

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prädiktion von Organdysfunktionen nach herzchirurgischem
Eingriff anhand von TNF- α , IL-6, IL-10 sowie präoperativer
Darmfunktion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin
von

Klarissa Langer

aus Eisleben

Datum der Promotion: 12.09.2014

Meiner Familie

I. Inhaltsverzeichnis

1	ABSTRAKT	1
2	EINLEITUNG	5
2.1	PATHOPHYSIOLOGIE DES SIRS/MODS NACH OPERATIVEN EINGRIFFEN.....	7
2.2	DARMPERMEABILITÄT	8
2.3	MEDIATOREN.....	12
2.3.1	<i>Tumornekrosefaktor-α (TNF-α)</i>	13
2.3.2	<i>Interleukin-6 (IL-6)</i>	14
2.3.3	<i>Interleukin-10 (IL-10)</i>	16
2.4	VOM SIRS ZUM MODS.....	17
2.5	PROBLEMSTELLUNG.....	21
3	ZIEL DER STUDIE	23
4	MATERIALIEN UND METHODEN	25
4.1	STUDIENDESIGN	25
4.1.1	<i>Patientenkollektiv</i>	25
4.1.2	<i>Ausschlusskriterien</i>	25
4.2	STUDIENABLAUF	25
4.2.1	<i>Narkose</i>	26
4.2.2	<i>Operation</i>	27
4.2.3	<i>Intensivtherapiestation</i>	27
4.3	MESSPARAMETER.....	28
4.3.1	<i>Allgemeine Parameter</i>	28
4.3.2	<i>Der gastrointestinale Permeabilitätstest</i>	28
4.3.2.1	Charakteristik der Testsubstanzen	28
4.3.2.1.1	Saccharose.....	29
4.3.2.1.2	Mannitol	29
4.3.2.1.3	Lactulose	30
4.3.2.1.4	Intestinaler Permeabilitätsindex (Lactulose/Mannitol)	30
4.3.2.1.5	Sucralose.....	31
4.3.2.2	Testmaterialien	31
4.3.2.3	Ablauf des Tests.....	32
4.3.2.4	Aufbewahrung des Sammelurins.....	33
4.3.2.5	Aufbereitung der entnommenen Proben	33
4.3.2.6	Probenanalyse.....	34
4.3.2.6.1	HPLC (High performance liquid chromatography).....	34
4.3.2.6.1.1	Die stationäre Phase.....	34
4.3.2.6.1.2	Die mobile Phase.....	35
4.3.2.6.1.3	Chromatographisches Trennverfahren	35
4.3.2.6.1.4	Das Detektionsverfahren	36

4.3.3	Zytokine	36
4.3.3.1	Blutabnahmeschema	36
4.3.3.2	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	37
4.3.4	Outcome Variablen	38
4.4	STATISTISCHE METHODEN	39
4.4.1	Receiver-Operating-Characteristic (ROC)	40
4.4.2	Binäre logistische Regression	41
4.4.3	Diskriminanzanalyse	42
5	ERGEBNISSE	44
5.1	PATIENTEN	44
5.2	POSTOPERATIVES OUTCOME – ORGANDYSFUNKTIONEN	46
5.3	ZYTOKINE	49
5.3.1	Organdysfunktion und Tumornekrosefaktor- α	49
5.3.2	Organdysfunktion und Interleukin-6	52
5.3.3	Organdysfunktion und Interleukin-10	54
5.3.4	Organdysfunktion und Interleukin-6/Interleukin-10-Ratio	56
5.4	DARMPERMEABILITÄTSPARAMETER	58
5.4.1	Organdysfunktion und Saccharose	58
5.4.2	Organdysfunktion und Mannitol	59
5.4.3	Organdysfunktion und Lactulose	60
5.4.4	Organdysfunktion und Permeabilitätsindex (Lactulose/Mannitol)	61
5.4.5	Organdysfunktion und Sucralose	62
5.5	ROC-ANALYSEN	63
5.6	PRÄDIKTION VON ORGANDYSFUNKTIONEN NACH HERZCHIRURGISCHEM EINGRIFF	69
5.6.1	Prädiktion mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse	69
5.6.1.1	Vorhersage von Organdysfunktionen anhand der präoperativen Darmfunktion	69
5.6.1.2	Prädiktion von Organdysfunktionen anhand der TNF- α , IL-6- und IL-10-Konzentration	71
5.6.2	Prädiktion von Organdysfunktionen mit Hilfe der Diskriminanzanalyse	74
6	DISKUSSION	82
6.1	STUDIENDESIGN	82
6.1.1	Studienablauf	82
6.1.2	Scoring-Systeme	82
6.1.3	Permeabilitätstest	84
6.1.4	Messprotokoll	85
6.2	STUDIENERGEBNISSE	86
6.2.1	Permeabilität und funktionelle Darmoberfläche	87
6.2.2	TNF- α , IL-6 und IL-10 vor und nach Operationen mit Hilfe des normothermen CPB	90
6.3	METHODENKRITIK	97
7	LITERATUR	99

8 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	105
9 LEBENSLAUF.....	106
10 PUBLIKATIONEN	108
11 DANKSAGUNG.....	109

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Circulus vitiosus bezüglich der Rolle der Darmpermeabilität beim SIRS.....	10
Abbildung 2: Einfluss der extrakorporalen Zirkulation auf den Organismus	13
Abbildung 3: Beziehung zwischen SIRS, Sepsis und Infektion	17
Abbildung 4: Organdysfunktion und TNF- α	50
Abbildung 5: Organdysfunktion und IL-6.....	52
Abbildung 6: Organdysfunktion und IL-10.....	54
Abbildung 7: Organdysfunktion und IL-6/IL-10-Ratio.....	56
Abbildung 8: Urinexkretion von Saccharose im Gruppenvergleich.....	58
Abbildung 9: Urinexkretion von Mannitol im Gruppenvergleich	59
Abbildung 10: Urinexkretion von Lactulose im Gruppenvergleich	60
Abbildung 11: Urinexkretion von Lactulose/Mannitol im Gruppenvergleich.....	61
Abbildung 12: Urinexkretion von Sucralose im Gruppenvergleich.....	62
Abbildung 13: ROC-Kurven der präoperativen Plasmakonzentrationen von TNF- α und Interleukin-10....	65
Abbildung 14: ROC-Kurven der IL-10-Konzentration und der IL-6/IL-10-Ratio im Plasma am ersten postoperativen Tag	66
Abbildung 15: ROC-Kurve der präoperativen Mannitol-Exkretion im Urin	67

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften der verwendeten Testsubstanzen	31
Tabelle 2: Ablauf des ELISA's zur Bestimmung der Zytokinkonzentrationen von IL-6, IL-10 und TNF- α	38
Tabelle 3: Klinische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten	44
Tabelle 4: Zusammenfassung der klinisch-demographischen Daten	46
Tabelle 5: Darstellung der dokumentierten Organdysfunktionen	47
Tabelle 6: Klinische Daten der beiden Gruppen im Vergleich	48
Tabelle 7: Vergleich der AUC's der untersuchten Darmparameter und Zytokine	64
Tabelle 8: Vergleich der Schwellenwerte, Sensitivität, Spezifität und des Youden-Index der untersuchten Parameter	68
Tabelle 9: Median, Standardabweichung und Signifikanzunterschiede der Urinexkretionen der Darmparameter Saccharose, Mannitol, Lactulose, Permeabilitätsindex (Lactulose/Mannitol) und Sucralose für beide Gruppen	70
Tabelle 10: Vorhersage von multiplen Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff mittels binär logistischer Regression (Methode Enter, Darmparameter)	70
Tabelle 11: Vorhersage von multiplen Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff mittels binär logistischer Regression (Methode Likelihoodfunktion, Darmparameter)	71
Tabelle 12: Median, Standardabweichung und Signifikanzunterschiede der Zytokinplasmakonzentrationen von TNF- α , IL-6, IL-10 und IL-6/IL-10-Ratio für beide Patientengruppen	72
Tabelle 13: Vorhersage von multiplen Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff mittels binär logistischer Regression (Methode Enter, Zytokine)	73
Tabelle 14: Vorhersage von multiplen Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff mittels binär logistischer Regression (Methode Enter, unter Einbeziehung von Alter und BMI)	73
Tabelle 15: Ergebnis der schrittweisen Diskriminanzanalyse der Darmparameter	75
Tabelle 16: Zusammenfassung der kanonischen Diskriminanzfunktion der Darmfunktionsparameter	75
Tabelle 17: Korrelationen der unabhängigen Darm-Variablen mit der Diskriminanzfunktion	76
Tabelle 18: Ergebnisse der Klassifikation mittels der Diskriminanzfunktion (Darmparameter)	76
Tabelle 19: Ergebnis der schrittweisen Diskriminanzanalyse der Zytokine	76
Tabelle 20: Zusammenfassung der kanonischen Diskriminanzfunktion der Zytokine	77
Tabelle 21: Korrelationen der unabhängigen Zytokin-Variablen mit der Diskriminanzfunktion	77
Tabelle 22: Ergebnisse der Klassifikation mittels der Diskriminanzfunktion (Zytokine)	77
Tabelle 23: Ergebnis der schrittweisen Diskriminanzanalyse aller Parameter	78
Tabelle 24: Zusammenfassung der kanonischen Diskriminanzfunktion für alle untersuchten Parameter	78
Tabelle 25: Standardisierte kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizienten der involvierten Prädiktorvariablen	79
Tabelle 26: Korrelationen der unabhängigen Variablen mit der Diskriminanzfunktion	79
Tabelle 27: Ergebnisse der Klassifikation mittels der Diskriminanzfunktion für alle Parameter	80

Tabelle 28: Vorhersage von multiplen Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff mittels binär logistischer Regression (Methode Enter, unter Einbeziehung aller Parameter).....	80
Tabelle 29: Vorhersage von multiplen Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff mittels binär logistischer Regression (Methode Likelihoodfunktion, unter Einbeziehung aller Parameter).	81

IV. Abkürzungsverzeichnis

AAE	anulo-aortale Ektasie
AAZ	Aortenabklemmzeit
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AKE	Aortenklappenersatz
appl.	appliziert
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under curve
BMI	Body mass index
BZ	Bypasszeit
bzw.	beziehungsweise
CABG	coronary artery bypass graft — Koronararterien-Bypass
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CD	Cluster of Differentiation
CI	Cardiac Index
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
cO ₂	oxygen concentration — Sauerstoffkonzentration
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CPB	cardiopulmonary bypass — Kardiopulmonaler Bypass
CRP	C-reaktives Protein
DKE	Doppelklappenersatz
E. coli	Escherichia coli (gramnegatives Bakterium)
EDTA	Ethylene-diamine-tetraacetic acid — Ethylendiamintetraessigsäure
EKZ	extrakorporale Zirkulation
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EndoCab	Endotoxin-Core-Antikörper
f	female — weiblich
Fa.	Firma
FS	Interquartildistanz
GIP	gastrointestinale Permeabilität
GIT	Gastrointestinaltrakt
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HCO ₃	Hydrogencarbonat
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HPLC	High Performance (Pressure) Liquid Chromatography
HZV	Herzzeitvolumen
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
IP	intestinale Permeabilität
i.S.	im Sinne
ITS	Intensivtherapiestation
kDa	kiloDalton
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LPS	Lipopolysaccharide
m	male — männlich
MHC	Major Histocompatibility Complex
min	Minute
MKE	Mitralklappenersatz
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
NaOH	Natriumhydroxid
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NO	Stickstoffmonoxid

O ₂	Sauerstoff
OH	Hydroxylgruppe
OP	Operation
P.	Permeabilität
Pa	Pascal
PGI ₂	Prostazyklin
PMN	polymorphkernige Leukozyten
ppb	parts per billion
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung
SIRS	systemic inflammatory response syndrom
TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
TOC-Wert	total organic carbon
TXA ₂	Thromboxan A2

1 Abstrakt

Einleitung

Eine überschießende Inflammationsreaktion, wie sie beispielsweise nach herzchirurgischen Eingriffen auftritt, kann zu einem Multiorgandysfunktionssyndroms führen. Eine gestörte gastrointestinale Barrierefunktion mit konsekutiver bakterieller Translokation und Endotoxämie spielt im Rahmen einer solchen überschießenden Inflammation möglicherweise eine zentrale Rolle. Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen der sequentiellen Beeinträchtigung des Magen-Darm-Traktes, den Plasmaspiegeln von inflammatorischen Markern und dem Auftreten von Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden nach herzchirurgischen Eingriffen mittels normothermen Kardio-Pulmonalem-Bypass.

Methodik

In die vorliegende klinische prospektive Beobachtungsstudie wurden 73 Patienten mit elektiven herzchirurgischen Eingriffen eingeschlossen. Nach der präoperativen Durchführung von standardisierten oralen Inertzuckertests (Saccharose, Lactulose, Mannitol, Sucralose) konnte anhand der Exkretion dieser Moleküle die Permeabilität und Funktionalität des GIT in verschiedenen Abschnitten beurteilt werden. Mittels Enzyme-linked-Immunosorbent-Assays wurden die Plasmaspiegel von Interleukin-6, Interleukin-10 sowie Tumornekrosefaktor-alpha als Marker des inflammatorischen Status bestimmt. Die Patienten wurden postoperativ nach standardisierten klinischen Beurteilungskriterien evaluiert und in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei bei Gruppe 1 (n = 63) keine bzw. eine Organdysfunktion und bei Gruppe 2 (n = 10) mehrere Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ auftraten.

Ergebnisse

Insgesamt konnte in dieser prospektiven Untersuchung kein Einfluss der präoperativen gastrointestinalen Permeabilität auf die Entwicklung multipler Organdysfunktionen 24 Stunden nach herzchirurgischem Eingriff festgestellt werden. Eine reduzierte funktionelle Schleimhautoberfläche, gemessen anhand einer verminderten Mannitol Absorption und konsekutiv Exkretion im Urin bei Gruppe 2 (p = 0,039), konnte als ein prädiktiver Parameter für früh postoperativ auftretende multiple Organdysfunktionen identifiziert werden (p = 0,078; OR = 0,636). Die Inzidenz multipler Organdysfunktionen postoperativ ist außerdem mit einer präoperativ erhöhten TNF- α -Konzentration (p = 0,046) und einer erhöhten IL-10-Konzentration am ersten postoperativen Tag (p =

0,003) assoziiert. Weiterhin zeigte sich, dass ein Anstieg des Zytokins IL-10, bei gleichzeitiger Abnahme des Zytokins IL-6, am ersten postoperativen Tag mit einem vermehrten Auftreten eines postoperativen MODS in Zusammenhang stehen ($p = 0,001$). Die IL-6/IL-10 Ratio ist ebenfalls als prädiktiver Marker hinsichtlich der Entwicklung multipler Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ nutzbar ($p = 0,027$; OR = 0,441).

Schlussfolgerung

Eine verminderte präoperative funktionelle Schleimhautoberfläche und die vermehrte Produktion von IL-10 im Verhältnis zu IL-6 waren in unserem Patientenkollektiv prädiktiv für ein MODS nach normothermen Kardio-Pulmonalem-Bypass. Es sollten weitere Outcome-Studien durchgeführt werden um die Rolle des Gastrointestinaltraktes bei kritisch kranken Patienten zu untersuchen.

Introduction

An excessive inflammatory response, as occurs for example after cardiac surgery is considered to be one of the causes for the occurrence of a multiple organ dysfunction syndrome. An impaired gastrointestinal barrier function with consequent bacterial translocation and endotoxemia can be associated with such excessive inflammation. We investigated the relationship between the sequential degradation of the gastrointestinal tract, the inflammatory status and the risk of developing a multiple organ dysfunction within the first 24 hours after cardiopulmonary bypass.

Methods

In the present prospective observational clinical study 73 patients undergoing elective cardiac surgery were included. After the implementation of standardized preoperative oral inert-sugar tests (sucrose, lactulose, mannitol, sucralose), the permeability and functionality of the GIT in different sections could be judged by the excretion of these molecules. By enzyme-linked immunosorbent assay, the plasma levels of interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha were determined as a marker of the inflammatory state. The patients were postoperatively evaluated by standardized clinical assessment criteria and divided into two groups, with group 1 (n = 63) with one or no organ dysfunction and in group 2 (n = 10) with multiple organ dysfunction within the first 24 hours postoperatively.

Results

In this study, no effect of preoperative gastrointestinal permeability on the development of multiple organ dysfunction 24 hours after cardiac surgery was observed. A reduced functional mucosal surface, measured by a decreased mannitol absorption and consecutive excretion in urine in group 2 (p = 0.039), could be identified as a predictive parameter for early postoperative multiple organ dysfunction (p = 0.078, OR = 0.636). The incidence of postoperative multiple organ dysfunction is also associated with a higher preoperative TNF- α concentration (p = 0.046) and increased IL-10 concentration on the first postoperative day (p = 0.003). Furthermore, the increase of IL-10, with a simultaneous decrease of IL-6, on the first postoperative day was associated with an increased incidence of postoperative MODS (p = 0.001). The IL-6/IL-10 ratio can also be used as a predictive marker for postoperative multiple organ dysfunction within the first 24 hours (p = 0.027, OR = 0.441).

Conclusion

In our patients a lack of preoperative functional mucosal surface and overproduction of IL-10 compared to IL-6 are predictors of MODS after cardiac surgery. Further outcome studies should be performed to investigate the role of the GIT in critically ill patients.

2 Einleitung

Herzchirurgische Eingriffe zählen zu den am häufigsten durchgeführten Operationen im höheren Lebensalter.

Die Gesamtzahl der Eingriffe am Herzen, die in Deutschland jährlich mittels der Herz-Lungen-Maschine (CPB = cardiopulmonary bypass = Kardiopulmonaler Bypass) durchgeführt werden, umfasst rund 92000 Operationen (Statistik: Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, 2005). Dies entspricht einer Zahl von etwa 1100 operativen Eingriffen pro 1 Millionen Einwohner.

Der postoperative Verlauf gestaltet sich meist komplikationslos, die perioperative Mortalität liegt bei einem Prozentsatz von 3% [1]. Mit zunehmender Verweildauer auf der Intensivtherapiestation nach herzchirurgischen Eingriffen verschlechtert sich dabei jedoch das Outcome der Patienten [2]. Es resultieren eine höhere Morbidität und Mortalität. So konnte an der Charité im Rahmen von retrospektiven Untersuchungen bei herzchirurgischen Patienten festgestellt werden, dass eine postoperative intensivstationäre Verweildauer von über drei Tagen mit einer Mortalität von 19 % assoziiert ist, wohingegen herzchirurgische Patienten die nach dem Eingriff weniger als drei Tage auf der Intensivstation verbringen mit einer Mortalitätsrate von ca. 1,9 % ein signifikant besseres Outcome zeigten [2].

Gründe für eine solche verlängerte Verweildauer sind vor allem die Entwicklung von Organdysfunktionen bzw. Organversagen im postoperativen Verlauf. Organfunktionseinschränkungen im Sinne einer postoperativen Ein- oder Mehrorgan-Dysfunktion bis hin zum Organversagen treten dabei bei 1-36% der Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen auf [3]. Die Prognose des MODS ist dabei eng mit der Anzahl der involvierten Organsysteme korreliert. Beim Versagen eines Organs am ersten Tag beträgt die Mortalität 22% und nach 7 Tagen 41 %. Kommt es zum Versagen von drei Organsystemen steigt die Mortalität innerhalb der ersten 24 Stunden auf 80 % und nach 4 Tagen auf 100 % an [4]. Ein besonders deutlicher Unterschied zeigt sich in diesem Zusammenhang in der Drei-Jahres-Überlebensrate, wo Patienten die postoperativ kein Mehrorganversagen entwickeln eine Überlebensrate von 89 % aufwiesen, im Unterschied zu einer Drei-Jahres-Überlebensrate von 30 % bei Patienten bei denen sich postoperativ ein Mehrorganversagen entwickelte [5].

Insgesamt stellen das MODS bzw. MOV (Multiorganversagen) damit noch immer eine der Hauptursachen für die perioperative Mortalität sowie Morbidität nach einem

kardiochirurgischen Eingriff auf chirurgischen Intensivstationen in westlichen Industrienationen dar [6].

Zur Quantifizierung von Organdysfunktionen bzw. Organversagen existieren verschiedene Scoring-Systeme. Hierzu zählen vor allem die aktuellen Versionen des "SAPS-" (Simplified Acute Physiologic Score) [7], des "APACHE-" (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) [8], des „SOFA-“ (Sequential Organ Failure Assessment) [9] und des "MPM-" (Mortality Prediction Model) Score [10]. Keines der standardisierten Scoringverfahren ist jedoch prädiktiv für ein postoperatives MODS nach einem herzchirurgischen Eingriff. Aus diesem Grund wurden Organdysfunktionen im Rahmen dieser Studie nach definierten Kriterien erhoben. Diese Kriterien wurden in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité am Campus Charité Mitte festgelegt und werden im Rahmen der klinischen Entscheidungsfindung in Bezug auf die Verlegung eines Patienten von der Intensivtherapiestation in der Routine angewandt.

Warum und in welchem Zeitrahmen es zur Entwicklung eines MODS nach CPB kommt und wann sich aus einem SIRS ein MODS entwickelt, ist bis heute noch unzureichend verstanden und somit Gegenstand zahlreicher intensivmedizinischer und chirurgischer Forschungen, da Patienten mit multiplen Organdysfunktionen zu der Patientengruppe zählen, die die größten Herausforderungen an die moderne Intensivmedizin stellt. Eine zentrale, wenn jedoch bisher auch nicht eindeutig definierte Rolle bei der Ausprägung multipler Organdysfunktionen bzw. Organversagen nach herzchirurgischen Eingriffen mittels Herz-Lungen-Maschine spielen Ischämie- /Reperfusionereignisse des Gastrointestinaltraktes. Unter den Bedingungen des CPB trägt der Gastrointestinaltrakt Perfusionsschäden davon, die größtenteils subklinisch verlaufen und somit unbemerkt bleiben [11]. Die durch diese Perfusionsschäden gestörte Integrität der Darmbarriere führt schließlich zu bakterieller Translokation und Endotoxämien bei kardiochirurgischen Patienten.

Es kommt zur Initiierung inflammatorischer Reaktionen im Organismus und dem sich in den meisten Fällen selbst limitierenden, systemisch-inflammatorischen Antwortsyndrom (SIRS = systemic inflammatory response syndrome). In Abhängigkeit von der Perfusionstechnik und individuellen Faktoren kann es jedoch in seltenen Fällen zu unterschiedlich ausgeprägten klinisch apparenten Inflammationssyndromen mit Eskalation der Intensität und der zeitlichen Abläufe kommen und im Rahmen eines

multifaktoriellen Geschehens entwickeln sich multiple Organdysfunktionen bis hin zu bleibenden Organschäden und Organversagen.

Es gibt in diesem Zusammenhang in einigen Studien Hinweise darauf, dass eine Zunahme von Endotoxinen (Lipopolysaccharide der Zellwand gram-negativer Bakterien) im menschlichen Organismus der initiierende Faktor bezüglich der Aktivierung der zum MODS führenden Entzündungskaskade sein könnte [12]. Einige Studien haben außerdem Hinweise darauf geliefert, dass postoperative Komplikationen mit einer reduzierten präoperativen Immunitätslage gegen Endotoxine korrelieren [14, 15].

