	Thirza-Maria
geboren am	07.01.1963
Geburtsort	Flensburg
Staatsangehörigkeit	deutsch
Kinder	Linus von Borstel , geb. am 14.05.98

Schulbildung

1969-1973	Grundschule in Flensburg
1973-1979	Realschule in Flensburg
1986-1988	Abendgymnasium in Hamburg

Berufliche Ausbildung / Tätigkeit vor dem Medizinstudium

1979-1981	Kochlehre im Intermar-Hotel in Glücksburg
1981-1984	Ausbildung zur Techn. Zeichnerin in Flensburg
1984-1990	Anstellungen als Techn.Zeichnerin in Hamburg

Medizinstudium

10/1990-10/1997	Medizinstudium an der Universität zu Lübeck
08/1993	Ärztliche Vorprüfung an der Universität zu Lübeck
05/1994	Beginn der Dissertation am Institut für Anästhesiologie an der Universität zu Lübeck
03/1995	Erstes Staatsexamen an der Universität zu Lübeck
12/1995	Ende der Datenerhebung für die Dissertation
1995-1996	Famulaturen: 6 Wochen Psychiatrie, 6 Wochen Anästhesie, 6 Wochen Herzchirurgie, 2 Wochen Plastische Chirurgie
09/1996	Zweites Staatsexamen an der Universität zu Lübeck

1996/1997 **Praktisches Jahr**
- Universitätsklinik zu Lübeck, Lübeck, Deutschland
Traumatologie; Plastische- und Hand-Chirurgie, jeweils 2 Monate
- Schweizer Paraplegiker-Zentrum Nottwil, Nottwil, Schweiz
Innere Medizin mit Spezialgebiet Paraplegie, 4 Monate
- Universitätsklinik zu Lübeck, Lübeck, Deutschland
Neuropädiatrie, 4 Monate

10/1997 **Drittes Staatsexamen** an der Universität zu Lübeck

08/1997-05/1998 Schwangerschaft

05/1998-12/1998 Erziehungsurlaub

Facharztausbildung Psychiatrie und Psychotherapie

01/1999-06/2000 **AIP** in der Abteilung für Psychosomatik bei Prof.Ahrens am
Krankenhaus Rissen, Hamburg, Deutschland

07/2000 Assistenzärztin für Psychiatrie und Psychotherapie auf der
geschlossenen Aufnahmestation der IV.Psychiatrischen Abteilung
bei Dr.Manger am Klinikum Nord Ochsenzoll, Hamburg,
Deutschland

10 Anhang

Tab. 3.1 Perioperativer Verlauf des Hämatokrits für die Gesamtstichprobe

Gesamtstichprobe						
Hämatokrit (%)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	0,44	0,40	0,46	0,34	0,51	32,00
T2	0,28	0,25	0,31	0,23	0,33	32,00
T3	0,29	0,27	0,32	0,24	0,36	32,00
T4	0,29	0,25	0,32	0,23	0,34	32,00

Tab. 3.2 Perioperativer Verlauf von TNF- α

Gesamtstichprobe (Ergebnisse vor Hk-Relativierung)						
TNF-α (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	1,29	1,00	1,40	0,30	2,24	32,00
T2	2,50	1,60	3,68	0,63	115,30	32,00
T3	6,45	4,20	13,35	1,26	27,90	32,00
T4	2,5	1,89	4,01	0,70	7,63	32,00
Gesamtstichprobe (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
TNF-α (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	1,29	1,00	1,40	0,30	2,24	32,00
T2	3,55	2,66	5,32	0,97	171,09	32,00
T3	9,77	6,35	17,65	1,42	45,37	32,00
T4	4,14	2,77	6,40	0,93	12,72	32,00

Tab. 3.3 Perioperativer Verlauf von IL-1 β

Gesamtstichprobe (Ergebnisse vor Hk-Relativierung)						
IL-1β (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	0,40	0,16	0,59	0,0	1,19	32,00
T2	0,42	0,17	0,68	0,0	1,64	32,00
T3	1,10	0,83	1,65	0,0	2,49	32,00
T4	0,55	0,45	0,72	0,0	1,24	32,00
Gesamtstichprobe (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
IL-1β (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	0,40	0,16	0,59	0,00	1,19	32,00
T2	0,70	0,27	0,94	0,00	2,95	32,00
T3	1,58	1,10	2,44	0,00	3,32	32,00
T4	0,86	0,59	1,03	0,00	1,77	32,00

