

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
Sana-Herzzentrum Cottbus

Dissertation

Veränderung der Monozyten- und Complementaktivierung
als Zeichen der Immunsuppression bei postoperativem SIRS und Sepsis
nach Aortokoronarer Bypassoperation.
Besteht ein Zusammenhang mit der C1-Esterase-Inhibitor-Aktivität ?

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Ulrich Türke

aus Stuttgart

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Habazettl
2. Prof. Dr. B. Walzog
3. Priv.-Doz. Dr. med. G. Cichon

Datum der Promotion: 23.09.2007

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Allgemeines	4
1.2 Das Complementsystem.....	4
1.2.1 Die Aktivierung des klassischen Wegs des Complementsystems	6
1.2.2 Die Aktivierung des alternativen Wegs des Complementsystems	6
1.2.3 Die Aktivierung des mannan binding lectin (MBL) Wegs des Complementsystems	7
1.2.4 Die Anaphylatoxine	7
1.3 Immunkompetenz und -suppression.....	7
1.4 Der C1-Esterase-Inhibitor	8
1.5 Kriterien für ein SIRS in der Herzchirurgie	10
1.6 Begründung der Fragestellung	10
2. Methodik	12
2.1 Studien Design	12
2.2 Perioperatives Vorgehen	13
2.3 Messzeitpunkte.....	14
2.4 Messmethoden	15
2.5 Statistische Analyse	18
3. Ergebnisteil	19
3.1 Messergebnisse der C1-INH-Aktivität, des Membranangriffskomplexes und der.....	19
HLA-DR-Expression auf Monozyten	19
3.2 Untersuchung zweier „cut off“ Werte der postoperativen HLA-DR-Expression auf.....	24
Monozyten zur Unterscheidung von SIRS-Patienten und Vergleichspatienten	24
3.3 Messergebnisse der modifizierten SIRS-Parameter	26
3.4 Messergebnisse der untersuchten weiteren Inflammationsparameter	27
3.5 Messergebnisse der untersuchten Parameter für eine mögliche Organdysfunktion	29
3.6 Messergebnisse der untersuchten Blutbild - und Gerinnungsparameter	30
3.7 Klinischer Verlauf.....	32
4. Diskussion	34
5. Zusammenfassung.....	43
6. Verwendete Abkürzungen.....	45
7. Literaturverzeichnis.....	47
8. Anhang	60
8.1 Tabellen.....	60
8.2 Abbildungen.....	60
8.3 Verzeichnis Grafiken	60
8.4 Danksagung.....	61
8.5 Publikationen	62
8.6 Lebenslauf.....	63
8.7 Erklärung an Eides Statt.....	64

6. Verwendete Abkürzungen

ACT	activated clotting time
ASAT	Aspartataminotransferase
bzw.	beziehungsweise
C	Complementfaktor
CK	Creatinkinase
CK-MB	Isoenzym der Creatinkinase (Myokardtyp)
CRP	C-reaktives Protein
CS	Complementsystem
C1-INH / C1-Inhibitor	C1-Esterase-Inhibitor
C5b-9 / SC5b-9	Membranangriffskomplex / löslicher Membranangriffskomplex
E.coli	Escheria coli
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
FACS	fluorescence activated cell sorter
Gpt/l	Gigapartikel/Liter
HAES	Hydroxyäthylstärke
HLA-DR-Expression	human leukocyte antigen-DR expression
I.E.	Internationale Einheit
IL	Interleukin
KG	Körpergewicht
KIE	Kallikrein Inhibitor Einheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LIMA	left internal mammary artery
LPS	Lipopolysaccharid
lt.	laut
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MASP	MBL assoziierte Serin-Protease
MBL	mannan binding lectin
MFI	mean fluorescence intensity
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PCWP	pulmonal kapillärer Verschlussdruck

PMN	polymorphkerniger neutrophiler Granulozyt
po	per os
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty
PTT	Thromboplastinzeit
Quart	Quartile
Quickwert	Prothrombinzeit
SIRS	Systemisches Inflammatorisches Reaktions Syndrom
TGF β	Transforming Growth Factor beta
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha

8. Anhang

8.1 Tabellen

Tabelle 1: SIRS-Kriterien	4
Tabelle 2: Demographische und operative Daten der SIRS-Patienten und Vergleichspatienten	13

8.2 Abbildungen

Abbildung 1: Schematische und vereinfachte Illustration der Complementkaskade	5
-------------------------------------------------------------------------------------	---

8.3 Verzeichnis Grafiken

Grafik 1: Funktionelle Aktivität des C1-Esterase-Inhibitors.....	19
Grafik 2: Humaner, löslicher Membranangriffskomplex (SC5b-9)	20
Grafik 3: HLA-DR-Expression auf Monozyten, nativ (ohne Stimulation)	21
Grafik 4: HLA-DR-Expression auf Monozyten, nach ex vivo Stimulation mit 50pg/ml LPS.....	22
Grafik 5: HLA-DR-Expression auf Monozyten, nach ex vivo Stimulation mit 500pg/ml LPS.....	23

8.4 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Helmut Habazettl, Institut für Physiologie, wird für die Überlassung des Themas der Dissertation und die kritische Durchsicht der Arbeit gedankt.

Herrn Dr. med. Frank Wyrembek, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, wird für die Einarbeitung in das Thema und die kritische Durchsicht der Arbeit gedankt.

Den herzchirurgischen Kollegen des Sana-Herzzentrum Cottbus danke ich für die gute Kooperation während der Untersuchung der Patienten.

Den Schwestern und Pflegern der herzchirurgischen Anästhesie- und Intensivabteilung danke ich für die geduldige Unterstützung bei der Untersuchung der Patienten.

Herrn R. Nowack, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, danke ich für die Unterstützung bei den Messungen der untersuchten Parameter.

Herrn Dr. Ing. Götz Wiegand danke ich für die Hilfe bei der Erstellung der Statistiken und Grafiken.

8.5 Publikationen

Nowack, R., Wyrembek, F., Türke, U., Muche, J. (2001), "Expression von HLA DR auf Monozyten bei kardiochirurgischen Eingriffen als Ausdruck der Immunsuppression," *J Lab Med*, 25 (5,6), 197-208

Sänger, S., Römer, M., Türke, U. et al. (2003), "Reanimation und Wiedererwärmung einer Patientin mit starker Unterkühlung unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine," *Z Herz-Thorax- Gefäßchir*, 17, 131-134

8.6 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

8.7 Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:
„Veränderung der Monozyten- und Complementaktivierung als Zeichen der
Immunsuppression bei postoperativem SIRS und Sepsis nach Aortokoronarer
Bypassoperation. Besteht ein Zusammenhang mit der C1-Esterase-Inhibitor-Aktivität ?“
selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne
die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten
dargestellt habe.

Ulrich Türke

Berlin, den 28.03.2007