Trotz einer großen Anzahl von Studien die vermuten lassen, dass der GIT signifikant zur Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken Intensivpatienten beiträgt [13], sind die Daten zu Risikofaktoren, Prädiktoren, zeitlichem Verlauf, prognostischer Wertigkeit und Empfehlungen für die klinische Evaluierung der gastrointestinalen Funktion relativ gering und inkonsistent in der bisherigen Literatur. Die vorliegende Studie wurde deshalb durchgeführt um die Prädiktoren für multiple Organdysfunktionen bzw. MODS, mit besonderem Schwerpunkt auf der Rolle des GIT in diesem Zusammenhang, zu identifizieren.

2.1 Pathophysiologie des SIRS/MODS nach operativen Eingriffen

Jede chemische, physikalische oder thermische Gewebsverletzung induziert primär eine lokal begrenzte inflammatorische Reaktion, die einen zunächst protektiven Charakter für den Gesamtorganismus hat. Ist ein Trauma jedoch hinreichend groß, wie beispielsweise ein Polytrauma, ein schwerer operativer Eingriff oder eine Verbrennung und liegt zusätzlich eine Störung des Immunsystems durch verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel chronische Erkrankungen vor, so kann sich die zunächst lokal begrenzte Entzündungsantwort schließlich auf andere Organsysteme ausweiten und zu einer systemischen Entzündungsreaktion führen.

Herzoperationen mit CPB sind dabei mit vielen aggressiven Faktoren verbunden.

Zum einen ist das operative Trauma selbst ein Trigger für inflammatorische Reaktionen. So konnten Franke und Mitarbeiter einen Zusammenhang zwischen dem Grad des chirurgischen Traumas und der Freisetzung des Zytokins Interleukin-6 nachweisen [14]. Des Weiteren kommt es durch den Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen der HLM zur Triggerung der sogenannten Kontaktaktivierungssysteme (Koagulations-, Kallikrein-, Komplement- und Fibrinolysekaskade) [15]. In mehreren

Studien konnte in diesem Zusammenhang ein Anstieg der Komplementfaktoren C3a, C4a und C5b-9 während CPB nachgewiesen werden [16], die durch Stimulation von neutrophilen Granulozyten einen Anstieg von Zytokinen wie IL-6 und IL-8 bewirken. Im Rahmen der Kontaktaktivierung kommt es außerdem zur Stimulation von Thrombozyten mit nachfolgender Aggregation, Bildung von Mikropartikeln und Thrombin und Thrombozyten-Leukozyten-Komplexen und somit konsekutiv zu Störungen der Mikrozirkulation [17]. Thrombin selbst wiederum fördert die Chemotaxis sowie durch die Aktivierung von Monozyten ebenfalls die Freisetzung von Zytokinen wie beispielsweise IL-6.

Ein weiterer Mechanismus im Rahmen des kardiopulmonalen Bypasses, der zu einer inflammatorischen postoperativen Reaktion des Körpers führen kann, ist der sog. Ischämie-Reperfusionsschaden. Die Ischämie des Myokards während der HLM führt dabei zu ultrastrukturellen Schäden an kleinen Gefäßen und Myozyten. Diese noch reversiblen Alterationen werden paradoxerweise durch die sich anschließende Reperfusion, mit Wiederversorgung zuvor temporär nutritiv minderversorgter Organe mit Sauerstoff, zusätzlich verstärkt und können dabei zu einer weiteren Zellschädigung führen [18]. Zum anderen kommt es zur Induktion inflammatorischer Kaskaden. In mehreren Studien konnte das der Ischämie-Reperfusion direkt ausgesetzte Myokard dabei als die Hauptquelle postoperativer TNF- α und Interleukin-6 Freisetzung identifiziert werden [19]. Die Initiierung inflammatorischer Kaskaden und Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie beispielsweise TNF- α , IL-1 und IL-6, kann konsekutiv zu einer generalisierten Entzündungsreaktion, dem „Systemic Inflammatory Response Syndrome“, führen, das durch die Aktivierung sowohl humoraler als auch zellulärer Systeme mit Hämostasendysbalance autodestruktiv gegen den Gesamtorganismus wirkt und in einem Multiorganfunktionsversagen (MODS) enden kann [20].

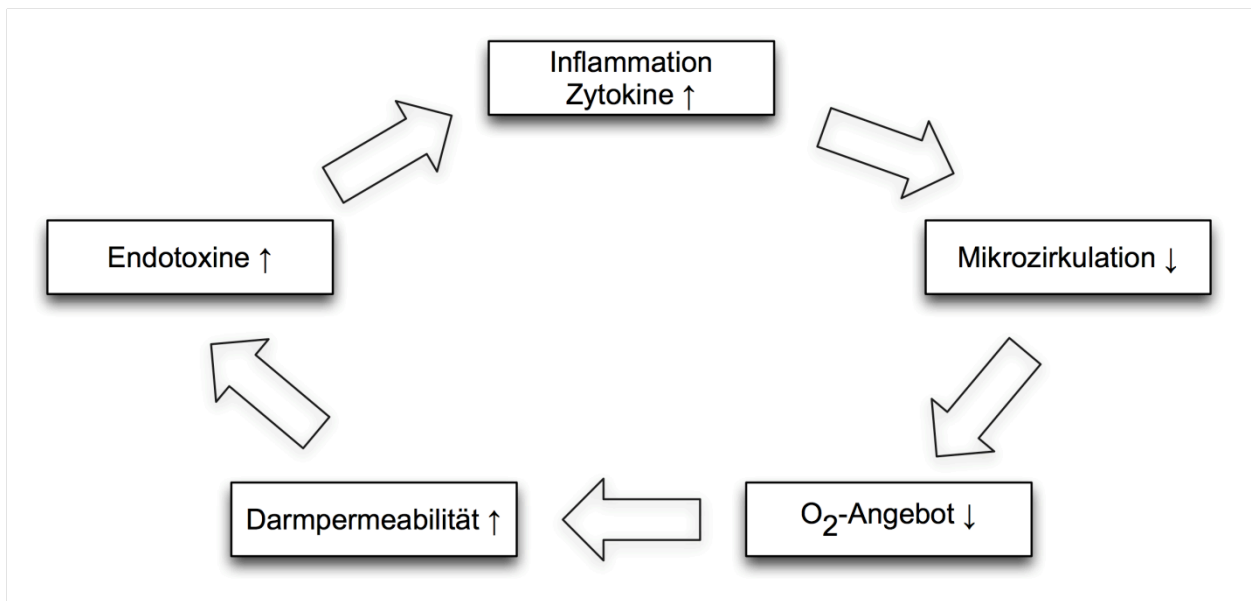
2.2 Darmpermeabilität

Ein weiterer Mechanismus für die Entstehung dieses postoperativen SIRS mit der Gefahr des Multiorganversagens wird in einer Endotoxinfreisetzung aus dem Gastrointestinaltrakt gesehen [21]. Auch die vorliegende Studie befasst sich mit der Bedeutung des Gastrointestinaltraktes und einer funktionell gestörten Darmbarriere im Rahmen der pathophysiologischen Vorstellungen zur Ursache des MODS. Endotoxine

sind Bestandteil der äußeren Zellwand (OM = outer membrane) gramnegativer Bakterien. Chemisch wurden sie als Lipopolysaccharide (LPS), bestehend aus einem lipophilen Lipidanteil und einem hydrophilen Polysaccharidanteil, identifiziert.

Im Blut von Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen mittels Herz-Lungen-Maschine können Endotoxine regelmäßig nachgewiesen werden [22]. Studien zeigten diesbezüglich während CPB eine transiente Minderperfusion des Splanchnikusgebietes auf mikrozirkulatorischer Ebene mit mukosaler Ischämie [23]. Die Darmepithelzellen einer funktionell intakten Darmmukosa sind durch „tight junctions“ miteinander verbunden, die vorzugsweise an der Zottenspitze lokalisiert sind. Sie bilden somit eine Barriere, die das interzelluläre Eindringen von Makromolekülen und Bakterien verhindert. Jedoch reagieren Darmzotten besonders empfindlich auf Ischämien, da aufgrund der Morphologie der Zotte keine Kollateralkompensation auf vaskulärer Ebene möglich ist. Somit führt ein vermindertes Sauerstoffangebot mit einem Mangel an ATP zu einer Verminderung der Zelladhäsionskräfte an der Zottenspitze und schlussendlich zu einem Verlust der gastrointestinalen Barrierefunktion mit erhöhter GIP. Das Eindringen von im Darm befindlichen Bakterien und Noxen wie beispielsweise Endotoxinen in den Organismus wird erleichtert. Gelangen diese Endotoxine ins Blut, aktivieren sie eine Reihe zellulärer Signalwege, die entweder inflammatorische Reaktionen auslösen, welche wiederum die Mikrozirkulation beeinträchtigen, oder zu einer Zellapoptose führen [12]. Die immunologische Kompetenz gegenüber Endotoxinen ist darum ein Hauptfaktor, der das Outcome nach einer Operation beeinflusst [24]. Niedrige Plasmaspiegel von Endotoxin-core-Antikörpern (EndoCab) vor der Operation wurden in diesem Zusammenhang bereits als ein Prädiktor für die postoperative Morbidität, Krankenhausaufenthaltsdauer und Mortalität nach großen Allgemein- oder Herzoperationen identifiziert [25, 26].

ABBILDUNG 1: Circulus vitiosus bezüglich der Rolle der Darmpermeabilität beim SIRS



Jedoch ist besonders der Einfluss des präoperativen Zustandes des Magen-Darm-Traktes sowie seiner Funktionalität hinsichtlich des postoperativen Outcome der Patienten [13, 27] noch immer unklar und deshalb Schwerpunkt dieser Studie.

Eine der zentralen Aufgaben des Intestinums ist die Bildung einer Abwehrbarriere, um die Absorption schädigender Substanzen aus der externen Umgebung zu verhindern. Diese protektive Funktion der intestinalen Mukosa wird Permeabilität genannt.

Im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen konnte bei einer erhöhten IP eine bakterielle Translokation durch die Bestimmung von Endotoxinen im Serum sowie durch die Anzüchtung von Mikroorganismen aus mesenterialen Lymphknoten nachgewiesen werden [28]. In klinischen Studien ist jedoch insbesondere die bakterielle Translokation nicht so eindeutig nachweisbar wie im Tierversuch [29].

Die Hypothese, dass der Darm die Quelle von Organdysfunktionen sei, wird jedoch durch die Beobachtung gestützt, dass ein septischer Fokus im Körper keine Voraussetzung für die bakterielle Translokation und die daraus resultierende Endotoxinämie im Körper ist. So ist eine erhöhte gastrointestinale Permeabilität mit Endotoxinämie als Indiz für eine gestörte Darmbarriere in klinischen Beobachtungen vor allem nach Verbrennungen [30] und Polytrauma [31] sowie bei Patienten mit Morbus Crohn und Zöliakie [32] evident. Obwohl diese Ergebnisse die experimentellen Beobachtungen scheinbar bestätigen, ist eine veränderte intestinale Permeabilität mit konsekutiver Endotoxinämie in pathophysiologischer und pathogenetischer Hinsicht bisher im Einzelnen ungeklärt.

Ammori et al. [33] beispielsweise bestimmten bei Patienten mit einer schweren akuten Pankreatitis die intestinale Permeabilität innerhalb von 72 Stunden nach der Manifestation der Erkrankung mit Hilfe der renalen Ausscheidung von Polyethylenglykol. Dabei wiesen die Patienten, die ein MODS entwickelten eine signifikant erhöhte Permeabilität auf. Die Ausscheidung von Polyethylenglykol korrelierte hierbei mit der Endotoxinämie.

Der Zusammenhang zwischen einer Änderung der intestinalen Permeabilität und der Entwicklung eines MODS wurde auch in einer Studie von Doig et al. [34] untersucht. Sie konnten dabei bei den Patienten, welche ein Multiorgandysfunktionssyndrom ausbildeten, eine persistent erhöhte intestinale Permeabilität feststellen.

Diese Studien stellen ein Indiz dafür dar, dass eine gestörte Darmbarriere verbunden mit einer gesteigerten IP (intestinale Permeabilität) funktionell eine bedeutende Rolle bei der Genese des MODS spielen. Allerdings ist noch ungeklärt ob eine funktionell gestörte Barrierefunktion des Darms ursächlich bezüglich der Initiierung eines MODS ist oder aber nur Bestandteil einer Reihe von Prozessen ist, die schließlich zu einem MODS führen.

Kanwar et al [35] analysierten in diesem Zusammenhang den Einfluss einer aufgrund einer gestörten Darmbarriere gesteigerten intestinalen Permeabilität im Anschluss an große abdominalchirurgische Resektionen als Risikofaktor für das Auftreten postoperativer septischer Komplikationen. Sie konnten dabei eine Assoziation zwischen einer gastrointestinalen Barriestörung und einer manifesten Endotoxinämie nachweisen. Nach der Aufteilung des Patientenkollektivs in eine Gruppe ohne septische Komplikationen und in eine zweite Gruppe mit septischem Verlauf konnten zwar Permeabilitätsunterschiede zwischen diesen beiden Gruppen festgestellt werden, jedoch waren diese Differenzen statistisch nicht signifikant. Es konnte außerdem keine prädiktive Aussagekraft der präoperativen Permeabilitätswerte bezüglich eines postoperativ auftretenden septischen Verlaufs nachgewiesen werden.

Eine weitere klinische Studie, die an schwerverletzten Traumapatienten durchgeführt worden war, konnte bei diesen Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Verletzungen eine erhöhte intestinale Permeabilität feststellen, die jedoch nicht mit dem späteren Outcome der Patienten korrelierte [31].

Auch in einer Studie von Roumen et al konnte bei Patienten nach hämorrhagischem Schock und Trauma keine Korrelation mit septischen Komplikationen nachgewiesen werden [36].

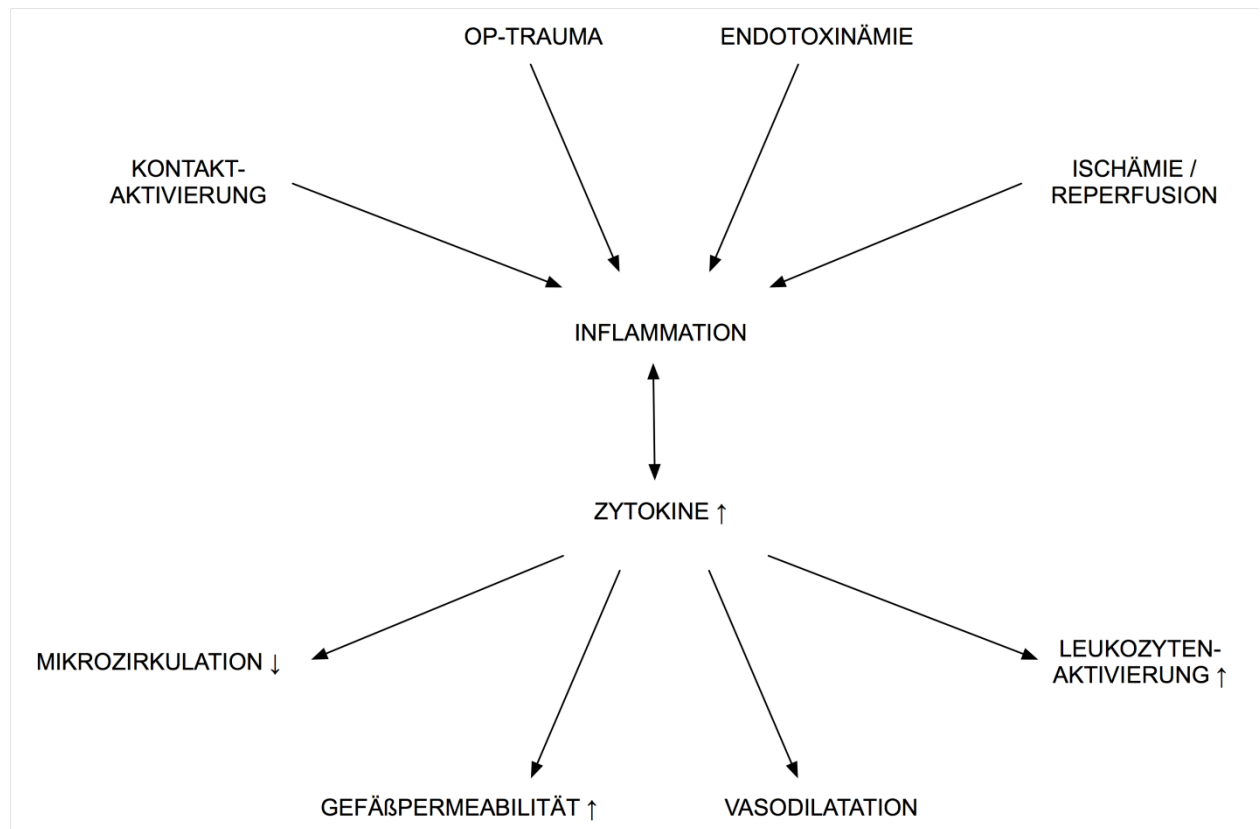
Insgesamt ist die Bedeutung der präoperativen Darmfunktion für die Entwicklung eines postoperativen Multiorgandysfunktionssyndroms und die Prognose der Patienten somit bisher noch weitestgehend unklar und wurde in bisherigen Studien noch nicht ausreichend geklärt.

2.3 Mediatoren

Wie bereits beschrieben kommt es nach kardiochirurgischen Eingriffen mittels CPB aufgrund unterschiedlicher Mechanismen bei nahezu allen Patienten zu einer systemischen Entzündungsreaktion [15]. Diese variiert jedoch interindividuell erheblich bezüglich des Schweregrades und führt nur bei einer Minorität der Patienten zu einer hämodynamischen Störung und einem manifesten SIRS. Die prolongierte Stimulation von Makrophagen durch Endotoxin oder zirkulierende Mediatoren infolge einer Störung der antiinflammatorischen Gegenregulation führt dabei zur überproportionalen Produktion von Zytokinen wie z.B. TNF- α , INF- γ , IL-1b und IL-6 mit Überstimulation proinflammatorischer Zytokine und somit zum Verlust der regulatorischen Kontrolle seitens des Organismus. Eine solche Störung der antiinflammatorischen Gegenregulation kann infolge einer exzessiven Aktivierung der inflammatorischen Systeme durch ein Trauma oder einen schweren operativen Eingriff sowie durch eine Suppression des Immunsystems initiiert werden.

Diese übermäßige Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren wird als bedeutsamer Faktor für die Entstehung eines Multiorgandysfunktionssyndroms angesehen [6]. In der vorliegenden Studie wurden Interleukin-6 sowie der Tumornekrosefaktor- α als Marker der systemischen Inflammation bestimmt. Zudem wurde das Ungleichgewicht von Pro- und Antiinflammation, repräsentiert durch das Verhältnis von IL-6 zu IL-10, im Rahmen der IL-6/IL-10-Ratio, untersucht.

ABBILDUNG 2: Einfluss der extrakorporalen Zirkulation auf den Organismus



2.3.1 Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)

Der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) wurde von Carswell 1975 entdeckt, nachdem er Mäusen bakterielle Endotoxine injiziert hatte und diese daraufhin große Mengen antihumoraler Substanzen produzierten, die zur Nekrose von bestimmten Tumoren führten [37]. Endotoxin gilt bis heute als der primäre Auslöser für eine TNF- α Ausschüttung aus aktivierten Monozyten und Makrophagen sowie neutrophilen Granulozyten, NK-Zellen, T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und Mastzellen [38]. TNF- α , ein nicht-glykolysiertes 17 kDa schweres Protein bestehend aus 157 Aminosäuren, kann dabei sowohl in einer zellassozierten membrangebundenen Form als sog. mTNF- α sowie in einer sezernierten löslichen Form als sog. sTNF- α vorliegen. TNF- α Rezeptoren werden in der Membran fast aller Zellen exprimiert besonders jedoch auf ruhenden T-Zellen. TNF- α entfaltet seine Wirkung somit auf unterschiedlichste Zellen des menschlichen Organismus und besitzt deswegen ein sehr weites Spektrum an biologischen Funktionen.

Einerseits ist TNF- α durch Anregung von Zelldifferenzierung und –proliferation als initialer Mediator bei Reparaturvorgängen beteiligt [39]. Andererseits induziert es über Zell-Zell-Kontakte die Zellapoptose und spielt somit bei Keimabwehrprozessen gegen gramnegative Bakterien und Viren eine Rolle [40]. Des Weiteren aktiviert TNF- α beispielsweise den Transkriptionsfaktors NF- κ B und konsekutiv die Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren wie beispielsweise IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, GM-CSF und IFN- γ aus aktivierten Immunzellen wie PMN, Makrophagen und Endothelzellen. Es gilt somit als einer der Initiatoren des Entzündungsgeschehens und wichtigster Mediator der Endotoxizität. Es resultiert eine „whole body inflammation“ mit den klinischen Symptomen einer Sepsis wie Fieber, Gewichtsverlust, Hyperventilation, Hypotonie und Tachykardie sowie der Induktion von Akute-Phase-Proteinen in der Leber [39, 41]. Dieser Sachverhalt konnte durch erhöhte Serumkonzentrationen von TNF- α bei Patienten mit einer Sepsis oder Meningokokkenmeningitis [42], Kachexie [43] sowie nach Infusion von E.coli Endotoxin [44] belegt werden. In diesem Zusammenhang konnte nach LPS-Injektion an Tieren [45] und Menschen [44] TNF- α mit einem raschen und signifikanten Anstieg nach etwa 90 min, einem Maximalwert nach 3 Stunden und bereits 5 Stunden nach Injektion wieder abfallenden Werten, als eines der ersten Zytokine im Blut detektiert werden. Hohe TNF- α -Konzentrationen korrelieren dabei mit einer Zunahme des Mortalitätsrisikos im septischen Schock [46], wohingegen anti TNF- α -Antikörper in Tiermodellen nach Verabreichung einer letalen LPS-Dosis zu einer Verringerung des Mortalitätsrisikos führten [47].

Erhöhte Serum- bzw. Plasmakonzentrationen von TNF- α finden sich des Weiteren bei diversen anderen Erkrankungen, wie verschiedenen Infektionskrankheiten (z.B. Malaria tropica, AIDS) und Autoimmunerkrankungen. Außerdem scheint TNF- α in Abhängigkeit vom Rezeptorsubtypen bei Insulinresistenz, Hypertonus und Arteriosklerose eine Rolle zu spielen [39].

Insgesamt lassen sich die Effekte von TNF- α mit den Begriffen proinflammatorisch, pyrogen, katabol, procoagulatorisch und resistenzsteigernd umschreiben.

2.3.2 Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 (IL-6) ist ein pleiotropes Zytokin mit sowohl pro- als auch antiinflammatorischen Eigenschaften, das vielfältige biologische Effekte hervorrufen

kann. Es stellt einen Indikator für die Intensität der inflammatorischen Antwort des Organismus auf verschiedenste Stimuli dar.

Dieses aus 212 Aminosäuren bestehende Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 26 kDa wird von vielen verschiedenen Zellen im Organismus gebildet, so zum Beispiel von stimulierten Makrophagen, Monozyten, Fibroblasten, Endothelzellen und T-Lymphozyten. Dabei sind es vor allem Endotoxine, Bakterien, Viren, IL-1, IFN- γ und TNF- α , die die Produktion von IL-6 in diesen unterschiedlichen Zellen regulieren [48].