Tab. 3.4 Perioperativer Verlauf von IL-6

Gesamtstichprobe (Ergebnisse vor Hk-Relativierung)						
IL-6 (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	2,01	1,30	3,95	0,69	1,30	32,00
T2	3,88	2,98	6,84	1,00	2,98	32,00
T3	455,25	301,25	710,50	26,50	301,25	32,00
T4	85,05	56,35	133,00	30,60	56,35	32,00
Gesamtstichprobe (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
IL-6 (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	2,01	1,30	3,95	0,69	8,87	32,00
T2	6,04	4,51	10,92	1,33	22,47	32,00
T3	629,33	420,01	954,08	29,81	4155,00	32,00
T4	123,81	86,10	187,77	46,43	376,00	32,00

Tab. 3.5 Perioperativer Verlauf von IL-10

Gesamtstichprobe (Ergebnisse vor Hk-Relativierung)						
IL-10 (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	-	-	-	0,00	0,90	32,00
T2	0,00	0,0	0,95	0,00	8,40	32,00
T3	8,70	3,81	15,00	0,00	73,10	32,00
T4	0,00	0,0	0,56	0,00	3,29	32,00
Gesamtstichprobe (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
IL-10 (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	-	-	-	0,00	0,90	32,00
T2	0,00	0,00	1,33	0,00	14,94	32,00
T3	10,77	5,14	25,27	0,00	118,47	32,00
T4	0,00	0,00	0,75	0,00	4,55	32,00

Tab. 3.6 Perioperativer Verlauf von sIL-2R

Gesamtstichprobe (Ergebnisse vor Hk-Relativierung)						
sIL-2R (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	222,50	189,50	266,75	87,00	484,00	32,00
T2	137,50	113,25	172,00	62,00	357,00	32,00
T3	180,50	134,50	222,00	72,00	374,00	32,00
T4	290,50	256,00	383,50	113,00	565,00	32,00
Gesamtstichprobe (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
sIL-2R (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	222,50	189,50	266,75	87,00	484,00	32,00
T2	215,52	179,96	255,25	107,31	492,41	32,00
T3	272,04	218,51	314,29	98,67	498,67	32,00
T4	458,17	353,64	600,94	163,66	840,36	32,00

Tab. 3.7 Perioperativer Verlauf von TNF- α für Gruppe 1 und Gruppe 2

Gruppe 1 (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
TNF-α (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	1,28	1,00	1,40	0,30	1,40	7,00
T2	5,02	2,73	5,59	0,97	9,56	7,00
T3	13,31	6,76	32,48	6,22	45,37	7,00
T4	6,12	2,03	10,79	1,34	12,72	7,00
Gruppe 2 (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
TNF-α (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	1,28	1,00	1,40	0,94	1,46	7,00
T2	3,08	2,58	4,72	1,36	6,36	7,00
T3	9,00	7,78	11,98	2,89	14,99	7,00
T4	3,53	2,79	6,03	1,79	7,11	7,00

Tab. 3.8 Perioperativer Verlauf von IL-1 β für Gruppe 1 und Gruppe 2

Gruppe 1 (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
IL-1β (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	0,43	0,12	0,55	0,00	0,79	7,00
T2	0,70	0,00	0,74	0,00	2,07	7,00
T3	1,80	1,32	2,29	0,60	2,89	7,00
T4	0,90	0,68	0,99	0,35	1,02	7,00
Gruppe 2 (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
IL-1β (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	0,33	0,30	0,61	0,00	1,19	7,00
T2	0,65	0,27	0,78	0,27	0,82	7,00
T3	2,28	1,56	2,77	0,96	2,82	7,00
T4	0,74	0,65	1,22	0,55	1,77	7,00

Tab. 3.9 Perioperativer Verlauf von IL-6 für Gruppe 1 und Gruppe 2

Gruppe 1 (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
IL-6 (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	1,16	0,79	4,80	0,69	4,92	7,00
T2	5,85	4,18	9,24	3,10	16,23	7,00
T3	1232,53	553,39	1715,50	410,29	4155,00	7,00
T4	123,38	109,50	188,52	109,50	188,52	7,00
Gruppe 2 (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
IL-6 (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	3,34	2,08	4,41	1,61	7,87	7,00
T2	5,77	5,40	7,61	4,85	9,64	7,00
T3	825,38	499,77	1343,57	432,04	2202,52	7,00
T4	104,16	81,64	142,47	49,95	185,53	7,00