Interleukin-6 spielt als „Colony stimulating factor“ (CSF) eine Rolle bei der Entwicklung von Lymphozyten aus hämatopoietischen Vorläuferzellen, bei der Aktivierung zytotoxischer T-Zellen sowie bei der Differenzierung von B-Lymphozyten in Plasmazellen [48]. Des Weiteren stimuliert IL-6 die Hypothalamus-Hypophysen-Adrenokortikale-Achse zur Ausschüttung von Wachstumshormonen, ACTH und Kortisol [49]. Interleukin-6 stellt, synergistisch mit TNF- α und IL-1, einen Hauptmediator in der akuten Phase einer Entzündungsreaktion dar, einer koordinierten systemischen Antwort des Körpers auf mikrobielle Invasion, Inflammation, Gewebeverletzung und andere immunologische Herausforderungen. Es induziert durch Genexpression die Produktion von Akute-Phase-Proteinen wie CRP und Fibrinogen in der Leber und triggert somit die Bildung proinflammatorischer Mediatoren [50].

IL-6 stellt aufgrund seiner hohen Sensitivität sowie schnellen Induktion einen etablierten Parameter für die Beurteilung des Schweregrades einer Sepsis dar (Indikator für die Intensität der inflammatorischen Antwort), wobei eine positive Korrelation des Plasma IL-6 Spiegels mit den Mortalitätsraten bei Sepsis beobachtet werden konnte [51]. Aber auch bei anderen Stressreaktionen die auf den Organismus einwirken wie beispielsweise Verbrennungen, Traumata oder großen Operationen kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Interleukin-6, die mit dem Ausmaß des Gewebetraumas korreliert. So ist beispielsweise der Plasma IL-6 Spiegel nach einem Hüftersatz höher als nach einer Cholezystektomie [52]. Interleukin-6 scheint weiterhin bei metabolischen Störungen und einer zirkulatorischen Dysregulation nach herzchirurgischen Eingriffen eine Rolle zu spielen. Anstiege in der systemischen IL-6 Plasmakonzentration nach Herzoperationen sind zum Beispiel positiv mit einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion, messbar in der Echokardiographie anhand einer Zunahme regionaler Wandbewegungsstörungen sowie myokardialer Ischämieepisodes, und dem Auftreten postoperativer Komplikationen korreliert [53].

Erhöhte Interleukin-6 Serum- und Plasmaspiegel konnten außerdem bei Infektionskrankheiten, verschiedenen Autoimmunerkrankungen und Transplantationen nachgewiesen werden, bei denen es zu einer Auseinandersetzung mit einem Antigen und somit zu einer Stressreaktion kommt.

2.3.3 Interleukin-10 (IL-10)

Interleukin-10 ist ein aus zwei identischen Untereinheiten bestehendes 18kDa schweres Polypeptid, das 1989 von Fiorentino et al. entdeckt wurde [54]. Es wird vor allem von TH1-Zellen, TH2-Zellen, CD8⁺-T-Zellen, B-Lymphozyten und Monozyten/Makrophagen gebildet, nachdem diese Zellen durch Bakterien oder Antigene wie zum Beispiel LPS aktiviert wurden [55]. Die intrazelluläre Signalübertragung mittels cAMP führt dabei zu einer Steigerung der Transkription des IL-10-Gens. Die Freisetzung von IL-10 aus Monozyten wiederum wird durch IL-4, IL-13, IFN- γ und IL-10 selbst gehemmt [55].

Als pleiotropes Zytokin übt Interleukin-10 auf viele unterschiedliche Zellen des menschlichen Organismus sowohl immunstimulierende als auch immunsuppressive Effekte aus.

So hemmt IL-10 bei Lymphozyten beispielsweise die TH1-Immunantwort und begünstigt TH2-Reaktionen durch Unterdrückung der Aktivierung, Proliferation und Produktion von Zytokinen durch TH1-Zellen [56]. IL-10 supprimiert des Weiteren die Oberflächenexpression von MHC-II-, CD-80- und CD-86-Molekülen und reduziert dadurch die Antigenpräsentation von Monozyten gegenüber TH1-Zellen [57]. Konsekutiv kommt es zu einer Inhibition der Aktivierung und somit Effektorfunktion dieser Zellen. Dadurch resultiert eine selektive Hemmung der durch aktivierte TH1-Zellen produzierten Mediatoren wie IL-2, IFN- γ und TNF- α . Des Weiteren hemmt Interleukin-10 die Stimulation von NK-Zellen und führt somit zu einer Inhibierung der Aktivierung des Monozyten/Makrophagen-Systems und dendritischer Zellen [55].

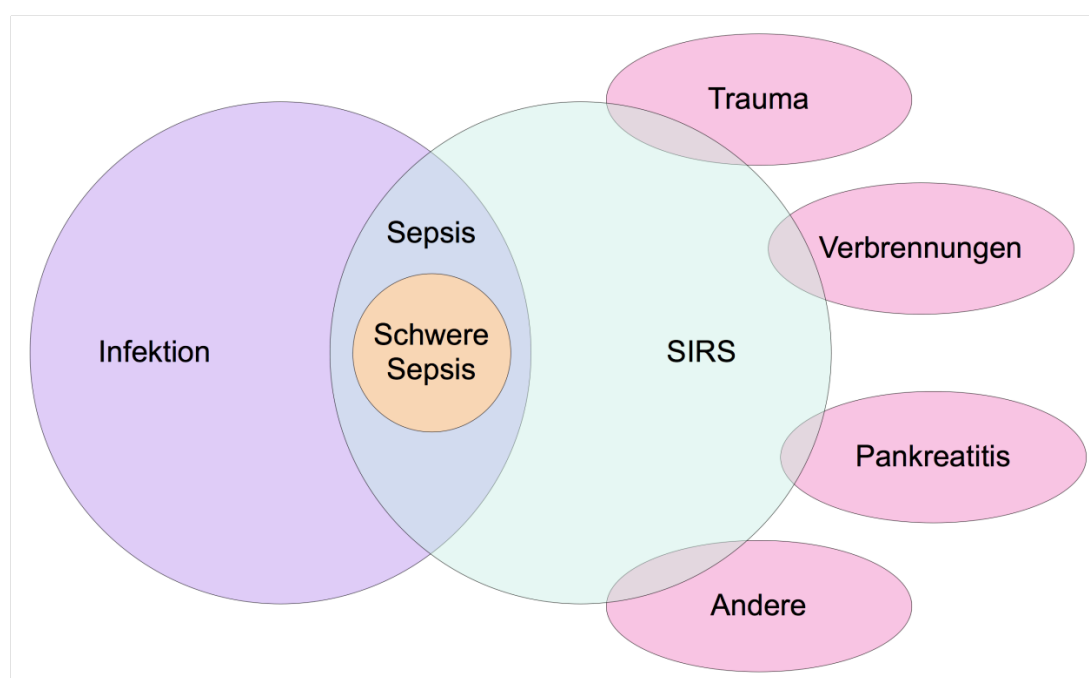
Da vor allem proinflammatorische Mediatoren wie IFN- γ und TNF- α die Freisetzung von IL-10 fördern besitzt es eine große Bedeutung bezüglich der Regulation der Entzündungsantwort. Interleukin-10 ist in der Lage, entzündliche Immunreaktionen durch Inhibierung sog. proinflammatorischer Zytokine wie beispielsweise TNF- α , IL-1, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12 und GM-CSF auf transkriptioneller Ebene zu limitieren [56, 58]. Wie bereits erwähnt hat IL-10 neben diesen immunsupprimierenden Effekten auch eine immunstimulierende Wirkung. So fördert Interleukin-10 beispielsweise die Ko-

Expression des antiinflammatorischen synergistischen Proteins IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1 RA) [59] sowie die Produktion von TNF löslichem Rezeptor [60]. Zusammenfassend ist zu sagen, dass Interleukin-10 durch die Inhibition der Bildung von proinflammatorischen Zytokinen und die gleichzeitige Stimulation von antiinflammatorischen Proteinen, wie zum Beispiel IL-1 RA, eine wichtige Rolle in der Regulierung der inflammatorischen Homöostase des Organismus sowie vieler entzündlicher und autoimmunologischer Erkrankungen wie beispielsweise chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, Psoriasis und rheumatoider Arthritis spielt [61].

2.4 Vom SIRS zum MODS

Lange Zeit bestand die Annahme, dass dem SIRS ein fassbarer infektiöser Fokus zugrunde liegt [62], da es mit ähnlichen klinischen Veränderungen einhergeht, wie sie auch bei septischen Verläufen beobachtet werden. In Autopsien und im Rahmen klinischer Beobachtungen zeigte sich jedoch, dass sich bei über 30% der Patienten mit einer Bakteriämie, die infolge eines MODS verstarben, kein septischer Fokus nachweisen ließ [63]. Auch im klinischen Alltag zeigt sich, dass das Auftreten eines Multiorgandysfunktionssyndroms auch im Rahmen primär nicht infektiöser Bedingungen und Erkrankungen z. B. nach großen Traumata [64] oder infolge einer schweren akuten Pankreatitis beobachtet werden kann [65].

ABBILDUNG 3: Beziehung zwischen SIRS, Sepsis und Infektion



In den letzten zwanzig Jahren wurden unterschiedliche hypothetische Modelle bezüglich der Entstehung des MODS entwickelt. Dazu zählen: 1. ein gestörter Sauerstofftransport sowie eine beeinträchtigte Sauerstoffverwertung aufgrund von mikrozirkulatorischen Insuffizienzen und Fehlverteilung des Blutvolumens im Organismus, 2. eine exzessive Mediatorenausschüttung und 3. die Hypothese, dass der Darm als Fokus des MODS anzusehen ist. Es ist jedoch vielmehr davon auszugehen, dass jede dieser Hypothesen einen Einzelaspekt innerhalb eines hoch komplexen Geschehens darstellt.

Im Rahmen des SIRS treten bezüglich der einzelnen Organfunktionen eine Reihe von Fehlregulationen auf, die sich wechselseitig beeinflussen und sich gegenseitig verstärken.

Charakteristisch sind dabei Störungen des Kreislaufsystems, bei denen es zur Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes sowie zu einer Abnahme des Blutflusses mit resultierender Ischämie des Gewebes kommt.

Gründe für diese Vasodilatation mit nachfolgend reduziertem vaskulärem Widerstand sind zum einen eine Histaminliberation während der Akute-Phase-Reaktion, zum anderen eine durch Zytokine initiierte Aktivierung der NO-Synthetase [66]. So beobachteten Cremer und Mitarbeiter bei etwa 10% der Patienten nach herzchirurgischem Eingriff mit HLM einen interventionsbedürftigen, hyperdynamen Kreislaufzustand mit reduziertem systemischen Gefäßwiderstand und gesteigertem Herzzeitvolumen, der mit deutlich erhöhten IL-6-, IL-8- und TNF- α -Konzentrationen einherging [22]. Aufgrund des inadäquaten peripheren Gefäßwiderstandes in dieser hyperdynamen Phase erfolgt eine Zentralisierung, das heißt Umverteilung des Herzzeitvolumens zu Gunsten lebenswichtiger Organe wie Herz und Lunge. Die Durchblutung viszeraler Organe wird dabei gedrosselt. Dieser Perfusionsabfall, der vor allem im Bereich des Splanchnikusgebietes manifest wird, ist auch bei einem Anstieg des Herzzeitvolumens irreversibel, was in Tierversuchen an septischen Tieren gezeigt werden konnte. Withworth et al. wiesen beispielsweise nach der Applikation von E. coli innerhalb der ersten Stunden eine Abnahme der Dünndarmperfusion um 27%, trotz gleichzeitiger Zunahme des HZV um 20%, nach [67].

Zusätzlich zu dieser Fehlverteilung des Blutvolumens im Organismus sind Störungen der Mikrozirkulation für das Auftreten einer Sauerstoffangebotsstörung im Multiorgandysfunktionssyndrom von entscheidender Bedeutung. Ursächlich für diese Mikrozirkulationsstörungen sind frühe Schädigungen des Endothels durch Ischämie mit

konsekutiv verminderter NO-Freisetzung und folglich Vasokonstriktion, die Aktivierung zellulärer und humoraler inflammatorischer Mediatorsysteme sowie polymorphkerniger Leukozyten, die zu einer weiteren Funktionsstörung des Endothels und schließlich zu einem Zusammenbruch der endothelialen Barriere führen können. In experimentellen und klinischen Untersuchungen bezüglich der Pathogenese der Sepsis und des Schocks konnte zweifelsfrei nachgewiesen werden, dass eine solche gestörte Mikrozirkulation unterschiedlichster Genese und ein daraus resultierendes Perfusionsdefizit eine grundlegende pathophysiologische Determinante für die Manifestation einer Organdysfunktion bis hin zu einem Organversagen darstellt [68].

Die inflammatorische Antwort im Rahmen des SIRS ist des Weiteren mit der Aktivierung von Leukozyten und der Potenzierung der systemischen Freisetzung proinflammatorisch wirkender Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α , Interferon- γ , Interleukin-1, Interleukin-6 und Interleukin-8 assoziiert. Diese Zytokine wiederum modulieren und stimulieren die Aktivität polymorphnukleärer Neutrophiler. Diese halten schließlich durch Freisetzung inflammatorischer Mediatoren wie proteolytischer Enzyme, Sauerstoffradikale, Eikosanoide und weiterer Zytokine (IL-6, TNF- α) den Entzündungsprozess aufrecht und führen zu weiterer Zellschädigung.

Infolge dieser exzessiven Mediatorenausschüttung kommt es außerdem zur Ausbildung vasokonstriktorischer und vasodilatatorischer Bereiche direkt nebeneinander. Es resultiert dadurch eine Störung der Autoregulation der lokalen Perfusion, die im gesunden Organismus mittels eines interagierenden Systems von Mediatoren wie Prostazyklin (PGI₂), Thromboxan A₂ (TXA₂) sowie Stickstoffmonoxid (NO) durch das Kapillarendothel sichergestellt wird. Konsekutiv kommt es zur Bildung arterio-venöser Shunts und zu einer Potenzierung des Verlustes des peripheren Gefäßwiderstandes. Deshalb ist eine Reduktion dieser inflammatorischen Antwort von äußerster Wichtigkeit für das postoperative Outcome der Patienten [20, 69].

Aufgrund der Aktivierung des Bradykinin- und Komplementsystems erfolgt weiterhin eine Kontraktion des Zytoskeletts innerhalb der Endothelzellen und konsekutiv eine Öffnung der Interzellularspalten. Durch diese Spalten gelangt nachfolgend Plasma in den Extravasalraum - es kommt zum Auftreten eines Kapillarlecks („capillary leak“). Potenziert wird dieser Plasmaaustritt durch die gleichzeitig zunehmende morphologische Zerstörung der Endothelzellen. Das Kapillarleck führt im Anschluss daran schließlich zu einer Anreicherung von onkotisch wirksamen Makromolekülen im Interstitium und somit zu einer überschießenden Ödembildung in Nieren, Lungen und

Gehirn. Diese ist klinisch nur schwer kontrollierbar und kann schnell zu einem lebensbedrohlichen Zustand führen [70].

Eine zusätzlich durch die systemische inflammatorische Reaktion hervorgerufene generalisierte Aktivierung inflammatorischer Zellen und eine Vermehrung von endothelialen Adhäsionsmolekülen führt außerdem zu einer vermehrten Interaktion von Thrombozyten [71] und neutrophilen Granulozyten mit dem Endothel. Diese Zellen tragen anschließend zur Freisetzung inflammatorischer Mediatoren sowie zur Formierung von Mikrothromben mit konsekutiver Verlegung der Mikrostrombahn (capillary plugging) bei [72]. Es resultiert eine Abnahme der funktionellen kapillären Perfusion und eine weitere Verstärkung des hypoxischen Gewebes Schadens.

Weiterhin kommt es zum Auftreten der so genannten „cytopathic hypoxia“, einer Verwertungsstörung für Sauerstoff auf zellulärer bzw. mitochondrialer Ebene [73]. Zusätzlich zur bestehenden Mikrozirkulationsstörung kann durch diese „cytopathic hypoxia“ die fehlende Zunahme des systemischen Sauerstoffverbrauches bei erheblicher Steigerung des kalkulierten systemischen Sauerstoffangebotes erklärt werden. Als ursächlich hierfür wird die Aktivierung stressinduzierbarer vasoaktiver Mediatoren wie Kohlenmonoxid (CO), Stickstoffmonoxid (NO), Endothelin sowie von Kininen angesehen [74]. Inwieweit diese Pathomechanismen zur Entwicklung des hypoxischen Gewebes Schadens beim MODS beitragen, kann derzeit noch nicht eingeschätzt werden.

Aufgrund der Verteilungsstörung des Blutflusses auf mikrozirkulatorischer Ebene, der kapillären Obliteration durch Mikrothromben und einer verlängerten Sauerstoffdiffusionsstrecke durch das Kapillarödem kommt es schließlich zum Sauerstoffmangel der Parenchymzellen. Dieser wird durch die unkontrollierte und überschießende Invasion des Gewebes durch aktivierte Entzündungszellen und proinflammatorische Mediatoren verstärkt. Das fortbestehende nutritive Perfusionsdefizit vitaler Organe in Verbindung mit einem Mißverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf im Gewebe und einer verstärkten Inflammation führt schließlich zu fokaler Minderperfusion und daraus resultierender Hypoxie von Organen.

Die histologischen Veränderungen, die durch diese Ischämie induziert werden, sind als erstes an den Spitzen der Darmzotten nachweisbar. Sie können sich in Abhängigkeit von der Dauer und dem Ausmaß der hypotensiven Phase bis zur Nekrose ausweiten [75]. Über die beeinträchtigte Darmbarriere wird wiederum das Eindringen von

Bakterien und die Translokation von Bakterientoxinen (Endotoxinen) aus dem Darm in die systemische Zirkulation erleichtert [76, 77]. Es wurde nachgewiesen, dass LPS nach herzchirurgischen Eingriffen mit CPB systemisch zirkulieren [76]. Die Endotoxämie wiederum stellt einen Ausgangspunkt für die Aktivierung unterschiedlicher Kaskaden (Gerinnungskaskade, Komplementkaskade, Kininkaskade, Fibrinolyse) mit Freisetzung inflammatorischer Mediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), Prostaglandin E2 und Interleukin-1 (IL-1) [78] im Organismus dar, und führt somit schließlich zu einer sekundären Organschädigung. Es kommt zu einer unkontrollierten systemischen inflammatorischen Reaktion („whole body inflammatory response“) und daraus resultierend zu vielfältigen Organfunktionsstörungen an Nieren, Lunge, Intestinum, Herz und Gehirn [79]. Organinsuffizienzen im Sinne eines MODS treten dabei bei etwa 10% der Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen auf [80]. Die Symptomatik beinhaltet in erster Linie Störungen des pulmonalen Gasaustausches bis hin zur „acute lung injury“ (ALI), Nierenfunktionsstörungen mit etwaiger Notwendigkeit intermittierender Dialyseverfahren, Blutungskomplikationen und neurologische Auffälligkeiten. Klassischerweise folgt dem pulmonalen das hepatische, weiter das intestinale und renale Versagen, während sich das myokardiale Versagen oft erst in der Spätphase manifestiert. Die kardiopulmonale Dysfunktion bleibt dabei die Hauptursache für die perioperative Morbidität und Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen. Eine postoperative myokardiale Dysfunktion sowie Ischämie, pulmonale Hypoxämie und Ödeme sind häufig und kommen bei 40-90% aller Patienten vor [81, 82].

Die Veränderungen in den einzelnen Organsystemen verstärken sich schließlich gegenseitig und führen sequentiell zum Organversagen. Es entwickelt sich das Vollbild eines SIRS mit Organversagen, der sogenannte „point of no return“ ist erreicht. Es kommt zu einer Progredienz der Schädigung aller Organe, eine Rückbildung der beeinträchtigten Organfunktion ist nun nicht mehr möglich.

2.5 Problemstellung

Das Ziel unserer Studie war es, den prädiktiven Wert der Darm-Permeabilitäts-Parameter Saccharose, Mannitol, Lactulose und Sucralose und der Zytokine Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10) und Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α) hinsichtlich des Auftretens postoperativer Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden nach herzchirurgischem Eingriff zu ermitteln.

Klinische Frühsymptome, mit denen sich die systemische Entzündungsreaktion und das MODS manifestieren wie Leukozytose, Anstieg der Körpertemperatur, Tachypnoe und Tachykardie sind sehr unspezifisch [83]. Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahren bereits einige biochemische Parameter hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes für die Entstehung eines Multiorgandysfunktionssyndroms untersucht. Dabei zeigte sich, dass insbesondere Parameter wie der Laktatspiegel im Kapillarbett [84], das Basendefizit und der pH-Wert der Darmmukosa [85] geeignet sind die gestörte Mikrozirkulation früh zu erfassen und somit als Frühparameter eines MODS genutzt werden können. Außerdem konnten die Serumspiegel der Leukozyten-Elastase sowie der Neopterin-Spiegel als prädiktive Parameter des Multiorgandysfunktionssyndroms identifiziert werden. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten, die kurze Zeit postoperativ Komplikationen wie beispielsweise eine Sepsis oder ein MODS entwickelten, die Elastase- und Neopterin-Spiegel bereits unmittelbar postoperativ höher waren als bei den Patienten mit unkompliziertem postoperativem Verlauf [86]. In diesem Zusammenhang konnte weiterhin ein systemischer Anstieg der Interleukin-6-Konzentration als ein Schlüsselindikator des multiplen Organversagens identifiziert werden, welcher mit der Entwicklung von Komplikationen nach großen chirurgischen Eingriffen korreliert [87].

In Ergänzung zu den bereits erwähnten gängigen Frühparametern der Sepsis und drohender Organdysfunktion wie Leukozytenzahl, Temperatur und C-reaktives Protein (CRP) wird in der Literatur weiterhin der Nachweis von Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-10 kontrovers diskutiert [88].

Aus den genannten Gründen ist es aus klinischer Sicht deshalb notwendig Prädiktoren sowie Frühparameter drohender Organdysfunktionen und Sepsis, sowohl in der präoperativen Diagnostik als auch in der Routinediagnostik der Intensivstationen, zu etablieren.

3 Ziel der Studie

Die Darm-Sepsis-Hypothese postuliert, dass eine Störung der mukosalen Barrierefunktion mit einer erhöhten intestinalen Permeabilität und konsekutiv mit einer bakteriellen Translokation und Endotoxinämie einhergeht. Diese führt anschließend zu einer systemischen Entzündungsantwort, welche durch ein grosses operatives Trauma noch potenziert wird, und schließlich in einem MODS münden kann.

Patienten werden im Anschluss an große operative Eingriffe meist auf einer Intensivtherapiestation betreut und überwacht, auf der das klinische Erscheinungsbild sowie die Prognose des Patienten mit Hilfe von etablierten Scores beurteilt und evaluiert werden kann. Zu einem Großteil erfüllen diese Patienten die klinischen Kriterien des SIRS, assoziiert mit einer Leukozytose, Tachykardie und Tachypnoe. Inwieweit sich dabei jedoch eine Störung der intestinalen Darmbarriere auf die Prognose der Patienten auswirkt, ist dabei weitgehend unklar.

Die vorliegende Studie, die prospektiv bei Patienten, die sich grossen herzchirurgischen Eingriffen unterzogen, durchgeführt wurde, untersucht in diesem Zusammenhang den Einfluss der präoperativen Darmfunktion sowie der Zytokine TNF- α , IL-6 und IL-10 als Marker für den präoperativen Entzündungsstatus auf die Inzidenz postoperativer Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden nach herzchirurgischem Eingriff. Weiterhin sollen mögliche frühpostoperative Zusammenhänge zwischen einer systemischen Inflammation und der Entwicklung multipler postoperativer Organdysfunktionen festgestellt werden.

Die für die Studie relevanten Fragestellungen waren dabei:

1. Wie wirkt sich die präoperative intestinale Barrierefunktion auf die Entwicklung multipler Organdysfunktionen im Rahmen der ersten 24 Stunden nach Operationen am Herzen aus?
2. Hat das präoperative Zytokinmuster einen Einfluss auf die Inzidenz multipler Organdysfunktionen innerhalb des ersten Tages nach herzchirurgischen Eingriffen?
3. Wie verhält sich das Zytokinmuster frühpostoperativ in Relation zum klinischen Verlauf und zum Auftreten von Organdysfunktionen?
4. Haben die oben genannten Parameter eine prädiktive Bedeutung?

Die vorliegende klinische Studie wurde so konzipiert, dass zu definierten Zeitpunkten (präoperativ sowie 24 und 48 Stunden postoperativ) die klinischen Daten und die Laborwerte der einzelnen Patienten ermittelt wurden. Die gastrointestinale Permeabilität wurde präoperativ mittels oral zugeführter Lösungen von verschiedenen inerten Zuckern (Saccharose, Mannitol, Lactulose, Sucralose) bestimmt. Im Anschluss daran wurde die Urinkonzentration der Mono- und Disaccharide ermittelt. Die Ausscheidung dieser inerten Substanzen spiegelt dabei die Permeabilität in verschiedenen Teilen des Magen-Darm-Traktes beziehungsweise die funktionelle Schleimhautoberfläche wieder [89-91]. Die Bestimmung der Permeabilität des Dickdarms, der als Hauptquelle bakterieller Endotoxin-Translokation und somit daraus resultierender Entzündungsreaktionen angesehen wird, ist dabei erst seit kurzem möglich. Sucralose wurde in diesem Zusammenhang als Indikator für die Kolon-Barriere-Funktion eingeführt [91, 92]. Die im Rahmen der Studie untersuchten pro- und anti-inflammatorischen Marker waren TNF- α , IL-6 und IL-10.

Zur Beurteilung des klinischen Zustandes wurden neben den routinemäßig erhobenen intensivmedizinischen Scoringverfahren (SAPS II, SOFA, TISS28) die auf der Intensivstation etablierten Kriterien zur Beurteilung von Organdysfunktionen herangezogen. Diese Kriterien haben eine hohe klinische Relevanz. Nach Evaluation der klinischen Funktionalität verschiedener Organsysteme (Lunge, Herz-Kreislauf,) wird die Anzahl von Organdysfunktionen summiert, wobei die Notwendigkeit einer intensivstationären Behandlung durch das Vorhandensein einer Mehrorgandysfunktion beschrieben wurde.

4 Materialien und Methoden

4.1 Studiendesign

4.1.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende prospektive Studie wurden 73 Patienten, die sich in der Zeit vom 01. Januar 2004 bis zum 30. November 2004 einem elektiven herzchirurgischen Eingriff am Universitätsklinikum Campus Charité Mitte, Berlin unterzogen, perioperativ untersucht.

Von allen Patienten wurde nach einer ausführlichen Aufklärung über die Methoden und Ziele der Studie eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme eingeholt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Charité Berlin genehmigt.

4.1.2 Ausschlusskriterien

Das Vorliegen eines der nachfolgend aufgeführten Kriterien führte zu einem Ausschluss der Patienten aus der Studie:

- Alter < 18 Jahre
- terminales Nierenversagen
- schwere hepatische Dysfunktion
- Schwangerschaft
- schwere psychische Störung

4.2 Studienablauf

Alle Studienpatienten unterzogen sich einem primären, elektiven, kardiochirurgischen Eingriff und wurden anschließend, wie nach den Standards der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin üblich, sediert und beatmet auf die Intensivstation übernommen.

3 Tage vor der geplanten Operation erfolgte die Information über die Studie und die schriftliche Einwilligung des Patienten zur Teilnahme. Der standardisierte

gastrointestinale Permeabilitäts-Zuckertest wurde zwei Tage vor Beginn des jeweils geplanten operativen Eingriffes durchgeführt.

Den Patienten wurde ihre gewohnte Dauermedikation, mit Ausnahme von oralen Antidiabetika, bis zum Morgen der Operation weiter verabreicht. Thrombozytenaggregationshemmende Medikamente wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure (ASS) wurden fünf Tage vor der geplanten Operation abgesetzt. Am Vorabend der Operation erhielten die Patienten Flunitrazepam (0,5-2 mg per os) und eine Stunde vor Operationsbeginn 0,07-0,1 mg/kg KG Midazolam per os als Prämedikation.

4.2.1 Narkose

Nach der Anlage eines venösen sowie arteriellen Zuganges wurde die Anästhesie mit Etomidat (0,15-0,2 mg/kg), Fentanyl (4-7 µg/kg), Midazolam (0,05-0,1 mg/kg) und Pancuronium zur Muskelrelaxation (0,1-0,15 mg/kg) eingeleitet und mit Hilfe einer kontinuierlichen Infusion von Sevofluran (minimale alveoläre Konzentration bis zu 1 Vol% endexpiratorisch), Fentanyl (kontinuierlich 5-10 µg/kg/h), Propofol (3-4 mg/kg/h) sowie wiederholten Gaben von Pancuronium aufrechterhalten.

Im Anschluss an die orotracheale Intubation wurden die Patienten mit einem Luft-Sauerstoff-Gemisch kontrolliert beatmet. Die Normoventilation mit einem arteriellen pCO₂ Spiegel von 35-45 mmHg während der Operation wurde durch stündliche Blutgasanalysen sowie kontinuierliche Messungen der endexpiratorischen CO₂-Konzentration sichergestellt. Zur perioperativen Antibiotikaphylaxe wurde den Patienten 1,5 g Cefuroxim i.v. insgesamt dreimal verabreicht.

Nach Narkoseeinleitung, wurden ein Pulmonalarterienkatheter (Fiberoptik-Thermodilutionskatheter Opticath P7110; 7,5F; Abbott; North Chicago, Illinois, USA) sowie ein zentraler vierlumiger Venenkatheter parallel durch die rechte Vena jugularis interna eingeführt, um während der Operation kontinuierlich den zentralen Venendruck (ZVD), den pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP), den Druck in der Pulmonalarterie (PAP) sowie den Cardiac Index (CI, Herzzeitvolumen/Körperoberfläche) bestimmen zu können. Die Beurteilung der Körperkerntemperatur und Flüssigkeitsbilanz des Körpers wurde mit einem Foley Blasenkateter, an dessen Spitze sich ein Thermistor befand, realisiert (Tyco Healthcare; Neustadt, Deutschland). Dieser Katheter wurde den Patienten nach der Narkoseeinleitung gelegt.

4.2.2 Operation

Die während der Operation zum Einsatz kommende Herz-Lungen-Maschine wurde nichtpulsatil und normotherm mittels Kapillarmembranoxygenatoren (Quadrox®, Jostra, Hirlingen, Deutschland) und einer Zentrifugalpumpe (Rotaflow®, Jostra, Hirlingen, Deutschland) durchgeführt. Angestrebt wurden dabei eine Pumpenflußrate von mehr als 2,5 l/min/m² und ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) von über 50 mmHg. Die Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine erfolgte mit einer kolloid-kristalloiden Lösung mit einem Volumen von ca. 1300 ml, welches sich aus 500 ml HydroxyethylstärkeLösung (10%) und 800 ml Vollelektrolytlösung zusammensetzte.

Alle Patienten erhielten während der extrakorporalen Zirkulation standardisiert 50000 IE/kg Körpergewicht Aprotinin und 1g Methylprednisolon zur Antiinflammation [93].

Durch eine intermittierende anterograde Gabe einer mit Kalium angereicherten angewärmten Kardioplegielösung wurde der Herzstillstand zur Myokardprotektion nach Setzen der Aortenklemme induziert und anschließend nach folgendem Plegieschema aufrechterhalten: alle 15 Minuten erfolgten zwei Minuten Plegie, entweder über die Aortenwurzel oder auch direkt über die Koronarostien.

Während der extrakorporalen Zirkulation wurde die Körpertemperatur, mittels kontinuierlicher Messung über den Blasenkatheter, zwischen 35,5 und 36°C gehalten. Das Standardmonitoring beinhaltete die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung, ein 5-Kanal-EKG mit ST-Streckenanalyse, eine arterielle Blutdruckmessung, Temperaturmessung über den Blasenkatheter und eine zentralvenöse Druckmessung. Zur Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktion wurden, entsprechend den klinischen Standards, je nach Notwendigkeit vasoaktive Substanzen, wie Dopamin und Nitroglyzerin, während der Beendigung der Herz-Lungen-Maschine eingesetzt. Um den Hämatokritspiegel über 22 % während der HLM, und über 25 % nach der HLM zu halten, wurden den Patienten wenn nötig Erythrozytentransfusionen verabreicht.

4.2.3 Intensivtherapiestation

Im Anschluss an die Operation wurden die Patienten sediert, intubiert und beatmet auf die Intensivtherapiestation verlegt. Die Propofol Sedierung wurde nach einer Beobachtungszeit von etwa sieben Stunden nach der Aufnahme auf die ITS beendet, wenn keine Komplikationen, wie beispielsweise pulmonale oder kardiozirkulatorische Instabilität oder Nachblutungen auftraten, die dann zu einer entsprechenden

Verlängerung der Sedierungszeit führten. Die Extubation erfolgte sobald die Extubationskriterien erfüllt waren (guter pulmonaler Gasaustausch, gute Atemmechanik, Kooperativität des Patienten, kein Fieber, kardiozirkulatorische Stabilität). Waren die Patienten im Anschluss daran in einem klinisch stabilen Zustand, das heißt wenn sie keine multiplen kardiovaskulären, neurologischen, pulmonalen, renalen oder gastrointestinalen postoperativen Komplikationen zeigten, wurden sie am kommenden Tag auf die Überwachungsstation verlegt.

4.3 Messparameter

4.3.1 Allgemeine Parameter

Allgemeine Parameter, die von den Patienten erfasst wurden, sind das Alter, das Geschlecht, das Gewicht, die Größe und der Body Mass Index (BMI).

Weiterhin wurden die Art der durchgeführten Operation, die OP-Dauer, die Bypasszeit sowie die Aortenklemmzeit registriert. Außerdem wurden wichtige Nebendiagnosen, die applizierten Medikamente und die intensivstationäre Verweildauer der einzelnen Patienten aufgezeichnet.

4.3.2 Der gastrointestinale Permeabilitätstest

4.3.2.1 Charakteristik der Testsubstanzen

Das Prinzip des standardisierten Tests beruht auf der Tatsache, dass oral aufgenommene geeignete Testsubstanzen die Darmwand passieren, anschließend auf dem Blutweg über die Niere im Urin ausgeschieden werden und dort dann letztendlich detektiert werden können.

Für den Permeabilitätstest geeignete Substanzen sind Stoffe:

- die im Körper weder metabolisiert noch hydrolysiert werden
- die im Darm Carrier-unabhängig durch Diffusion aufgenommen werden
- die nach der Aufnahme vor allem renal ausgeschieden werden
- die im Urin nicht natürlich vorkommen
- die wasserlöslich sind
- die für den menschlichen Körper gut verträglich sind
- die einfach aber genau nachweisbar sind

Die im durchgeführten Test verwendeten Zucker besitzen annähernd die oben aufgeführten Eigenschaften.

4.3.2.1.1 Saccharose

Das Disaccharid Saccharose ist ein Dimer, bestehend aus je einem Molekül α -D-Glukose und β -D-Fruktose, welche über eine α,β -1,2-glycosidische Bindung miteinander verbunden sind. Diese Bindung wird bei gesunden Personen im Dünndarm durch die dort lokalisierten Saccharasen gespalten, so dass anschließend je ein Molekül Fruktose und ein Molekül Glukose vorliegen. Wird Saccharose im Urin nachgewiesen, so muss dementsprechend davon ausgegangen werden, dass eine Resorption der Saccharose im Magen oder Duodenum erfolgt ist. Aus diesem Grund wird Saccharose als Marker für die gastroduodenale [90] Permeabilität eingesetzt.

4.3.2.1.2 Mannitol

Mannitol, eine chemisch inerte Monohexose mit einem Molekulargewicht von 182,2 g/mol, passiert die Darmmukosa vorwiegend transzellulär.

Aufgrund der überwiegend aktiven Resorptionsmechanismen ist die Aufnahme von Mannitol hauptsächlich von der Größe der intakten Kontaktfläche (Schleimhautoberfläche) abhängig [32, 94]. Hierbei sind auch die Durchblutung der Darmschleimhaut, die Darmperistaltik, das Herzzeitvolumen sowie die Nierenfunktion aufgrund ihrer Funktion für die Resorption und Ausscheidung des Mannitols als mitwirkende Faktoren zu beachten. Nach der glomerulären Filtration bleibt das Mannitol

im proximalen Tubulus der Niere zurück und wird anschließend weder in nennenswertem Umfang rückresorbiert, noch verstoffwechselt.

4.3.2.1.3 Lactulose

Das Disaccharid Lactulose wird synthetisch aus Fructose und Galaktose hergestellt.

Es kann im Dünndarm kaum resorbiert oder gespalten werden und gelangt somit bei gesunden Personen unverändert in den Dickdarm, wo es dann von den dort ansässigen Bakterienspezies abgebaut wird.

Liegt jedoch eine Störung der natürlichen Barriere des Gastrointestinaltraktes vor, gelangt Lactulose auf parazellulärem Weg via tight junctions in das Blut und wird im Anschluss daran renal ausgeschieden. Die Urinkonzentration von Lactulose korreliert somit mit der Permeabilität des Darms [95].

4.3.2.1.4 Intestinaler Permeabilitätsindex (Lactulose/Mannitol)

Der intestinale Permeabilitätsindex, das Verhältnis von Lactulose zu Mannitol, wird durch Quotientenbildung der Exkretion von Lactulose und Mannitol im Sammelurin gebildet. Er wird als Marker für die intestinale Permeabilität [13, 89, 94] verwendet. Aufgrund der Bildung des Quotienten entfällt eine Einheit für diesen Parameter. Bei kranken Personen ist zum einen die Durchlässigkeit der tight junctions und somit die Permeabilität für parazellulär transportierte Stoffe erhöht (z.B. Lactulose), zum anderen besteht aufgrund einer villösen Atrophie mit konsekutiv verminderter Schleimhautoberfläche eine Beeinträchtigung hinsichtlich der Absorption kleinerer Zucker wie Mannitol. Diese gegenläufigen Effekte werden durch die Bestimmung des Permeabilitätsindex besonders deutlich und schon kleine Veränderungen der einzelnen Parameter können sehr sensitiv detektiert werden. Aufgrund der Bildung des Quotienten ist es außerdem möglich sowohl intestinale als auch extraintestinale Einflussfaktoren wie die Durchblutung, Darmmotilität und Nierenfunktion zu eliminieren. Somit können pathologische Zustände leichter von nicht pathologischen Zuständen abgegrenzt werden.

4.3.2.1.5 Sucralose

Sucralose, ein Süßstoff, den man auch als Trichlorsaccharose bezeichnet, wird ebenfalls synthetisch hergestellt. Er dient als Marker für die Dünndarm- und Dickdarmpermeabilität, wobei die mit dem Urin ausgeschiedene Sucralose-Konzentration in der frühen Phase des Sammelns (< 5 Stunden nach Applikation) in erster Linie den gesamten intestinalen Anteil der Absorption widerspiegelt, wohingegen die Sucralose-Konzentration zum Ende des Tests hin (5 bis 24 Stunden nach Sucralose-Einnahme) hauptsächlich mit der Aufnahme der Sucralose im Dickdarm korreliert [91, 96].

Die Ergebnisse der Messungen der einzelnen Zucker im Urin wurden als Prozentzahl der ursprünglich applizierten Zuckermenge angegeben.

TABELLE 1: Eigenschaften der verwendeten Testsubstanzen

Zucker	Art	Permeabilitätsmarker für	Aufnahmeart	Molekulargewicht
Saccharose	Disaccharid	gastroduodenale P.	parazellulär	342,30 g/mol
Mannitol	Monohexose	intestinale P. (Größe der intakten funktionalen Darmoberfläche)	trans- und parazellulär	182,20 g/mol
Lactulose	Disaccharid	intestinale P.	parazellulär	342 g/mol
Sucralose		intestinale P.	parazellulär	397,64 g/mol

4.3.2.2 Testmaterialien

Jede Testperson erhielt nach der Einwilligung folgende Testmaterialien:

- Urinsammelgefäße (1 x A; 1 x B; 2 x C)
- 100 ml Testlösung
- Testkapseln in einer Dose
- 1 Informationsblatt
- 1 Merkblatt und
- 1 Fragebogen

Das in den Urinsammelbehältern in Spuren enthaltene Natriumazid (Fa. Merck) diente als Konservierungsmittel, um eine eventuelle bakterielle Kontamination und Fermentierung der Testsubstanzen im Urin zu verhindern.

In der Testlösung waren 10 g Lactulose, 20 g Saccharose und 5 g Mannitol, gelöst in 100 ml Wasser enthalten. Die sechs Testkapseln beinhalteten insgesamt eine Menge von 5 g Sucralose.

Die laxierende Wirkung, die vor allem durch Lactulose hervorgerufen wird, ist die einzig bisher bekannte Nebenwirkung, die nach der Einnahme der Testsubstanzen bei den Testpersonen auftrat. Die Probanden wurden jedoch vor dem Testbeginn hinsichtlich einer möglichen Erhöhung der Stuhlfrequenz, Blähungen und Diarrhoe aufgeklärt. Bei keinem Patienten lagen zum Zeitpunkt des Tests Infektionen der ableitenden Harnwege vor.

4.3.2.3 Ablauf des Tests

Der standardisierte gastrointestinale Permeabilitäts-Zuckertest wurde zwei Tage vor Beginn des jeweils geplanten operativen Eingriffes auf den Stationen 114 und 115 des Universitätsklinikums Charité Berlin, Campus Mitte durchgeführt.

Dazu wurden die Patienten zuvor über die Studie, den Verlauf des Permeabilitätstests und eventuelle Nebenwirkungen aufgeklärt. Nach einer schriftlichen Einwilligung in den Test wurde den Patienten das notwendige Testmaterial übergeben.

Nach einer Nacht des Fastens gab jeder Patient morgens um 7 Uhr vor Testbeginn eine Urinprobe in das Gefäß A ab, um die Blase vor dem Test noch einmal zu entleeren. Diese Probe diente gleichzeitig als „Nullharn“, der im Labor auf mögliche bereits vorhandene Zucker untersucht wurde.

Anschließend tranken die Patienten innerhalb von 10 Minuten die Testlösung und nahmen die Testkapseln mit einer beliebigen Menge Wasser ein. Danach wurde der Urin für die Bestimmung von Saccharose, Lactulose und Mannitol über fünf Stunden in Gefäß B gesammelt (bis 12 Uhr). Die Testpersonen durften während dieser Zeit des Tests nichts essen, nicht rauchen, sich nicht Insulin injizieren, nicht Kaugummi kauen und sich nicht die Zähne putzen. Nur das uneingeschränkte Trinken von Wasser und ungesüßtem Tee in einer Menge von 500-1000 ml war den Probanden gestattet.

Für die Bestimmung von Sucralose wurde der Urin in der nachfolgenden Zeit für weitere 19 Stunden bis zum Morgen des Folgetages (7 Uhr) in einem zweiten Urinbehälter mit der Bezeichnung C gesammelt. In dieser Zeit war es den Testpersonen erlaubt, die Lebensgewohnheiten, wie gewohnt, wieder aufzunehmen. Auch Medikamente konnten nun wieder eingenommen werden.

Nach Abschluss des Tests enthielten die drei Uringefäße folgende Anteile des insgesamt gesammelten Harns:

Gefäß A	7 Uhr	Nullharn → Analyse auf bereits vorhandene Zucker
Gefäß B	7 – 12 Uhr	Bestimmung von Saccharose, Lactulose, Mannitol
Gefäß C	12 – 7 Uhr	Bestimmung von Sucralose

4.3.2.4 Aufbewahrung des Sammelurins

Nach der Bestimmung der Volumina in den einzelnen Gefäßen wurde aus jedem Behälter ein Aliquot von 20 ml entnommen. Dieses Aliquot wurde bis zur weiteren Aufbereitung bei -28 °C aufbewahrt.

Im Anschluss daran wurde der Harn aus den Urinbehältern B und C gepoolt. Aus diesem Pool wurde ein weiteres Aliquot von 20 ml entnommen und ebenfalls bei -28 °C gelagert.

Gefäß A	→	Probe 1
Gefäß B	→	Probe 2
Gefäß C	→	Probe 3
B + C	→	Probe 4

(bestehend aus je 20 ml)

4.3.2.5 Aufbereitung der entnommenen Proben

Nach dem Auftauen wurden die Proben folgendermaßen aufbereitet:

In ein Eppendorfgefäß wurden

- 500 µl Probe
- + 50 µl interner Standard als Kalibrierungslösung
- + 50 µl 20 % Sulfosalizylsäure zur Proteinfällung pipettiert.

Im Anschluß daran wurde in jedes Eppendorfgefäß ein Löffelchen des Ionenaustauschers Amberlite (MB-3 Fa. Merck) gegeben, um eine Klärung des Urins vor der Analyse zu erzielen. Nun wurde das Eppendorfgefäß 20 Minuten lang auf einem Rüttler gut durchgemischt und danach 10 Minuten bei 1300 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde abgesaugt, in ein weiteres Eppendorfgefäß abgefüllt und anschließend bei -28 °C bis zur Analyse aufbewahrt.

4.3.2.6 Probenanalyse

4.3.2.6.1 HPLC (High performance liquid chromatography)

Die HPLC ist ein physikalisch-chemisches Trennverfahren zur Analyse flüssiger und löslicher fester Substanzgemische, welches sich gegenüber anderen chromatographischen Methoden durch eine hohe Auflösung, Automatisierung, Schnelligkeit in der Durchführung und gute Reproduzierbarkeit auszeichnet. Die einzelnen applizierten Zucker können mit Hilfe dieses Verfahrens im Urin voneinander getrennt, identifiziert und quantitativ gemessen werden. Die Probenflüssigkeit mit der zu untersuchenden Substanz wird dabei mittels einer mobilen Phase (Eluent) unter hohem Druck über die stationäre Phase (Trennsäule) transportiert und durchwandert diese. Dieser hohe Druck (bis $5,5 \cdot 10^7$ Pa), der den Fluss des Eluenten durch die Säule gewährleistet, wird mit Hilfe einer Pumpe sichergestellt und reguliert. So ist es möglich, dass auch Säulenfüllungen mit einer sehr kleinen Teilchengröße angewendet werden können, wodurch die Trennschärfe erhöht wird.

Aufgrund der unterschiedlich starken Wechselwirkung der zu testenden Substanzen mit der Oberfläche der stationären Phase ist die Verweildauer der einzelnen Stoffklassen in der Trennsäule unterschiedlich lang, so dass die Probesubstanzen räumlich und zeitlich voneinander getrennt werden und die Säule zu unterschiedlichen Zeitpunkten verlassen. Die Substanzen können anschließend mit einem geeigneten Detektionsverfahren analysiert werden. Eine vor das eigentliche Trennsystem geschaltete Trennsäule dient der Aussonderung von Verunreinigungen. Somit wird die Sensitivität der eigentlichen analytischen Säule erhöht und die Messgenauigkeit auf einem konstant hohen Niveau gehalten. Die HPLC erfolgte an einer Dionex-HPLC-Anlage mittels amperometrischer Detektion (Idstein, Deutschland).