Tab. 3.10 Perioperativer Verlauf von IL-10 für Gruppe 1 und Gruppe 2

Gruppe 1 (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
IL-10 (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	-	-	-	0,00	0,00	7,00
T2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,97	7,00
T3	11,09	4,65	29,81	4,23	35,61	7,00
T4	0,00	0,00	0,00	0,00	1,95	7,00
Gruppe2 (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
IL-10 (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,90	7,00
T2	0,00	0,00	2,05	0,00	13,61	7,00
T3	20,25	12,76	54,77	8,64	118,47	7,00
T4	0,00	0,00	1,69	0,00	1,88	7,00

Tab. 3.11 Perioperativer Verlauf von sIL-2R für Gruppe 1 und Gruppe 2

Gruppe 1 (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
sIL-2R (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	219,00	191,00	333,00	87,00	484,00	7,00
T2	225,08	110,25	291,40	107,31	492,41	7,00
T3	243,75	151,20	431,43	98,67	498,67	7,00
T4	520,00	388,50	684,64	163,66	840,67	7,00
Gruppe 2 (Ergebnisse nach Hk-Relativierung)						
sIL-2R (pg/ml)	median	perc 25	perc 75	min	max	N
T1	242,00	197,00	352,00	161,00	392,00	7,00
T2	240,88	215,29	273,90	187,83	390,32	7,00
T3	290,42	274,17	312,79	273,21	389,93	7,00
T4	546,43	486,68	613,68	380,41	744,62	7,00

Tab. 3.12 Mittelwerte, Standardabweichung und Ergebnisse der Power-Analyse der Cytokine beider Altersgruppen

	Gruppe 1			Gruppe 2			X_{diff}	Sp	% power	N_{estim}	Effektstärke
	n	MW	SD	n	MW	SD					
TNF-α (pg/mL)											
T1	7	1,13	0,39	7	1,20	0,21	0,07	0,31	6	249	.23
T2	7	4,53	2,76	7	3,47	1,63	1,06	2,27	12	59	.47
T3	7	18,42	15,07	7	9,35	3,76	9,07	10,98	29	19	.83
T4	7	6,18	4,46	7	4,19	1,89	2,00	3,43	17	37	.58
IL-1β (pg/mL)											
T1	7	0,37	0,27	7	0,46	0,37	0,09	0,33	7	161	.27
T2	7	0,64	0,69	7	0,56	0,24	0,12	0,52	5	231	.15
T3	7	1,81	0,76	7	2,05	0,70	0,20	0,73	9	115	.33
T4	7	0,82	0,23	7	0,94	0,43	0,12	0,35	9	103	.34
IL-6 (pg/mL)											
T1	7	2,07	1,91	7	3,66	2,08	1,59	2,00	27	21	.80
T2	7	7,58	4,44	7	6,47	1,64	1,10	3,35	8	271	.33
T3	7	1524,15	1262,29	7	983,60	613,63	540,55	992,45	15	43	.54
T4	7	147,00	74,36	7	112,45	43,54	34,55	60,93	16	41	.56
IL-10 (pg/mL)											
T1	7	0	0	7	0,13	0,34	0,13	0,24	9		
T2	7	0,14	0,37	7	2,24	5,07	2,10	3,60	17	39	.58
T3	7	15,26	12,62	7	36,96	38,99	21,71	29,00	25	23	.75
T4	7	0,28	0,74	7	0,51	0,87	0,23	0,81	7	139	.28
IL-2R (pg/mL)											
T1	7	255,71	124,79	7	267,29	88,24	11,57	108,07	5	1079	.11
T2	7	240,05	131,75	7	256,01	64,94	15,96	103,86	5	459	.15
T3	7	271,30	144,37	7	302,93	40,56	31,63	106,04	8	141	.30
T4	7	523,01	228,10	7	556,72	113,66	33,72	180,21	6	3688627	.19

MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; X_{diff} , Differenz der MW beider Gruppen; Sp , gemeinsame SD = gepoolte Varianz; % power, prozentuale Trennschärfe bei $N=7$ pro Gruppe; N_{estim} , errechnete Stichprobenzahl pro Gruppe, bei der statistisch signifikante Differenzen der MW X_{diff} erkannt werden mit einer Trennschärfe von 80%; Effektstärke bei einer Trennschärfe von 80% und einem Fehler α von 5%