4.3.2.6.1.1 Die stationäre Phase

Als feste stationäre Phase wurde die Trennsäule CarboPacTM PA1 (4 x 250 mm) der Firma Dionex (Idstein, Deutschland) verwendet, ein pelliculärer Latex-Anionenaustauscher.

4.3.2.6.1.2 Die mobile Phase

Die mobile Phase wurde durch die Auffüllung von 7,88 ml 50%-NaOH-Lösung mit Reinstwasser auf 1 Liter hergestellt. Das HPLC-Wasser wurde in der laboreigenen Reinstwasseranlage (Millipore, Bedford, MA, USA) gefertigt. Der so entstandene Eluent hatte einen pH-Wert von 14 und eine Molarität von 150 mMol/l.

Nach der Herstellung des Eluenten wurde dieser in einer Flasche 10 min lang mit einem Druck von 5 psi mit Helium begast. Ebenso wurde die HPLC-Anlage stets vor und nach der Zugabe der mobilen Phase 5 Minuten lang begast.

Helium verdrängt als inertes Gas dabei andere gelöste Gase wie zum Beispiel Sauerstoff und Kohlendioxid aus dem System, so dass eine Karbonatbildung und eine Reduzierung durch Sauerstoff verhindert werden.

4.3.2.6.1.3 Chromatographisches Trennverfahren

Um eine chromatographische Trennung durchzuführen, müssen die Ionen der Probe und die Ionen der mobilen Phase mit Ionen der stationären Phase konkurrieren. Die Austauschgleichgewichte und somit die Trennung sind abhängig von:

- der Größe der Ionen
- der Ladung der Ionen
- der Art der Gegenionen in der mobilen Phase
- der Ionenstärke (Konzentration) der mobilen Phase
- dem pH-Wert der mobilen Phase
- dem Typ des Ionenaustauschers

Die HPLC wurde nach dem Gradientenprogramm mit einer Fließgeschwindigkeit von 1 ml/min innerhalb der Säule durchgeführt. Dabei erfolgte innerhalb der ersten 13 Minuten ein iso-kratistischer Lauf mit einem Eluenten, welcher zu 99% aus 150 mMol/l NaOH und zu 1% aus 150 mMol/l NaOH und darin gelösten 500 mMol/l Natriumacetat bestand. Von der dreizehnten bis zur vierzigsten Minute setzte sich der Eluent zu 100% aus 150 mMol/l NaOH und darin gelösten 500 mMol/l NaAc zusammen.

4.3.2.6.1.4 Das Detektionsverfahren

Die Detektion der einzelnen Komponenten der Proben erfolgte elektrochemisch mittels amperometrischer Detektion. Die Resultate wurden nachfolgend in Prozent der oral applizierten Zuckerdosis angegeben. Zur Bestimmung des Permeabilitätsindex wurde jeweils der Quotient aus den für Lactulose und Mannitol errechneten Prozentwerten gebildet.

4.3.3 Zytokine

4.3.3.1 Blutabnahmeschema

Von allen Patienten wurde kurz vor der Narkoseeinleitung und anschließend alle 24 Stunden bis zur Verlegung von der Intensivstation oder für maximal zwei Tage nach der Operation 10 ml Blut mittels EDTA - Monovetten für die Analyse der Zytokine TNF- α , IL-6 und IL-10 abgenommen. Die Probeentnahmen fanden somit zu den im nachfolgenden Messprotokoll aufgeführten Zeitpunkten statt:

Messzeitpunkt 1 (T1): kurz vor Beginn der Narkoseeinleitung

Messzeitpunkt 2 (T2): 24 Stunden nach Beendigung der Operation

Messzeitpunkt 3 (T3): 48 Stunden nach Beendigung der Operation

Das Blut wurde sofort 10 Minuten lang bei 3000 U/min kühlzentrifugiert (Beckman Coulter/Allegra 21R Centrifuge, Beckman Instruments, Kalifornien, USA), um es von den zellulären Bestandteilen zu trennen. Anschließend wurde das gewonnene Plasma aliquotiert. Nachfolgend wurden mindestens 1,0 ml Serum mit einer Eppendorfpipette (Eppendorf, Hamburg, Deutschland) in ein *Eppendorf Safe-Lock Tube 2,0 ml* (Eppendorf, Hamburg, Deutschland) abpipettiert und bis zur weiteren Verwendung bei –80°C eingefroren.

4.3.3.2 *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*

Die quantitative Bestimmung der Zytokine Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interleukin-10 (IL-10) und Interleukin-6 (IL-6) im zuvor gewonnenen EDTA-Blutplasma erfolgte mittels eines ELISA.

Die verwendeten ELISA-Kits arbeiteten nach dem Prinzip der Antigen-Antikörper-Reaktion. Sie enthielten je eine Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen, welche als Probengefäße dienten. Ein spezifischer monoklonaler Anti-Zytokin-Antikörper war chemisch fest an die Wand der einzelnen Probengefäße gebunden. Dieser Antikörper band während einer festgelegten Inkubationszeit die in den Standards und Proben (EDTA-Blutplasma) enthaltenen Zytokine (Antigene). Die Menge der an die Antikörper bindenden Zytokine war proportional zu der in der Probe enthaltenen Menge an Zytokinen. Anschließend wurde der nicht gebundene Überstand abgewaschen. Als nächstes wurde dem Probengefäß ein enzymmarkierter polyklonaler Anti-Zytokin-Antikörper (Konjugat) im Überschuss zugegeben. Dieser Antikörper hat nun an jedes der beim ersten Schritt fixierten Antigene (z.B. IL-10) gebunden und bildete dadurch so genannte Sandwich-Komplexe. Die nach abgeschlossener Inkubationszeit nicht gebundenen Antikörper wurden im Folgenden durch interponierte Waschschriffe eliminiert. Im Anschluss daran wurde dem Probengefäß ein Substrat zugegeben. Dieses Substrat wurde nachfolgend von dem an den Antikörper gebundenen Enzym in einer Farbreaktion umgesetzt, die nach einer bestimmten Zeit durch Zugabe von Schwefelsäure, die eine Denaturierung der Enzyme bewirkt, gestoppt wurde. Die abschließend gebundene Enzymmenge und deren zur Farbentwicklung führender Substratumsatz stehen in einem direkten Zusammenhang mit der in den Proben enthaltenen Konzentration an Zytokinen.

Somit konnte, da die Farbreaktion proportional zur der in der Probe enthaltenen Menge an Zytokinen ist, mit Hilfe der photometrischen Quantifizierung dieser Farbreaktion eine Bestimmung der in dem Blutplasma enthaltenen Menge an Zytokinen erfolgen. Die Zytokinkonzentrationen konnten anschließend mittels einer ebenfalls mitlaufenden Standardreihe mit bekannten Zytokinkonzentrationen berechnet werden. Für diese Arbeit wurden Quantikine®-ELISA-Kits der Fa. R&D Systems (Minneapolis, USA) verwendet. Im Anschluss daran wurde aus den jeweiligen IL-6- und IL-10-Konzentrationen zusätzlich die IL-6/IL-10-Ratio berechnet, da in verschiedenen Studien festgestellt worden war, dass nicht allein die absoluten Werte dieser beiden Parameter,

sondern insbesondere ihr Verhältnis zueinander einen prädiktiven Wert hinsichtlich der Prognose des Patienten aufweisen [97].

TABELLE 2: Ablauf des ELISA's zur Bestimmung der Zytokinkonzentrationen von IL-6, IL-10 und TNF- α

TNF-alpha	IL-6	IL-10
+50 μ l RD1F in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte	+100 μ l RD1A in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte	+50 μ l RD1W in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte
+200 μ l Plasma → 2 h inkubieren	+100 μ l Plasma → 2 h inkubieren	+200 μ l Plasma → 2 h inkubieren
4 mal waschen	4 mal waschen	4 mal waschen
+200 μ l Konjugat → 2 h inkubieren	+200 μ l Konjugat → 2 h inkubieren	+200 μ l Konjugat → 2 h inkubieren
4 mal waschen	4 mal waschen	4 mal waschen
+200 μ l Substratlösung → 20 min inkubieren	+200 μ l Substratlösung → 20 min inkubieren	+200 μ l Substratlösung → 30 min inkubieren
+50 μ l „Stop-Lösung“ →innerhalb von 30 min bei 450nm ablesen	+50 μ l „Stop-Lösung“ →innerhalb von 30 min bei 450nm ablesen	+50 μ l „Stop-Lösung“ →innerhalb von 30 min bei 450nm ablesen

TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
RD1A	Firmeneigennamen; Proteinpuffer mit Konservierungsmitteln
RD1F	Firmeneigennamen; Proteinpuffer mit Konservierungsmitteln
RD1W	Firmeneigennamen; Proteinpuffer mit Konservierungsmitteln

4.3.4 Outcome Variablen

24 Stunden nach der Aufnahme der Patienten auf der Intensivtherapiestation wurden die neu diagnostizierten Organdysfunktionen, die sich bis zu diesem Zeitpunkt manifestiert hatten, dokumentiert.

Dabei wurden die einzelnen Organdysfunktionen wie folgt definiert:

Eine kardio-zirkulatorische Dysfunktion lag vor, wenn positiv inotrope Substanzen dem Patienten länger als 20 Stunden verabreicht oder wenn Dopamin oder Dobutamin in einer Konzentration über 5 μ g/kg/min oder Adrenalin, Noradrenalin oder Enoximon appliziert wurden, beziehungsweise eine mechanische Kreislaufunterstützung notwendig war.

Eine pulmonale Dysfunktion wurde dokumentiert, wenn postoperativ schwere Beeinträchtigungen des Gasaustausches auftraten (Oxygenierungsindex), die mindestens eine CPAP-Beatmung über 24 Stunden erforderlich machten.

Als renale Dysfunktion wurde eine Verdopplung des Plasma-Kreatinin-Spiegels innerhalb von 24 Stunden bzw. eine neue Therapie mit Diuretika definiert.

Eine hepatische Dysfunktion wurde angenommen, wenn sich die Plasmakonzentrationen der Transaminasen und des Bilirubin Spiegels postoperativ um 50 % von den präoperativen Ausgangswerten unterschieden oder wenn die aus dem venösen Blut bestimmten Quick- oder Antithrombin III-Werte post- vs. präoperativ stark beeinträchtigt waren.

Als gastrointestinale Dysfunktion wurde das Auftreten eines anhaltenden atonischen oberen Abdomens mit Nausea und Erbrechen trotz propulsiver Medikation gewertet.

Eine cerebrale Dysfunktion lag vor, wenn postoperativ eine neu eingetretene Bewusstlosigkeit, Desorientiertheit oder schwere kognitive Beeinträchtigungen festgestellt wurden.

Im Fall einer multiplen kardialen, pulmonalen, hepatischen, gastralen oder cerebralen Dysfunktion wurden die Patienten nicht von der Intensivstation auf die Intermediate-Care-Unit verlegt.

4.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem computergestützten Statistikprogramm SPSS für Windows (SPSS IAC, Version 14, Chicago, USA).

Die Ergebnisse wurden innerhalb der tabellarischen Darstellung als Median \pm Standardabweichung ($x \pm SD$) präsentiert, da aufgrund der relativ kleinen Fallzahl nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann.

Bei der graphischen Darstellung mittels Boxplots kennzeichnet die Box selbst die Interquartildistanz FS, das heißt den Bereich zwischen der 25. und der 75. Perzentile der Werte. Der schwarze Balken in der Box symbolisiert den Median. Die Extremwerte (Streuung) innerhalb der inneren Eingrenzung (5. – 95. Perzentile; $1,5 \times FS$) werden durch die von der Box ausgehenden Linien gekennzeichnet. Die Ausreißer zwischen $1,5$ und $3 \times FS$ sind durch einen Kreis, die Ausreißer über $3 \times FS$ durch einen Stern dargestellt.

Zur Analyse der Zusammenhänge zwischen den einzelnen prädiktiven Parametern und ihrer Ausprägung bei den zwei untersuchten Gruppen wurden zunächst Kreuztabellen berechnet. Dazu wurden zuvor die quantitativen Variablen, wenn sich ein deutlicher Unterschied im Verhältnis der beiden Gruppen zueinander abzeichnete, an diesen

Schwellen in Kategorien aufgeteilt. Der Mann-Whitney-U Test wurde anschließend genutzt um Unterschiede (Signifikanzen) zwischen den beiden Gruppen (nicht abhängige Stichproben) festzustellen. Um Gruppen mit kategorialen Parametern zu vergleichen wurde der chi Quadrat Test eingesetzt. Aufgrund des Fehlens einzelner Werte war es nicht immer möglich alle Patienten bezüglich eines Parameters in der statistischen Datenanalyse zu berücksichtigen.

Eine Signifikanz wurde bei einem $p < 0,05$ angenommen.

4.4.1 Receiver-Operating-Characteristic (ROC)

Die Darstellung einer „Receiver-operating-characteristic“ (ROC-Kurve) wurde ursprünglich für die „Signal Detection Theory“ in der Psychophysik und im Maschinenwesen entwickelt. Später wurde sie dann für medizinische Fragestellungen in der Bild Diagnostik angewandt und erstmals 1994 von Mossmann zur Prüfung der Genauigkeit von Prognoseinstrumenten eingesetzt.

In einer ROC-Kurve ist die Sensitivität auf der y-Achse gegen (1-Spezifität) auf der x-Achse jeweils im Intervall $[0/1]$ aufgetragen. Die ROC-Kurve zieht dabei durch die Koordinaten $[0/0]$ und $[1/1]$. Die Sensitivität beschreibt dabei den Anteil richtig positiv erkannter Fälle an der Gesamtzahl der positiven Fälle, die Spezifität hingegen den Anteil richtig negativ erkannter Fälle an der Gesamtzahl negativer Fälle.

Mit Hilfe der Fläche unter der ROC-Kurve (AUC = Area under curve) ist es möglich, die Vorhersagekraft bzw. Validität eines Prognosesystems zu beurteilen. Dabei ist das Vorhersagemodell umso besser, je weiter die ROC-Kurve in der linken oberen Ecke verläuft und dort einen rechten Winkel bildet, das heißt je größer die AUC ist, da in diesem Fall die Differenz zwischen der Sensitivität und 1-Spezifität an jedem Punkt der Kurve möglichst groß ist. Der Wert für die AUC kann dabei in einem Bereich zwischen 0 und 1 liegen, wobei ein Wert um die 1 eine große Trennschärfe und Güte des betrachteten Parameters kennzeichnet, ein Wert von 0,5 jedoch mit einer Vorhersagekraft des Prognosesystems im Zufallsbereich einhergeht (Sensitivität = 1-Spezifität).

Mit Hilfe der ROC-Kurve ist es auch möglich, die optimalen Trennpunkte (cut-off Werte) für die Zuordnung von Patienten zu den Gruppen der Zielgröße zu finden, da ein mögliches Gleichbleiben oder Abfallen der Sensitivität im jeweiligen Spezifitätsbereich leicht abgelesen werden kann. Der optimale cut-off Wert ist dabei der Punkt auf der

ROC-Kurve, der am weitesten in der linken oberen Ecke der Kurve liegt, da bei diesem Wert eine hohe Sensitivität kombiniert mit einer hohen Spezifität erreicht wird und somit die Patienten klar einer von beiden Gruppen zugeordnet werden können.

Die ROC-Kurven in dieser Studie sollten vor allem die Marker identifizieren, die möglichst frühzeitig zwischen Patienten ohne und jenen Patienten mit Entwicklung von multiplen Organdysfunktionen im postoperativen Verlauf diskriminieren können. Die Kurven wurden dabei mittels mehrerer Messpunkte (Wertepaare (Sensitivität, 1-Spezifität)) näherungsweise dargestellt. Dabei wurden zwei benachbarte Messpunkte jeweils mit einer Geraden verbunden, so dass aufgrund der Tatsache, dass bei den gruppenbildenden Berechnungsverfahren Sprünge bezüglich Sensitivität und Spezifität unvermeidbar sind, die entstandenen Kurven nicht geglättet sind. Die hier gewählte grafische Darstellungsweise stellt deshalb den Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität unter Berücksichtigung der methodischen Besonderheiten am adäquatesten dar.

Das Testgütekriterium für die einzelnen Prädiktionsparameter ist der Youden-Index. Er wird nach folgender Formel berechnet:

$$I = \text{Sensitivität} - (1 - \text{Spezifität})$$

Der Index stellt den Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität mittels eines Zahlenwertes dar und nimmt für verschiedene Spezifitätsbereiche (Punkte auf der entsprechenden ROC-Kurve) verschiedene Werte an. Er dient somit als Hilfskriterium für das Setzen von Trennpunkten, da der höchste Index den besten Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität widerspiegelt.

Die Genauigkeit oder die „beobachtete Übereinstimmung“ eines diagnostischen Tests wurde aus der Summe der richtig positiven und der richtig negativen Fälle geteilt durch die Gesamtzahl an Fällen errechnet.

4.4.2 Binäre logistische Regression

Das Ziel der binären logistischen Regression besteht darin, dass auf Basis einer Stichprobe eine funktionelle Beziehung zwischen der Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines zu prognostizierenden Ereignisses und dessen potentiellen Prädiktoren herausgestellt werden soll. In dieser Studie mit Daten zu Prädiktoren von multiplen Organdysfunktionen und einem binären Response (Zielgröße, hier: Organdysfunktion \leq 1 oder Organdysfunktion $>$ 1) werden mittels der nachfolgenden

linearen Gleichung die Regressionskoeffizienten (β) für die einzelnen Prädiktoren (x) so bestimmt, dass eine möglichst hohe Übereinstimmung der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten (p) mit den tatsächlich beobachteten Ereignissen erzielt wird:

$$\log \left(\frac{p}{1-p} \right) = \beta_0 + \beta_{1x_1} + \beta_{2x_2} + \dots + \beta_{nx_n}$$

Somit können mittels einer schrittweise durchgeführten logistischen Regression aus einer großen Anzahl von möglichen Prädiktoren die potentiell wichtigsten Prädiktoren ausgewählt und mit Hilfe der Regressionskoeffizienten gewichtet werden. Die beschreibenden Variablen (Prädiktoren) können hierbei ein beliebiges Skalenniveau besitzen (z.B. kategoriale oder binäre Variablen). Das Ergebnis (Wahrscheinlichkeit des Falleintritts) kann hingegen Werte im Bereich zwischen „0“ und „1“ annehmen, wobei in der Regel ab einem Wert von 0,5 das Eintreten des Falles angenommen wird.

Es wurde der schrittweise rückwärts gerichtete Variablenausschluss gewählt. Als Einschlussgrenze wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt, der ein Maß bezüglich der statistischen Bedeutsamkeit der jeweiligen Variable hinsichtlich des späteren Auftretens von multiplen Organdysfunktionen darstellt. Somit wird ein p-Wert von unter 0,05 so interpretiert, dass ein Zusammenhang der betreffenden Variable mit dem Risiko der Entstehung multipler postoperativer Organdysfunktionen anzunehmen ist.

4.4.3 Diskriminanzanalyse

Die Diskriminanzanalyse, die erstmals 1936 von R. A. Fisher in „*The use of multiple measurements in taxonomic problems*“ beschrieben wurde, zählt zu den Methoden der multivariaten Verfahren in der Statistik.

Mit ihrer Hilfe ist es möglich Objekte (normalverteilte Grundgesamtheiten) zu klassifizieren und zu trennen.

Dabei betrachtet man Objekte mit Ausprägungen von bestimmten Merkmalen, die einer von mehreren gleichartigen Klassen angehören, wobei die Zugehörigkeit der Objekte zu den einzelnen Klassen vorher bekannt ist. Mittels der unterschiedlichen Ausprägungen der Merkmale zwischen den einzelnen Objekten werden schließlich lineare Grenzen zwischen den verschiedenen Klassen gefunden, denen diese Objekte angehören, um in der Lage zu sein später Objekte mit unbekannter Klassenzugehörigkeit einer der Klassen zuzuordnen. Somit stellt die lineare Diskriminanzanalyse ein Klassifikationsverfahren dar, mit Hilfe dessen es möglich ist, ein Objekt (hier Person)

anhand von bestimmten Merkmalen (hier Prädiktoren) in eine von zwei oder mehrere fest vorgegebene Zielgruppen (hier Patienten mit einer bzw. keiner Organdysfunktion oder Patienten mit multiplen Organdysfunktionen) einzuordnen.

Das Aufstellen der sogenannten Diskriminanzfunktion

$$d = b_{1x_1} + b_{2x_2} + \dots + b_{nx_n} + a$$

steht dabei im Mittelpunkt der Diskriminanzanalyse wobei x_1 bis x_n ähnlich wie bei der logistischen Regression den Werten der einbezogenen Variablen und b_1 bis b_n sowie die Konstante a den von der Diskriminanzanalyse abzuschätzenden Koeffizienten entsprechen. Diese Koeffizienten werden so ermittelt, dass eine möglichst genaue Trennung der Datensätze für die Aufteilung in die Zielgruppen (Klassen) realisiert wird. Zu diesem Zweck werden die am relevantesten erscheinenden Variablen selektiert und in das Prognosemodell involviert.

Für die vorliegenden Berechnungen wurde die schrittweise Diskriminanzanalyse ausgewählt.

Die quantitativen Variablen wurden dabei zuvor nicht kategorisiert. Aus diesem Grund konnten Missing-Werte nicht in die Diskriminanzanalyse mit einbezogen werden und Datensätze mit Missing-Werten bei den untersuchten Prädiktoren fielen dadurch aus der Berechnung heraus.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten

In die durchgeführte prospektive Beobachtungs-Studie wurden insgesamt 73 Patienten mit einem mittleren Alter von $68,2 \pm 9,4$ Jahren (Mittelwert + Standardabweichung) eingeschlossen, die sich im Zeitraum vom 01. Januar 2004 bis zum 30. November 2004 einem elektiven herzchirurgischen Eingriff am Universitätsklinikum Campus Charité Mitte, Berlin unterzogen. 60 (82,19%) Studienteilnehmer waren dabei männlich, 13 (17,81%) weiblich. Der Body-Mass-Index lag in der Patientengruppe bei einem Wert von $27,3 \pm 4,4$ (Mittelwert + Standardabweichung). Die durchgeführten Eingriffe involvierten CABG (coronary artery bypass graft = Koronararterien-Bypass), AKE (Aortenklappenersatz), MKE (Mitralklappenersatz) und DKE (Doppelklappenersatz). Die allgemein operativen und demographischen Daten der in die Studie eingeschlossenen 73 Patienten sind in Tabelle 3 und 4 aufgeführt.

TABELLE 3: Klinische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten

Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Operation	BZ (Min.)	AAZ (Min.)
1	m	73	CABG	53,00	26,00
2	f	81	2fach CABG, AKE, linksventrikuläre Myektomie	128,00	84,00
3	m	53	CABG	62,00	36,00
4	m	81	AKE	117,00	87,00
5	m	47	CABG	86,00	50,00
6	f	86	AKE, CABG	123,00	95,00
7	m	67	MKE	147,00	97,00
8	f	74	AKE	88,00	55,00
9	m	65	AKE, CABG	147,00	107,00
10	m	72	CABG	88,00	63,00
11	m	38	AKE, AAE	135,00	114,00
12	f	53	AKE, MKE	91,00	77,00
13	f	69	AKE	98,00	41,00
14	m	65	AKE	71,00	53,00
15	m	64	CABG	133,00	106,00
16	m	67	CABG	71,00	43,00
17	m	70	CABG	88,00	54,00
18	m	73	CABG	79,00	46,00
19	m	64	2fach CABG	89,00	51,00
20	m	59	CABG	67,00	46,00
21	m	67	CABG	53,00	31,00
22	m	68	AKE, CABG	169,00	118,00
23	m	65	CABG	86,00	43,00
24	m	69	CABG	68,00	45,00
25	m	49	CABG	92,00	43,00
26	m	71	AKE	72,00	21,00
27	m	56	CABG	89,00	47,00

Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Operation	BZ (Min.)	AAZ (Min.)
28	m	68	MKE	192,00	127,00
29	m	82	CABG	56,00	38,00
30	m	54	MKE	56,00	42,00
31	m	71	CABG	64,00	44,00
32	m	74	CABG	86,00	64,00
33	m	77	AKE; 2fach CABG	122,00	97,00
34	m	60	CABG	67,00	39,00
35	m	76	CABG	97,00	54,00
36	m	60	CABG	122,00	71,00
37	m	66	4fach CABG	92,00	59,00
38	m	78	CABG	79,00	31,00
39	m	69	AKE, CABG	148,00	96,00
40	m	68	Re-CABG	93,00	51,00
41	f	80	AKE, CABG	96,00	79,00
42	m	64	AKE	144,00	119,00
43	m	75	AKE, CABG	127,00	98,00
44	m	77	AKE	73,00	56,00
45	m	63	MKR/E	56,00	33,00
46	m	69	CABG	45,00	27,00
47	m	75	CABG	70,00	47,00
48	f	80	AKE	88,00	73,00
49	m	73	CABG	110,00	71,00
50	m	47	CABG, Aneurysmektomie	109,00	44,00
51	m	72	CABG	55,00	32,00
52	f	70	AKE	54,00	43,00
53	m	77	CABG, TKR, Ablation	167,00	114,00
54	m	71	CABG	47,00	18,00
55	m	67	CABG	72,00	39,00
56	m	44	CABG	95,00	61,00
57	f	82	CABG	70,00	49,00
58	f	79	CABG	66,00	46,00
59	f	67	CABG	47,00	36,00
60	m	71	CABG	42,00	24,00
61	m	73	CABG	63,00	41,00
62	m	63	Ross-OP	148,00	128,00
63	m	64	Rohrprothese in Aorta	51,00	38,00
64	f	70	CABG	57,00	30,00
65	m	74	AKE, CABG	193,00	127,00
66	m	68	CABG	71,00	47,00
67	m	73	AKE, CABG	115,00	88,00
68	m	70	CABG	72,00	54,00
69	m	73	AKE	50,00	39,00
70	m	72	MKR	59,00	39,00
71	m	73	Bio-AKE, CABG	120,00	177,00
72	f	59	Ross-OP	127,00	112,00
73	m	74	2fach CABG	41,00	21,00

m male = männlich
 f female = weiblich
 CABG coronary artery bypass graft = Koronararterien-Bypass
 AKE Aortenklappenersatz
 MKE Mitralklappenersatz
 MKR Mitralklappenrekonstruktion
 TKR Trikuspidalklappenrekonstruktion
 BZ Bypasszeit in min

AAZ Aortenabklemmzeit in min

TABELLE 4: Zusammenfassung der klinisch-demographischen Daten

		Patienten	Mediane + Interquartilrange
n		73	
Geschlecht	m	60	
	f	13	
Alter		68,2 SD 9,4	70 (38-86)
BMI		27,3 SD 4,4	27 (18-39,3)
Operation	CABG	41	
	AKE	13	
	MKE	5	
	DKE	3	
	CABG + KE	12	
OP-Dauer		206 SD 60,0	210 (100-420)
Bypasszeit		89,6 SD 36,6	82,5 (41-193)
Aortenabklemmzeit		62,4 SD 34,5	48 (18-177)

m male = männlich
 F female = weiblich
 CABG coronary artery bypass graft = Koronararterien-Bypass
 AKE Aortenklappenersatz
 MKE Mitralklappenersatz
 DKE Doppelklappenersatz
 KE Klappenersatz
 BMI Body mass index
 OP Operation
 SD Standardabweichung

5.2 Postoperatives Outcome – Organdysfunktionen

Insgesamt kam es bei 71 Patienten zum Auftreten von Organdysfunktionen. Eine pulmonale Dysfunktion entwickelte sich bei 68 (93,2%) Patienten. Eine kardio-zirkulatorische Dysfunktion trat bei 10 (13,7%), eine renale Dysfunktion bei 2 (2,7%) Patienten auf. Zur Entwicklung einer hepatischen Dysfunktion kam es bei einem Patienten (1,4%). Eine gastrointestinale sowie eine cerebrale Dysfunktion konnten bei keinem Patienten beobachtet werden. Somit war die pulmonale Dysfunktion die am häufigsten auftretende, gefolgt von der kardio-zirkulatorischen und der renalen Dysfunktion.

TABELLE 5: Darstellung der dokumentierten Organdysfunktionen

Organdysfunktion	Patienten
pulmonal	68 (93,2%)
kardio-zirkulatorisch	10 (13,7%)
renal	2 (2,7%)
hepatisch	1 (1,4%)
cerebral	0
gastral	0
Keine Organdysfunktion	2 (2,74%)
Eine Organdysfunktion	61 (83,56%)
Zwei Organdysfunktionen	8 (10,96%)
Drei Organdysfunktionen	1 (1,37%)
Vier Organdysfunktionen	1 (1,37%)

Entsprechend dem postoperativen klinischen Verlauf und den registrierten Organdysfunktionen wurden die Patienten anschließend in 2 Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 entwickelte keine oder eine Organdysfunktion innerhalb der ersten 24 Stunden des postoperativen Verlaufs, bei Gruppe 2 kam es zum Auftreten von mehr als einer Organdysfunktion. Die demographischen Parameter und allgemein operativen Daten der 73 Patienten waren in beiden Gruppen gleich verteilt (Tabelle 6). Lediglich die OP-Dauer unterschied sich bei beiden Gruppen signifikant mit einem im Mann-Whitney-U-Test berechneten p-Wert von $<0,001$. Bei Gruppe 1 lag sie bei durchschnittlich 192 Minuten, Gruppe 2 wies eine OP-Dauer von durchschnittlich 273 Minuten auf. Zwei Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ. Damit lag die Gesamtmortalität in dieser Studie bei 2,7%, was der durchschnittlichen Mortalität von 3% bei herzchirurgischen Eingriffen entspricht. In Tabelle 6 sind die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 dargestellt. Die in der letzten Spalte aufgeführten p-Werte wurden mittels des Mann-Whitney-U-Testes bestimmt.

TABELLE 6: Klinische Daten der beiden Gruppen im Vergleich

		Gruppe 1 (Organdysfkt. ≤ 1)	Gruppe 2 (Organdysfkt. > 1)	p-Werte
n		63	10	
Geschlecht	m	51	9	
	f	12	1	
Alter		67,4 SD 9,5	71,3 SD 6,3	0,278
BMI		27,4 SD 4,2	26,7 SD 5,7	0,63
arterieller Hypertonus		58	8	0,676
pulmonaler Hypertonus		8	4	0,075
Lebererkrankung		9	2	0,105
Magenerkrankung		17	3	0,691
Darmerkrankung		4	2	0,139
chron. Nierenerkrankung		16	3	0,682
COPD		16	3	0,682
metabolische Erkrankung		40	7	0,506
Malignom		12	2	0,673
neurologische Erkrankung		10	0	1,0
OP-Dauer		192 SD 52	273 SD 61	$< 0,001$
Bypasszeit		87 SD 37	102 SD 28	0,058
Aortenabklemmzeit		59 SD 30	80 SD 49	0,33
Operation	CABG	36	5	0,736
	AKE	12	1	0,677
	MKE	4	1	0,538
	DKE	3	0	1,0
	CABG + KE	9	3	0,174

m male = männlich

f female = weiblich

CABG coronary artery bypass graft = Koronararterien-Bypass

AKE Aortenklappenersatz

MKE Mitralklappenersatz

DKE Doppelklappenersatz

KE Klappenersatz

BMI Body mass index

OP Operation

SD Standardabweichung

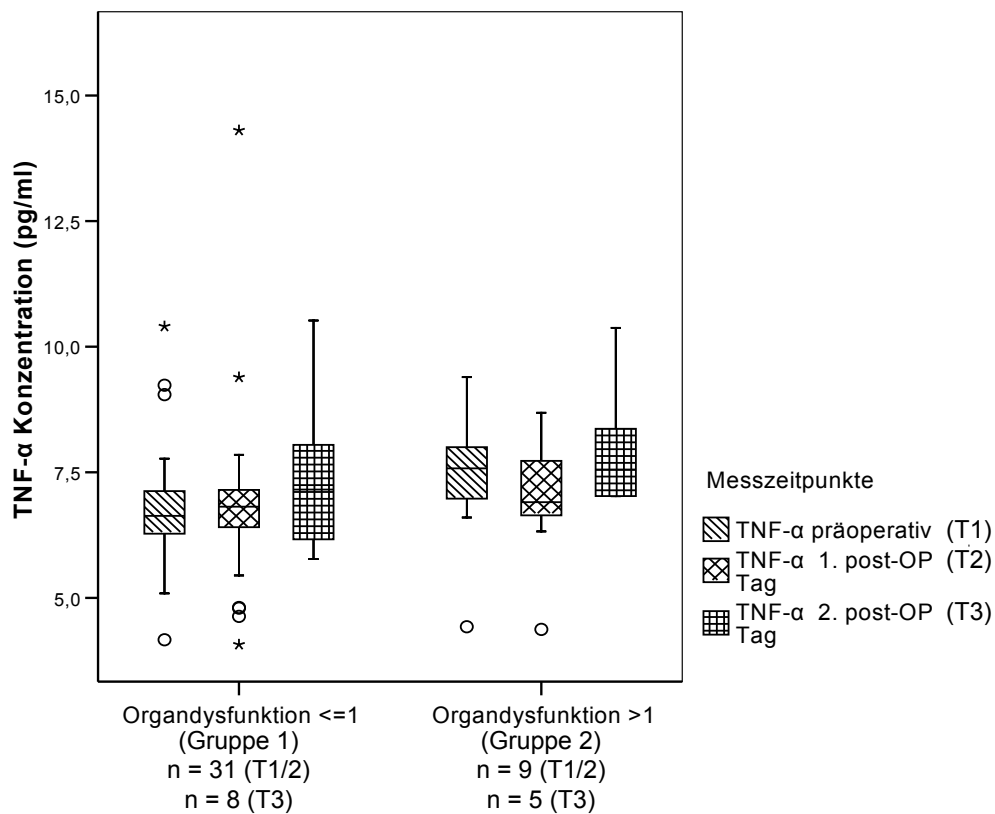
COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

5.3 Zytokine

Für die Analyse der Zytokinkonzentrationen wurden aus Gruppe 1 insgesamt 31 der 63 Patienten mit einer bzw. keiner Organdysfunktion zufällig ausgewählt. Aus Gruppe 2 wurden aufgrund von missing Werten bei 9 der 10 Patienten, die im frühen postoperativen Verlauf multiple Organdysfunktionen entwickelten, die Zytokinkonzentrationen bestimmt. Aufgrund der Tatsache, dass die meisten Patienten zum Messzeitpunkt T3 (48 Stunden nach Beendigung der OP) bereits von der Intensivstation verlegt worden waren, konnten zu diesem Zeitpunkt anstatt 31 Werten bei Gruppe 1 bzw. 9 Werten bei Gruppe 2 nur 8 Werte bei der ersten Gruppe bzw. 5 Werte bei der zweiten Gruppe erhoben und bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

5.3.1 Organdysfunktion und Tumornekrosefaktor- α

In Abbildung 4 ist die TNF- α -Konzentration der beiden Gruppen mit einer bzw. keiner Organdysfunktion (Gruppe 1) und multiplen Organdysfunktionen (Gruppe 2) im 24stündigen postoperativen Verlauf zu den verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt. Die Y-Achse zeigt die TNF- α -Konzentration in pg/ml, die X-Achse die Messzeitpunkte T1-T3 (Messzeitpunkt 1 (T1): kurz vor Beginn der Narkoseeinleitung; Messzeitpunkt 2 (T2): 24 Stunden nach Beendigung der Operation; Messzeitpunkt 3 (T3): 48 Stunden nach Beendigung der Operation) der zwei Gruppen.

ABBILDUNG 4: Organdysfunktion und TNF- α 

OP Operation
 TNF- α Tumornekrosefaktor- α

Die zum Zeitpunkt T1 (kurz vor Beginn der Narkoseeinleitung) ermittelte TNF- α -Konzentration in Patientengruppe 1 betrug 6,632 (4,17-10,40)pg/ml (Median + Interquartilrange), in Gruppe 2 wurde ein Wert von 7,579 (4,43-9,4)pg/ml (Median + Interquartilrange) gemessen.

In der ersten Gruppe kam es nach dem operativen Eingriff zu einem Anstieg der TNF- α -Konzentration auf 6,816 (4,07-14,31)pg/ml (Median + Interquartilrange), während die TNF- α -Konzentration in Gruppe zwei auf einen Wert von 6,906 (4,37-8,69)pg/ml (Median + Interquartilrange) absank. Dieser Wert lag jedoch noch immer über der zum Messzeitpunkt T2 (24 Stunden nach Beendigung der Operation) bestimmten TNF- α -Konzentration bei Gruppe eins.

Zum Messzeitpunkt T3 (48 Stunden nach Beendigung der Operation) kam es bei den Patienten beider Gruppen zu einem Anstieg der TNF- α -Konzentration auf 7,156 (5,77-10,52)pg/ml (Median + Interquartilrange) bei der ersten Gruppe und 7,552 (7,03-10,38)pg/ml (Median + Interquartilrange) bei der zweiten Gruppe.

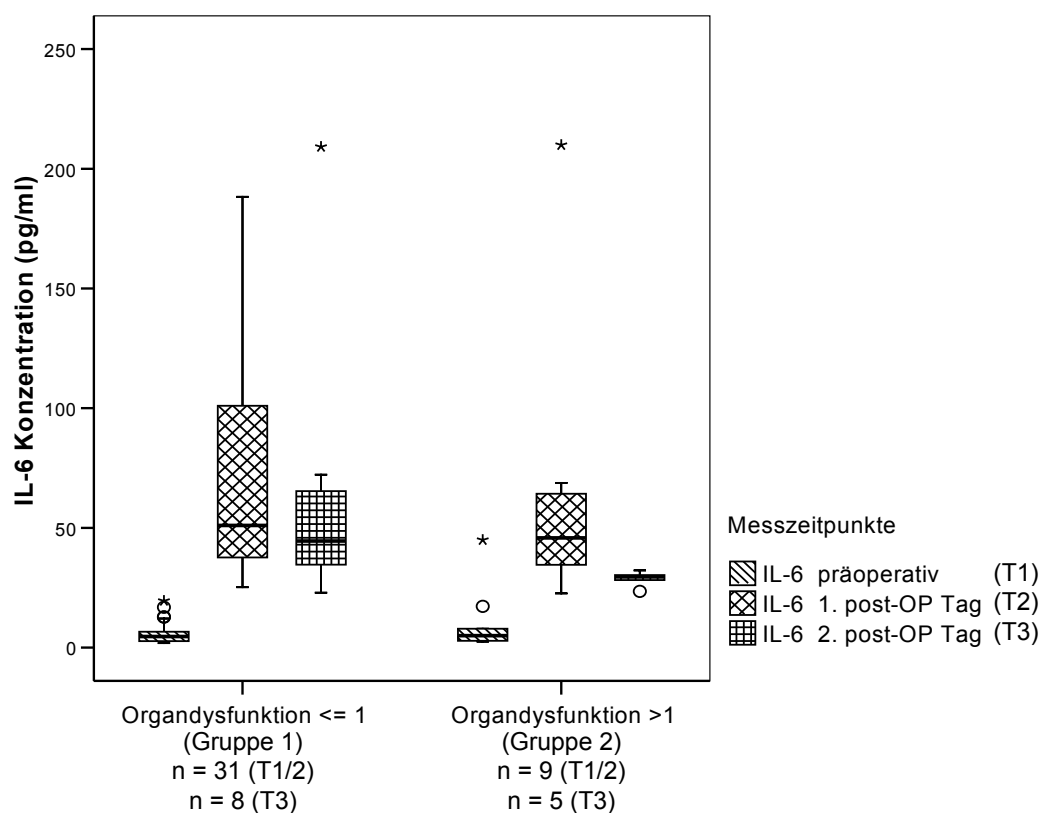
In beiden Gruppen lag die arterielle TNF- α -Konzentration zum Messzeitpunkt T3 (48 Stunden nach Beendigung der Operation) somit über dem Ausgangswert zum Messzeitpunkt T1 (kurz vor Beginn der Narkoseeinleitung). Bei Gruppe 2 kam es jedoch kurz nach der Operation zu einem Abfall der TNF- α -Konzentration, während bei Gruppe 1 zum Messzeitpunkt T2 (24 Stunden nach Beendigung der Operation) ein Anstieg der TNF- α -Konzentration verzeichnet wurde.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests konnte zum Zeitpunkt T1 (kurz vor Beginn der Narkoseeinleitung) ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert = 0,046 zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Zu den anderen Zeitpunkten konnte kein signifikanter Gruppenunterschied ermittelt werden (T2: p=0,391; T3: p=0,558).

5.3.2 Organdysfunktion und Interleukin-6

Abbildung 5 zeigt die arterielle IL-6-Konzentration beider Patientengruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten T1-T3. Auf der Y-Achse ist die IL-6-Konzentration in pg/ml, auf der X-Achse sind die Messzeitpunkte T1-T3 (Messzeitpunkt 1 (T1): kurz vor Beginn der Narkoseeinleitung; Messzeitpunkt 2 (T2): 24 Stunden nach Beendigung der Operation; Messzeitpunkt 3 (T3): 48 Stunden nach Beendigung der Operation) aufgetragen.

ABBILDUNG 5: Organdysfunktion und IL-6



IL-6 Interleukin-6
OP Operation

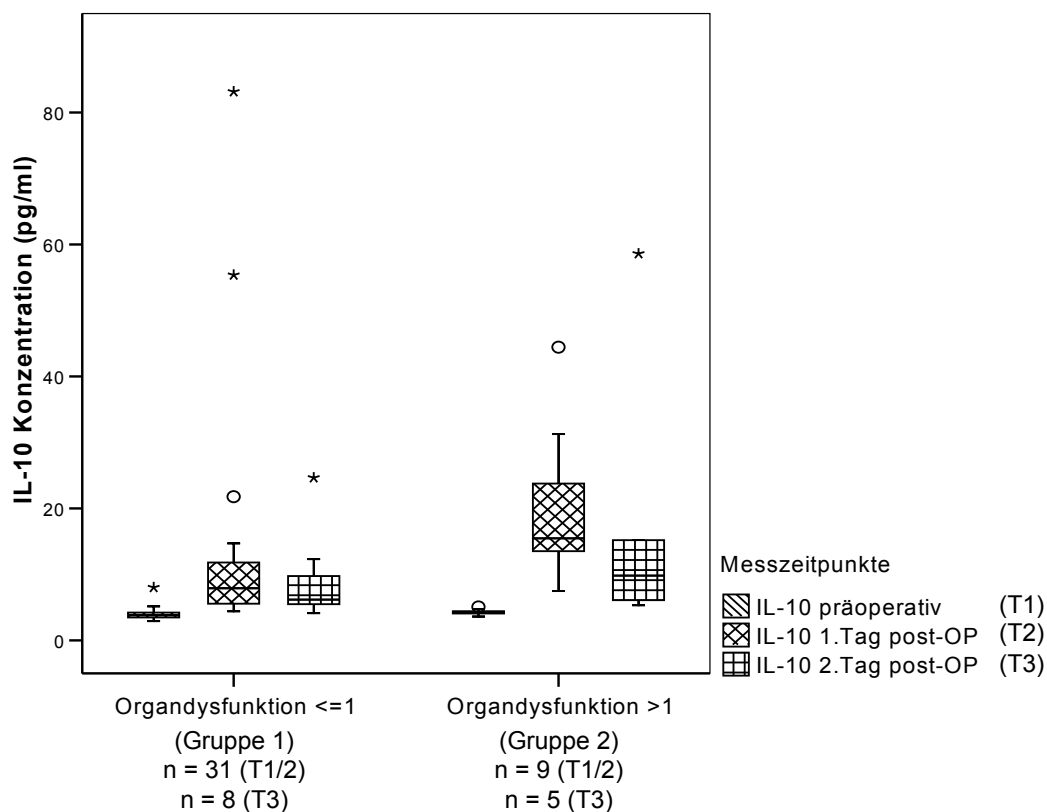
Die Interleukin-6-Konzentration zum Messzeitpunkt T1 (kurz vor Beginn der Narkoseeinleitung) betrug bei Gruppe eins 4,66 (1,86-19,54)pg/ml (Median + Interquartilrange), bei Gruppe zwei 5,019 (2,51-44,98)pg/ml (Median + Interquartilrange). In beiden Gruppen kam es 24 Stunden nach Beendigung der Operation (T2) zu einem Anstieg der IL-6-Konzentration im arteriellen Blut; der Wert der ersten Gruppe stieg auf 51,034 (25,23-188,31)pg/ml (Median + Interquartilrange), der

der zweiten Gruppe auf 45,814 (22,65-209,95)pg/ml (Median + Interquartilrange) an. Am zweiten Tag nach der Operation (T3) kam es bei beiden Gruppen zu einem Abfall der IL-6-Konzentration. Bei Gruppe eins war ein Absinken der IL-6-Konzentration auf einen Wert von 44,521 (22,92-209,18)pg/ml (Median + Interquartilrange), bei Gruppe zwei auf einen Wert von 29,563 (23,48-32,23)pg/ml (Median + Interquartilrange) zu verzeichnen. Es war jedoch zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennbar (Mann-Whitney-U-Test; T1: $p=0,486$; T2: $p=0,486$; T3: $p=0,057$).

5.3.3 Organdysfunktion und Interleukin-10

Abbildung 6 stellt die im arteriellen Blut bestimmte IL-10-Konzentration der beiden Gruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten dar. Die Y-Achse zeigt die IL-10-Konzentration in pg/ml, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte T1-T3 (Messzeitpunkt 1 (T1): kurz vor Beginn der Narkoseeinleitung; Messzeitpunkt 2 (T2): 24 Stunden nach Beendigung der Operation; Messzeitpunkt 3 (T3): 48 Stunden nach Beendigung der Operation) der beiden Gruppen.

ABBILDUNG 6: Organdysfunktion und IL-10



IL-10 Interleukin-10
OP Operation

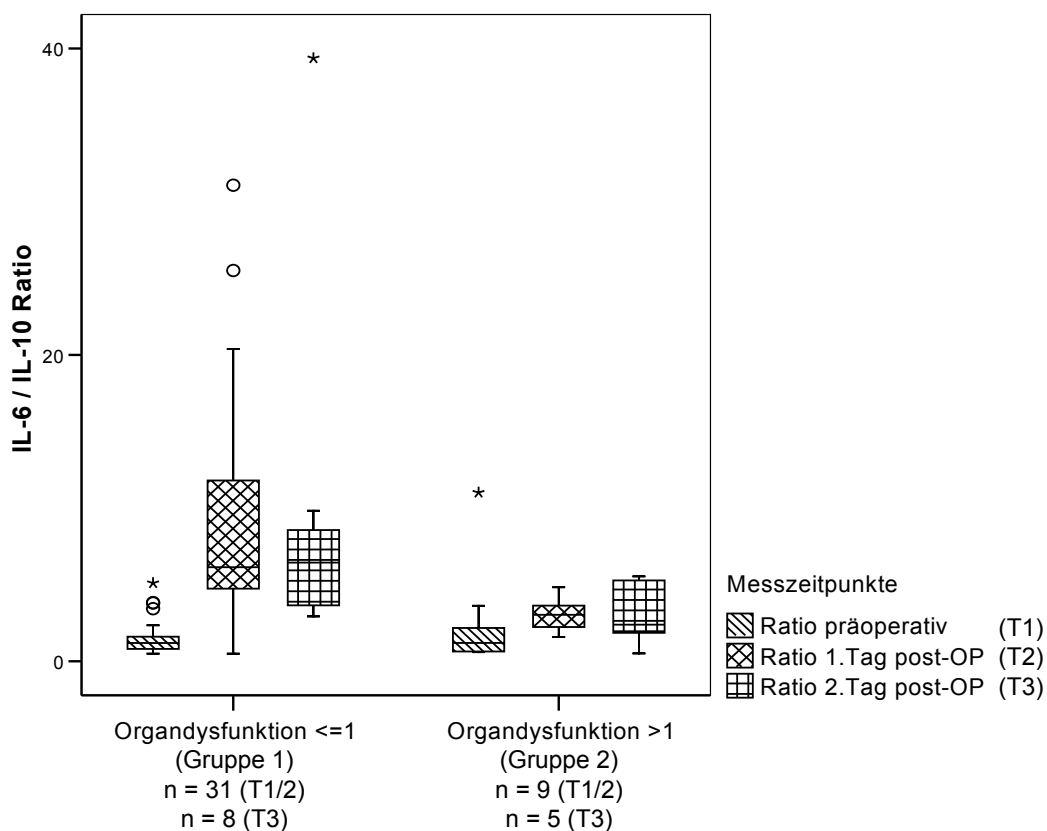
Die präoperativ gemessene IL-10-Konzentration (T1) bei Gruppe eins betrug 3,826 (2,92-8,03)pg/ml (Median + Interquartilrange), bei Gruppe zwei 4,302 (3,62-5,08)pg/ml (Median + Interquartilrange). Beide Gruppen zeigten postoperativ zum Messzeitpunkt T2 (24 Stunden nach Beendigung der Operation) einen Anstieg der IL-10-Konzentration, auf einen Wert von 7,917 (4,41-83,16)pg/ml (Median + Interquartilrange) bei der ersten Gruppe und einen Wert von 15,47 (7,47-44,43)pg/ml

(Median + Interquartilrange) bei der zweiten Gruppe. Am zweiten postoperativen Tag (T3) kam es bei beiden Gruppen zu einem Abfall der IL-10-Spiegel. Gruppe 1 zeigte ein Absinken der IL-10-Konzentration auf einen Wert von 6,1805 (4,13-24,66)pg/ml (Median + Interquartilrange), Gruppe zwei eine Abnahme auf einen Wert von 9,825 (5,33-58,61)pg/ml (Median + Interquartilrange). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war zum Zeitpunkt T2 (24 Stunden nach Beendigung der Operation) statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test; p-Wert von 0,003). Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Messzeitpunkt T1 (kurz vor Beginn der Narkoseeinleitung) sowie T3 (48 Stunden nach Beendigung der Operation) war nicht detektierbar (T1: $p=0,058$; T3: $p=0,306$).

5.3.4 Organdysfunktion und Interleukin-6/Interleukin-10-Ratio

In Abbildung 7 ist die IL-6/IL-10-Ratio der beiden Patientengruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt. Die Y-Achse stellt das Verhältnis von IL-6 zu IL-10 dar, die X-Achse die Messzeitpunkte T1-T3 (Messzeitpunkt 1 (T1): kurz vor Beginn der Narkoseeinleitung; Messzeitpunkt 2 (T2): 24 Stunden nach Beendigung der Operation; Messzeitpunkt 3 (T3): 48 Stunden nach Beendigung der Operation) in beiden Gruppen.

ABBILDUNG 7: Organdysfunktion und IL-6/IL-10-Ratio



IL-6 Interleukin-6
 IL-10 Interleukin-10
 OP Operation

Zum Messzeitpunkt T1 (kurz vor Beginn der Narkoseeinleitung) wurde bei Gruppe eins eine IL-6/IL-10-Ratio von 1,189 (0,5-5,11), bei Gruppe zwei eine IL-6/IL-10-Ratio von 1,194 (0,59-11,02) ermittelt. Bei beiden Gruppen kam es 24 Stunden nach der Operation (T2) zu einem Anstieg der IL-6/IL-10-Ratio im arteriellen Blut. Das Verhältnis stieg dabei in der ersten Gruppe auf einen Wert von 6,141 (0,5-31,07) (Median +

Interquartilrange) an, in der zweiten Gruppe auf einen Wert von 3,03 (1,59-4,83) (Median + Interquartilrange). Am zweiten Tag nach der Operation (T3) kam es bei Gruppe eins zu einem weiteren Anstieg der Ratio auf 6,443 (2,93-39,37) (Median + Interquartilrange), wohingegen die Ratio bei Gruppe zwei auf einen Wert von 2,39 (0,52-5,54) (Median + Interquartilrange) abfiel. Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests konnte zu den Zeitpunkten T2 (24 Stunden nach Beendigung der Operation) und T3 (48 Stunden nach Beendigung der Operation) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (T2: $p=0,001$; T3: $p=0,040$). Zum Zeitpunkt T1 (kurz vor Beginn der Narkoseeinleitung) konnte keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden (T1: $p=0,783$)

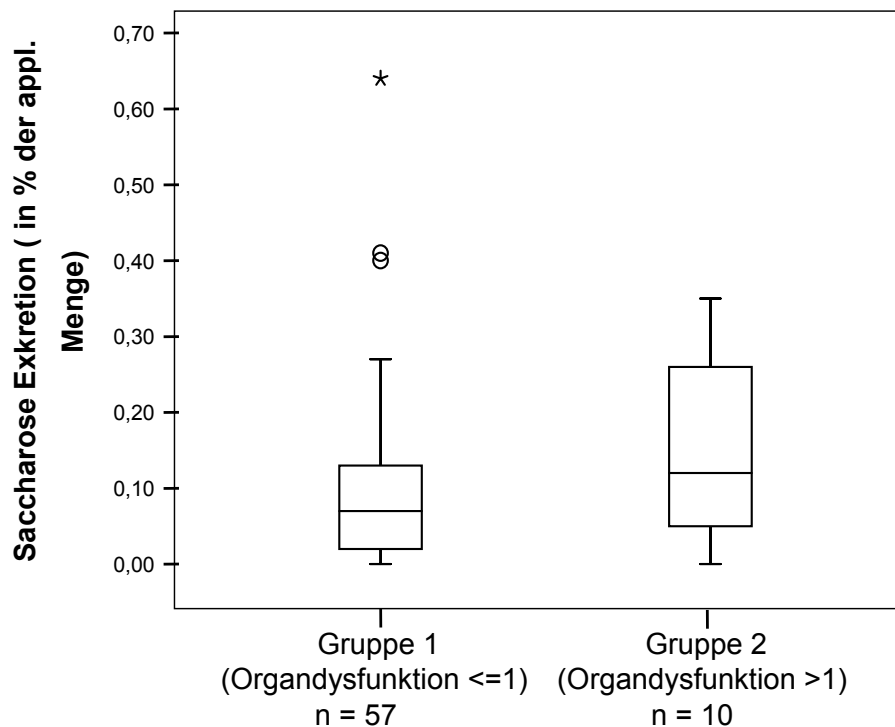
5.4 Darmpermeabilitätsparameter

Aufgrund von missing Werten und Fehlbestimmungen konnte der Permeabilitätstest nur bei 57 von 63 Patienten in Gruppe 1 ausgewertet werden.

5.4.1 Organdysfunktion und Saccharose

Abbildung 8 zeigt die prozentuale Exkretion von Saccharose im 24-Stunden Sammelurin bei beiden Gruppen im präoperativ durchgeführten Permeabilitätstest. Die Y-Achse ist in Prozent der applizierten Saccharose-Menge eingeteilt, die X-Achse stellt die beiden Gruppen im Vergleich dar.

ABBILDUNG 8: Urinexkretion von Saccharose im Gruppenvergleich



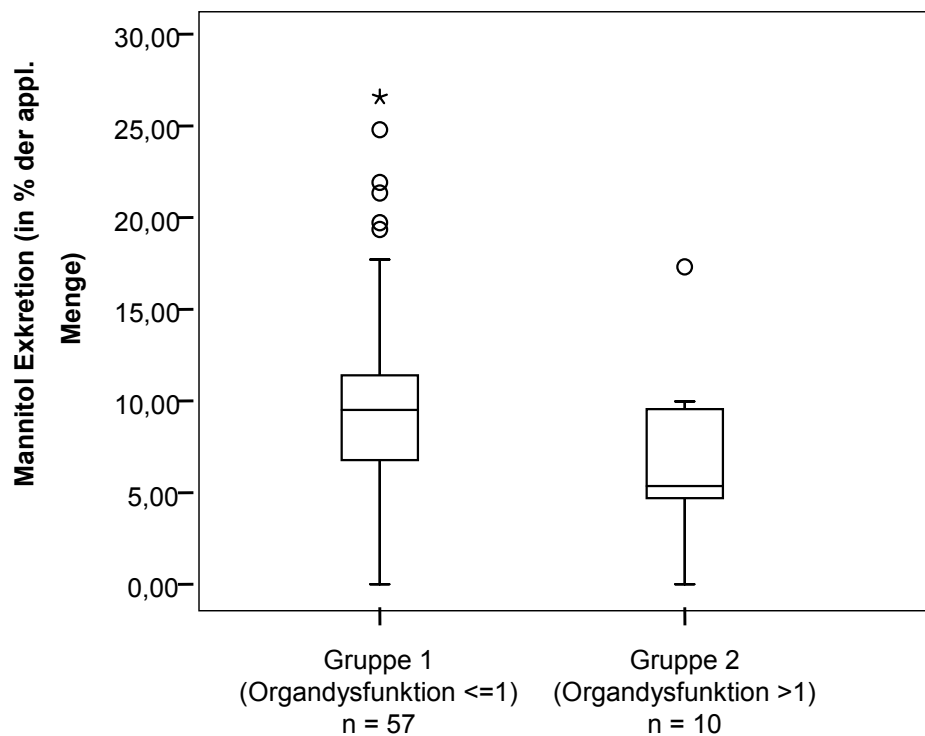
appl. applizierte

Der prozentuale Anteil der vor der Operation aufgenommenen und nachfolgend im Urin ausgeschiedenen Saccharose beträgt bei der ersten Gruppe 0,07 (0-0,64)% (Median + Interquartilrange), bei der zweiten Gruppe 0,12 (0-0,35)% (Median + Interquartilrange). Es konnte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p=0,161$)

5.4.2 Organdysfunktion und Mannitol

In Abbildung 9 ist die prozentuale Ausscheidung von Mannitol im 24-Stunden Sammelurin vergleichend zwischen beiden Patientengruppen dargestellt. Auf der Y-Achse ist die prozentuale Mannitol-Exkretion aufgetragen, die X-Achse zeigt die beiden Gruppen im Vergleich zueinander.

ABBILDUNG 9: Urinexkretion von Mannitol im Gruppenvergleich



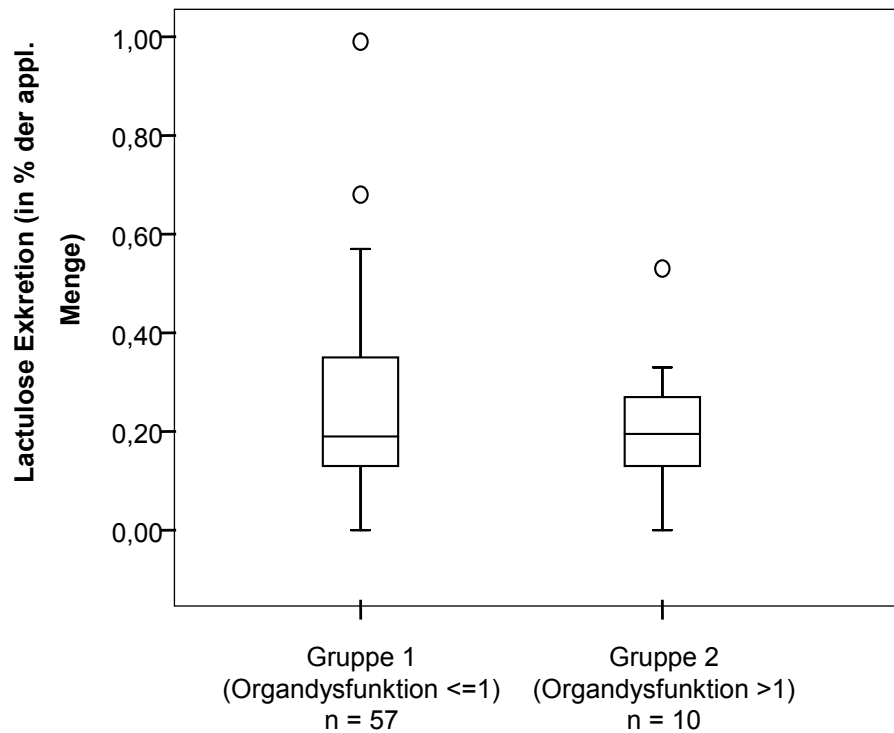
appl. applizierte

Bei Gruppe 1 wurden 9,51 (0-26,57)% (Median + Interquartilrange) des oral zugeführten Mannitols mit dem Urin ausgeschieden, bei 1 Gruppe 2 5,365 (0-17,31)% (Median + Interquartilrange). Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests konnte ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen mit einem p-Wert von 0,039 festgestellt werden.

5.4.3 Organdysfunktion und Lactulose

Die Exkretion von Lactulose bei beiden Gruppen im 24-Stunden Sammelurin wird in Abbildung 10 veranschaulicht. Die Y-Achse ist in Prozent der applizierten Menge eingeteilt, die X-Achse stellt die beiden Gruppen vergleichend dar.

ABBILDUNG 10: Urinexkretion von Lactulose im Gruppenvergleich



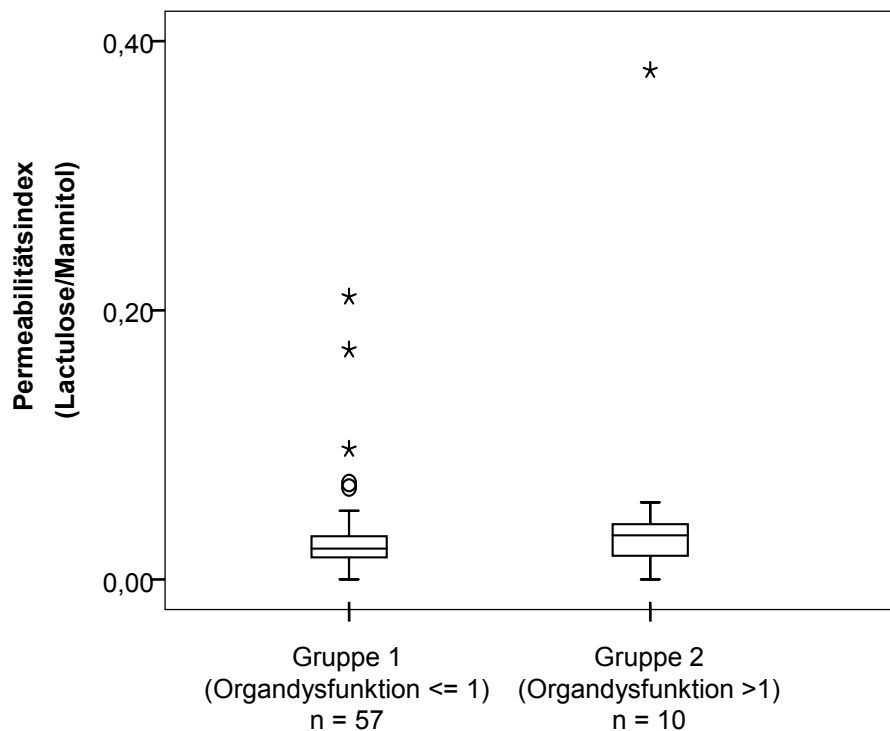
appl. applizierte

Die prozentuale Exkretion der präoperativ aufgenommenen Menge an Lactulose innerhalb von 24 Stunden beträgt bei der ersten Gruppe 0,19 (0-0,99)% (Median + Interquartilrange), bei der zweiten Gruppe 0,195 (0-0,53)% (Median + Interquartilrange). Insgesamt konnte mittels des Mann-Whitney-U-Tests kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Lactulose-Konzentration im Urin zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden ($p=0,778$).

5.4.4 Organdysfunktion und Permeabilitätsindex (Lactulose/Mannitol)

Abbildung 11 stellt die Ausscheidung von Lactulose im Verhältnis zur Mannitolexkretion (Permeabilitätsindex) im 24-Stunden Sammelurin vergleichend zwischen den beiden Patientengruppen dar. Die Y-Achse zeigt den Quotienten dieser beiden Parameter, die X-Achse spiegelt die Einteilung in die beiden Gruppen wieder.

ABBILDUNG 11: Urinexkretion von Lactulose/Mannitol im Gruppenvergleich



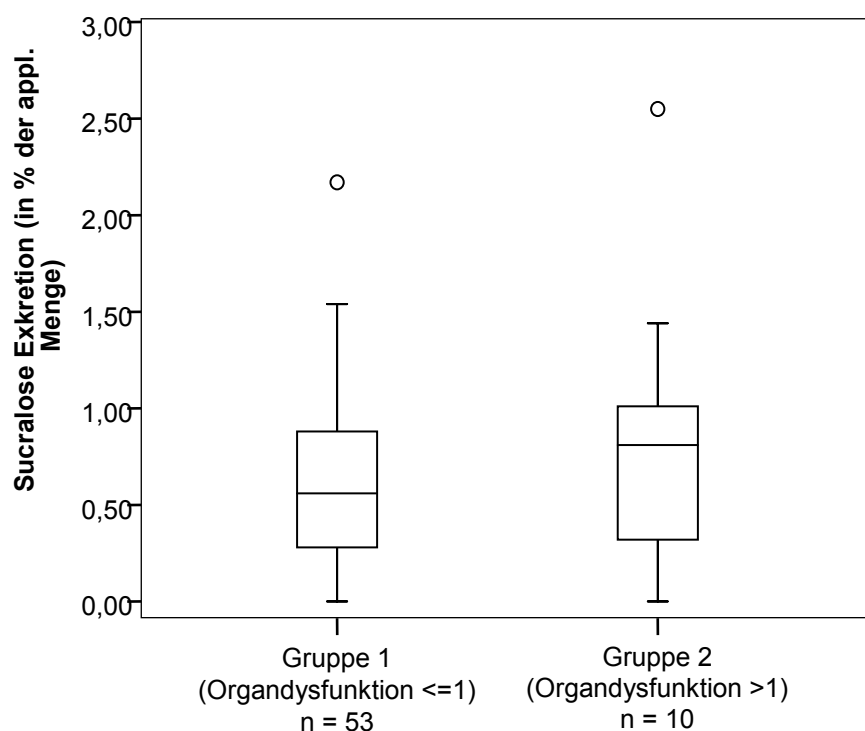
Das Verhältnis der beiden Parameter zueinander beträgt im Permeabilitätstest bei Gruppe eins 0,0229 (0-0,21) (Median + Interquartilrange), bei Gruppe zwei 0,0327 (0-0,38) (Median + Interquartilrange). Auch hier zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,329$).

5.4.5 Organdysfunktion und Sucralose

Abbildung 12 zeigt die prozentuale Ausscheidung der oral zugeführten Sucralosekonzentration im 24-Stunden Sammelurin im Vergleich der beiden Patientengruppen. Die Einteilung der Y-Achse erfolgte in Prozent der oral zugeführten Menge, die X-Achse stellt die beiden Gruppen im Vergleich zueinander dar.

Aufgrund von vier Missing-Werten konnten aus Gruppe eins nur 53 anstatt 57 Patienten bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

ABBILDUNG 12: Urinexkretion von Sucralose im Gruppenvergleich



appl. applizierte

Die prozentuale Exkretion der aufgenommenen Sucralosemenge im 24-Stunden Sammelurin beträgt bei der ersten Gruppe 0,56 (0-2,17)% (Median + Interquartilrange), bei der zweiten Gruppe 0,81 (0-2,55)% (Median + Interquartilrange). Es konnte auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests ermittelt werden ($p=0,462$).

5.5 ROC-Analysen

Um Marker zu erhalten, die zwischen Patienten ohne und jenen Patienten mit multiplen Organdysfunktionen im 24-stündigen postoperativen Verlauf möglichst frühzeitig diskriminieren können, wurden Analysen auf der Grundlage von Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurven durchgeführt.

Anhand der Fläche unter der Kurve (AUC) wurde die Vorhersagekraft der einzelnen Parameter verglichen. Dabei zeigte sich, dass bereits präoperativ die TNF- α -Konzentration sowie die Interleukin-10-Konzentration ein gutes Diskriminierungspotenzial zwischen den beiden Patientengruppen mit einer AUC von 0,72 (95%-Konfidenz-Intervall (KI) von 0,52 bis 0,93 für $p < 0,05$) bzw. 0,71 (95%-Konfidenz-Intervall (KI) von 0,54 bis 0,88 für $p < 0,05$) aufwiesen (Abbildung 13). Die Interleukin-6/Interleukin-10-Ratio am ersten postoperativen Tag konnte als der Parameter mit dem größten Diskriminierungspotenzial identifiziert werden, mit einer Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) von 0,86 (95%-Konfidenz-Intervall (KI) von 0,75 bis 0,98 für $p < 0,05$) (Abbildung 14). Die AUC der IL-10-Konzentration im Plasma am ersten Tag nach der Operation betrug 0,82 (95%-KI von 0,68 - 0,97 für $p < 0,05$) und wies somit ebenfalls eine sehr gute Diskriminierungsfähigkeit auf (Abbildung 14).

Bezüglich der Darmparameter zeigte einzig die präoperative Mannitol-Exkretion ein gutes Diskriminierungspotential zur Unterscheidung der beiden Gruppen mit einer AUC in Höhe von 0,706 (95%-Konfidenz-Intervall (KI) von 0,52 bis 0,89 für $p < 0,05$).

Dagegen konnten die restlichen Darmpermeabilitätsparameter und Zytokine nicht signifikant zwischen den beiden Patientengruppen unterscheiden.

Die AUC's aller betrachteten Variablen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Es muss noch einmal darauf hingewiesen werden, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Merkmalen und dem Auftreten eines multiplen Organversagens innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden nicht immer gegeben ist. Die Kennzeichnung mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests ermittelter nicht statistisch signifikanter Parameter hinsichtlich des Auftretens postoperativer multipler Organdysfunktionen erfolgt durch die Abkürzung "NS" für „nicht signifikant“.

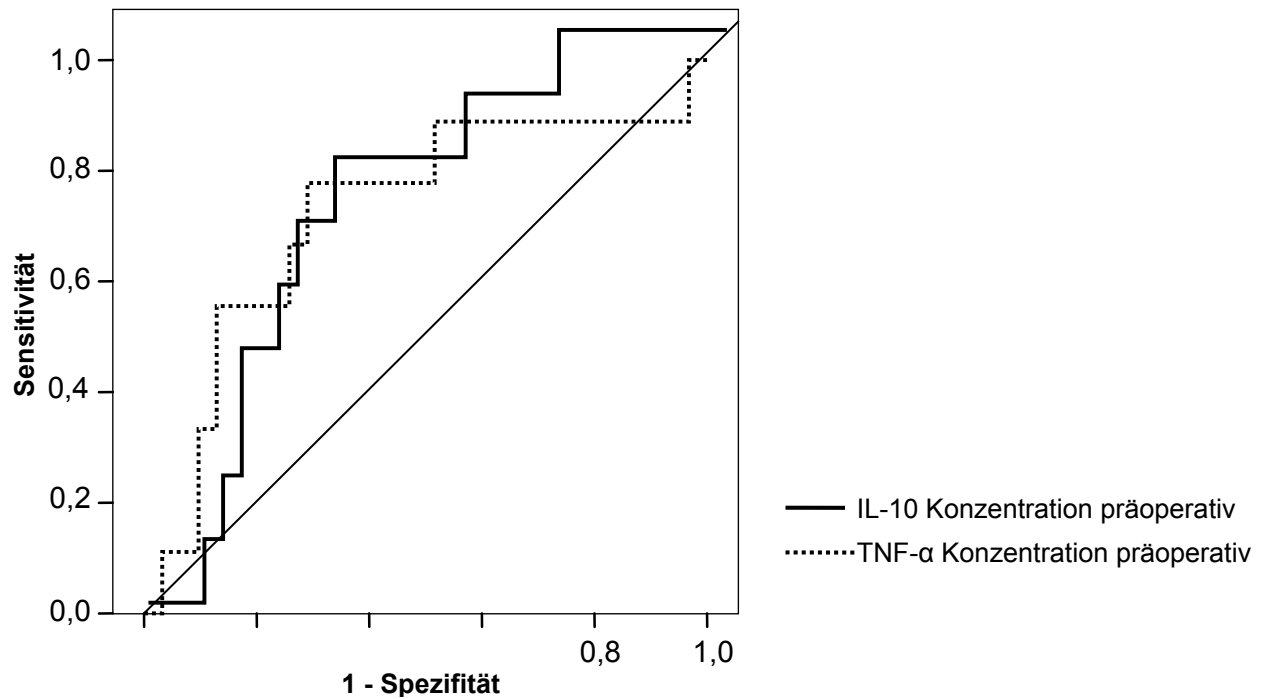
TABELLE 7: Vergleich der AUC's der untersuchten Darmparameter und Zytokine

Untersuchte Parameter	AUC	95% Konfidenzintervall	
Saccharose Exkretion	0,639	0,446 – 0,833	NS
Mannitol Exkretion	0,706	0,524 – 0,889	
Lactulose Exkretion	0,528	0,341 – 0,715	NS
Permeabilitätsindex	0,597	0,382 – 0,813	NS
Sucralose Exkretion	0,574	0,363 – 0,784	NS
TNF- α -Konzentration präoperativ	0,720	0,515 – 0,926	
TNF- α -Konzentration am ersten postoperativen Tag	0,595	0,364 – 0,826	NS
TNF- α -Konzentration am zweiten postoperativen Tag	0,600	0,284 – 0,916	NS
IL-6-Konzentration präoperativ	0,577	0,355 – 0,799	NS
IL-6-Konzentration am ersten postoperativen Tag	0,577	0,357 – 0,797	NS
IL-6-Konzentration am zweiten postoperativen Tag	0,825	0,579 – 1,071	NS
IL-10-Konzentration präoperativ	0,710	0,536 – 0,883	NS
IL-10-Konzentration am ersten postoperativen Tag	0,824	0,681 – 0,968	
IL-10-Konzentration am zweiten postoperativen Tag	0,675	0,364 – 0,986	NS
IL-6/IL-10-Ratio präoperativ	0,530	0,297 – 0,764	NS
IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag	0,864	0,751 – 0,976	
IL-6/IL-10-Ratio am zweiten postoperativen Tag	0,850	0,628 – 1,072	

AUC Area Under Curve
 IL-10 Interleukin-10
 IL-6 Interleukin-6
 NS Nicht signifikant
 TNF- α Tumornekrosefaktor- α

Die folgende Abbildung stellt die ROC-Kurven der präoperativen Plasmakonzentrationen von TNF- α und Interleukin-10 bezüglich des Auftretens multipler Organdysfunktionen im 24 stündigen postoperativen Verlauf dar. Die AUC's betragen 0,72 für die TNF- α -Konzentration bzw. 0,71 für die IL-10-Konzentration präoperativ.

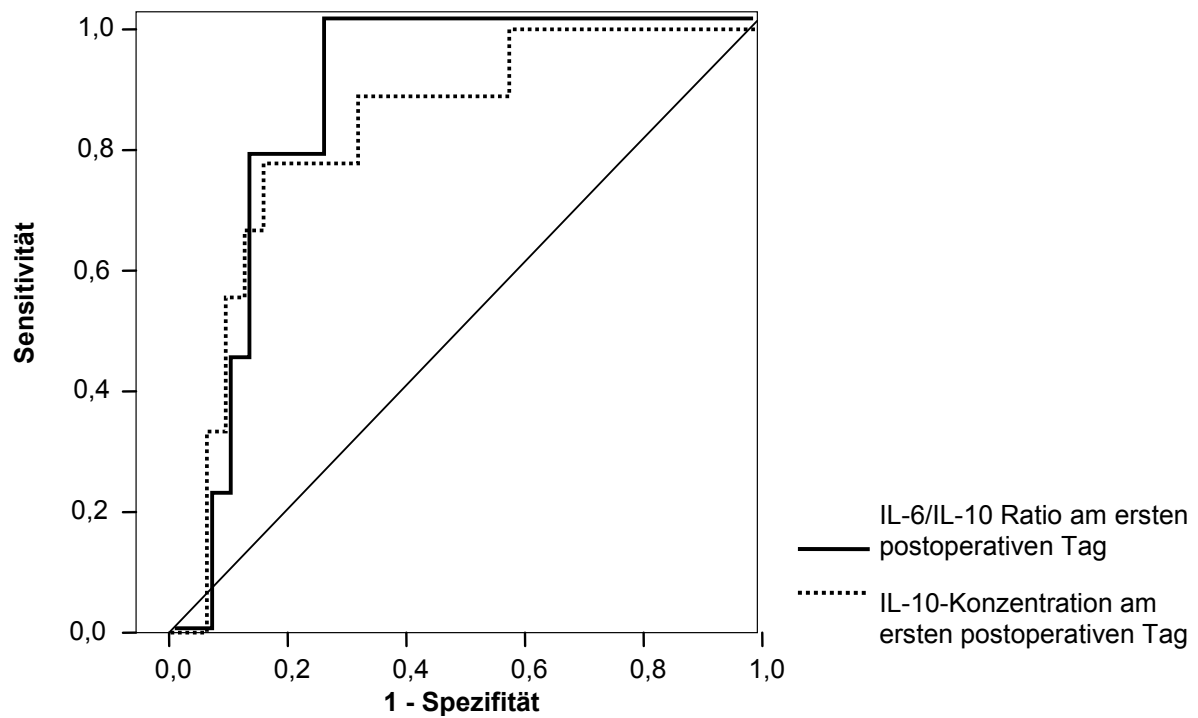
ABBILDUNG 13: ROC-Kurven der präoperativen Plasmakonzentrationen von TNF- α und Interleukin-10



TNF- α Tumornekrosefaktor- α
IL-10 Interleukin-10

In Abbildung 14 werden die ROC-Kurven der 24 stündigen postoperativen Konzentrationen von Interleukin-10 und der IL-6/IL-10-Ratio bezüglich des Auftretens multipler Organdysfunktionen innerhalb des ersten Tages nach Operation veranschaulicht. Die AUC der IL-6/IL-10-Ratio war mit 0,86 unter allen gemessenen Markern am höchsten. Die Plasma-IL-10-Konzentration erreichte eine AUC von 0,82.

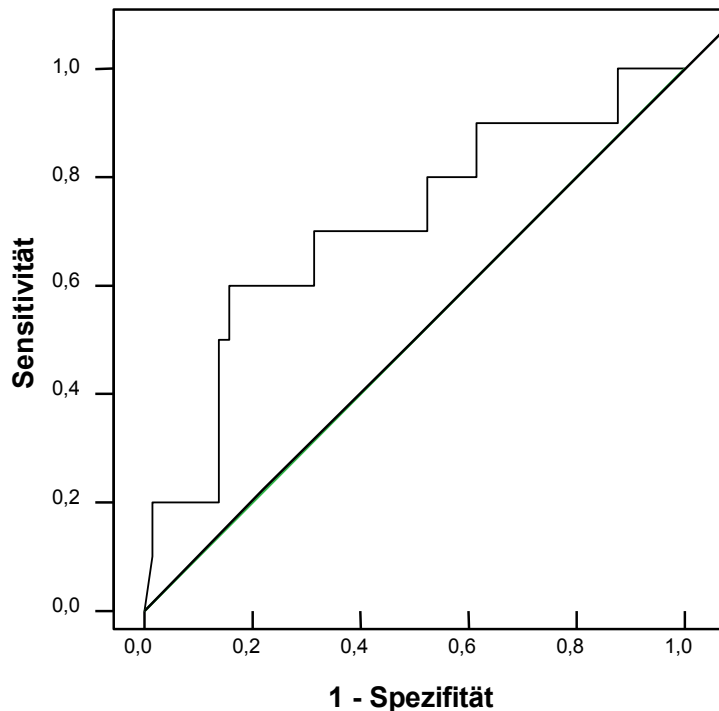
ABBILDUNG 14: ROC-Kurven der IL-10-Konzentration und der IL-6/IL-10-Ratio im Plasma am ersten postoperativen Tag



IL-6 Interleukin-6
IL-10 Interleukin-10

Nachfolgend ist die ROC-Kurve der präoperativen Mannitol-Exkretion im Urin bezüglich des Auftretens multipler Organdysfunktionen innerhalb des ersten postoperativen Tages dargestellt. Die AUC betrug 0,706.

ABBILDUNG 15: ROC-Kurve der präoperativen Mannitol-Exkretion im Urin



Mit Hilfe der ROC-Kurven wurden des Weiteren Schwellenwerte (Cut-Off Werte) der einzelnen Parameter berechnet, die eine optimale Kombination von Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Detektion multipler Organdysfunktionen innerhalb von 24 Stunden nach der Operation ergaben, auch wenn zuvor nicht für alle Parameter ein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Auftreten von multiplen Organdysfunktionen festgestellt werden konnte. Die Interleukin-6/Interleukin-10-Ratio am ersten postoperativen Tag, als bester Einzelmarker, zeigte mit 100 % eine besonders hohe Sensitivität bei einer Spezifität von 74 %. Die IL-10-Konzentration am ersten postoperativen Tag erreichte ähnlich hohe Werte. Tabelle 8 fasst diese Ergebnisse zusammen.

Die Kennzeichnung mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes ermittelter nicht signifikanter Parameter hinsichtlich des Auftretens postoperativer multipler Organdysfunktionen erfolgt durch die Abkürzung "NS" für „nicht signifikant“.

TABELLE 8: Vergleich der Schwellenwerte, Sensitivität, Spezifität und des Youden-Index der untersuchten Parameter

Untersuchte Parameter	Schwellenwert	Sensitivität %	Spezifität %	Youden-Index	
Saccharose Exkretion	0,105	66,7	60	0,267	NS
Mannitol Exkretion	5,5	82,4	60	0,424	
Lactulose Exkretion	0,34	26,3	90	0,163	NS
Permeabilitätsindex	0,303	73,7	60	0,337	NS
Sucralose Exkretion	0,77	69,8	60	0,298	NS
TNF- α -Konzentration präoperativ	6,974	71	77,8	0,488	
TNF- α -Konzentration am ersten postoperativen Tag	7,695	90,3	44,4	0,347	NS
TNF- α -Konzentration am zweiten postoperativen Tag	6,725	37,5	100	0,375	NS
IL-6-Konzentration präoperativ	7,169	77,4	44,4	0,218	NS
IL-6-Konzentration am ersten postoperativen Tag	48,837	54,8	66,7	0,215	NS
IL-6-Konzentration am zweiten postoperativen Tag	35,694	75	100	0,75	NS
IL-10-Konzentration präoperativ	4,0575	67,7	77,8	0,455	NS
IL-10-Konzentration am ersten postoperativen Tag	13,15	83,9	77,8	0,617	
IL-10-Konzentration am zweiten postoperativen Tag	8,517	75	60	0,35	NS
IL-6/IL-10-Ratio präoperativ	1,967	33	83,9	0,169	NS
IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag	4,86	100	74,2	0,742	
IL-6/IL-10-Ratio am zweiten postoperativen Tag	5,826	100	62,5	0,625	

IL-10 Interleukin-10
 IL-6 Interleukin-6
 NS Nicht signifikant
 TNF- α Tumornekrosefaktor- α

5.6 Prädiktion von Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff

Zur Bestimmung von geeigneten Variablen für die Prädiktion multipler Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden nach herzchirurgischen Eingriffen wurden logistische Regressionsanalysen sowie Diskriminanzanalysen angewandt.

Die logistische Regressionsanalyse wurde in diesem Zusammenhang genutzt um eine kategoriale Klassifikation der Patienten mit einer oder keiner bzw. multiplen Organdysfunktionen im postoperativen Verlauf in Abhängigkeit von den präoperativ bzw. früh postoperativ erfassten Prädiktorvariablen vorzunehmen. Zur multivariaten Trennung der beiden Patientengruppen wurden außerdem Diskriminanzanalysen durchgeführt. Die Diskrimination zwischen der Patientengruppe, die postoperativ keine oder eine Organdysfunktion ausbildete und der Gruppe von Patienten bei denen es postoperativ zum Auftreten multipler Organdysfunktionen kam, wurde durchgeführt, weil sie klinische Relevanz hat. Dabei können Patienten mit bis zu einer Organdysfunktion von der Intensivtherapiestation verlegt werden. Patienten mit multiplen Organdysfunktionen hingegen bleiben intensivpflichtig. Aus diesem Grund wurden Zweigruppenvergleiche zwischen der Patientengruppe, die postoperativ keine oder eine Organdysfunktion ausbildete und der Gruppe von Patienten bei denen es postoperativ zum Auftreten multipler Organdysfunktionen kam, vorgenommen. Der diskriminanzanalytische Zweigruppenvergleich weist dabei eine starke Ähnlichkeit mit dem Verfahren der logistischen Regressionsanalyse auf.

5.6.1 Prädiktion mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse

5.6.1.1 Vorhersage von Organdysfunktionen anhand der präoperativen Darmfunktion

Basierend auf der Hypothese, dass der Darm die Quelle für die Entwicklung von postoperativen Organdysfunktionen darstellt, sollten sich Patienten, die nach einem herzchirurgischen Eingriff eine oder keine Organdysfunktion beziehungsweise mehr als eine Organdysfunktion entwickeln, hinsichtlich der präoperativen Darmbarrierefunktion unterscheiden, die mit Hilfe eines Permeabilitätstestes präoperativ evaluiert wurde. Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt den Median, die Standardabweichung und die mit Hilfe

des Mann-Whitney-U-Testes ermittelte Signifikanz im Vergleich der beiden untersuchten Patientengruppen für die entsprechenden Darmpermeabilitätsmarker.

TABELLE 9: Median, Standardabweichung und Signifikanzunterschiede der Urinexkretionen der Darmparameter Saccharose, Mannitol, Lactulose, Permeabilitätsindex (Lactulose/Mannitol) und Sucralose für beide Gruppen

	Organdysfkt. ≤ 1		Organdysfkt. > 1		Signifikanz der Unterschiede
	Median	SD	Median	SD	
Saccharose Exkretion	0,07	0,12	0,12	0,12	0,161 ^m
Mannitol Exkretion	9,51	5,62	5,37	4,99	0,039 ^m
Lactulose Exkretion	0,19	0,18	0,20	0,15	0,778 ^m
Permeabilitätsindex	0,02	0,03	0,03	0,11	0,329 ^m
Sucralose Exkretion	0,56	0,48	0,81	0,75	0,462 ^m

SD Standardabweichung.

m Mann-Whitney-U-Test, zweiseitige asymptotische Signifikanz

Um die Fähigkeit dieser Parameter bezüglich ihrer prädiktiven Aussagekraft hinsichtlich des Auftretens von multiplen Organdysfunktionen innerhalb des ersten postoperativen Tages zu evaluieren, wurde mittels der binär logistischen Regression die Wahrscheinlichkeit berechnet, Patienten mit multiplen Organdysfunktionen anhand der oben aufgeführten unabhängigen Prädiktorvariablen zu identifizieren.

Es wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten (n = 73) in die statistische Analyse involviert.

Bei gleichzeitigem Einschluss aller Variablen in die Regressionsgleichung wurden 87,3% der gesamten Fälle richtig vorhergesagt mit einer Sensitivität von 20% bei einer Spezifität von 100% (siehe Tabelle 10).

TABELLE 10: Vorhersage von multiplen Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff mittels binär logistischer Regression (Methode Enter, Darmparameter)

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Organdysfunktion		Prozentsatz der Richtigen
			≤ 1	> 1	
Schritt 1	Organdysfunktion	≤ 1	53	0	100,0
		> 1	8	2	20,0
Gesamtprozentsatz					87,3

Abhängige Variable: Organdysfunktionen ≤ 1 oder > 1

Einflussvariablen: Saccharose, Mannitol, Lactulose, Permeabilitätsindex, Sucralose

Methode: Enter (gleichzeitiger Einschluss aller Einflussvariablen)

In diesem Modell konnten jedoch keine statistisch signifikanten Resultate nachgewiesen werden. Bei einem anschließend durchgeführten schrittweisen Ausschluss der

Variablen (Rückwärtsselektion nach Likelihoodfunktion (Likelihood-Quotient)) zeigten sich im logistischen Regressionsmodell signifikante Ergebnisse für die präoperativ bestimmte Mannitol-Exkretion.

TABELLE 11: Vorhersage von multiplen Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff mittels binär logistischer Regression (Methode Likelihoodfunktion, Darmparameter)

Variable	B	SE	Wald	p	OR	CI 95%
Mannitol Exkretion	-0,211	0,093	5,171	0,023	0,81	0,675-0,971

*Programm SPSS 14.0, Prozedur „binär logistische Regression“, rückwärts schrittweise
5 UVs: Saccharose, Mannitol, Lactulose, Permeabilitätsindex, Sucralose*

B Regressionskoeffizient
SE standard error = Standardfehler
OR Odds Ratio
CI 95% 95% Konfidenzintervall

Anhand der präoperativ bestimmten Mannitol Exkretion im Urin war somit eine Vorhersage zur 24 Stunden postoperativ auftretenden Multiorgandysfunktion möglich. Dabei zeigte sich, dass eine herabgesetzte Mannitol Ausscheidung als Prädiktor für ein postoperatives Multiorgandysfunktionssyndrom geeignet ist.

Um den möglichen Einfluss von Alter und BMI auf die Entwicklung von postoperativen Organdysfunktionen zu berücksichtigen, wurden diese beiden Parameter zusätzlich als unabhängige Variablen in die logistische Regressionsanalyse einbezogen. Bei gleichzeitigem Einschluss aller Variablen verschlechterte sich dadurch das Ergebnis geringfügig auf 84,1% korrekt klassifizierter Fälle. Bei schrittweisem Ausschluss der Variablen konnte keine statistische Signifikanz mehr nachgewiesen werden.

Bei Einbeziehung des Geschlechtes als zusätzliche unabhängige Variable konnten 88,9% aller Fälle richtig klassifiziert werden, da sich die Sensitivität von 20% auf 30% erhöht hatte. Bei schrittweisem Ausschluss aller Variablen konnten jedoch auch in diesem Modell keine statistisch signifikanten Ergebnisse beobachtet werden.

Die Darmpermeabilitätsmarker waren somit bei Miteinbeziehung diverser Stör- bzw. Einflussgrößen nicht in der Lage, das Auftreten eines postoperativen Multiorgandysfunktionssyndroms vorherzusagen.

5.6.1.2 Prädiktion von Organdysfunktionen anhand der TNF- α , IL-6- und IL-10-Konzentration

Zudem wurden in der vorliegenden Studie die Plasmakonzentrationen der Zytokine TNF- α , IL-6 und IL-10 hinsichtlich eines signifikanten Unterschiedes zwischen Patienten,

die nach einem herzchirurgischen Eingriff eine oder keine Organdysfunktion beziehungsweise multiple Organdysfunktionen ausbilden, untersucht. In der nachfolgenden Tabelle sind die Mediane, Standardabweichungen und die mittels des Mann-Whitney-U-Testes ermittelten Signifikanzen vergleichend zwischen den beiden Gruppen aufgeführt.

TABELLE 12: Median, Standardabweichung und Signifikanzunterschiede der Zytokinplasmakonzentrationen von TNF- α , IL-6, IL-10 und IL-6/IL-10-Ratio für beide Patientengruppen

	Organdysfkt. ≤ 1		Organdysfkt. > 1		Signifikanz der Unterschiede
	Median	SD	Median	SD	
TNF- α -Konzentration präoperativ	6,63	1,22	7,58	1,44	0,046 ^m
TNF- α -Konzentration am ersten postoperativen Tag	6,82	1,73	6,91	1,24	0,391 ^m
TNF- α -Konzentration am zweiten postoperativen Tag	7,16	1,55	7,55	1,40	0,558 ^m
IL-6-Konzentration präoperativ	4,66	4,51	5,02	13,70	0,486 ^m
IL-6-Konzentration am ersten postoperativen Tag	51,03	43,71	45,81	57,12	0,486 ^m
IL-6-Konzentration am zweiten postoperativen Tag	44,52	60,25	29,56	3,28	0,057 ^m
IL-10-Konzentration präoperativ	3,83	0,93	4,30	0,45	0,058 ^m
IL-10-Konzentration am ersten postoperativen Tag	7,92	16,00	15,47	11,69	0,003 ^m
IL-10-Konzentration am zweiten postoperativen Tag	6,18	6,80	9,83	22,48	0,306 ^m
IL-6/IL-10-Ratio präoperativ	1,19	1,10	1,19	3,34	0,783 ^m
IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag	6,14	6,95	3,03	1,16	0,001 ^m
IL-6/IL-10-Ratio am zweiten postoperativen Tag	6,44	12,11	2,39	2,20	0,040 ^m

SD Standardabweichung
 m Mann-Whitney-U-Test, zweiseitige asymptotische Signifikanz
 IL-6 Interleukin-6
 IL-10 Interleukin-10
 TNF- α Tumornekrosefaktor- α

Zur Evaluierung der prädiktiven Aussagekraft dieser Parameter bezüglich der Entwicklung von multiplen Organdysfunktionen im 24 stündigen postoperativen Verlauf wurde auch hier die binär logistische Regressionsanalyse angewandt. Dabei wurden die oben aufgeführten Marker als unabhängige Variablen in die Regressionsgleichung eingegeben. Zuerst wurden alle eingeschlossenen Patienten (n = 73) untersucht. Bei gleichzeitiger Aufnahme aller Parameter in die Regressionsgleichung wurden 97,5% der

Patienten der korrekten Gruppe zugeordnet mit einer Sensitivität von 88,9% und einer Spezifität von 100% (siehe nachfolgende Tabelle).

TABELLE 13: Vorhersage von multiplen Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff mittels binär logistischer Regression (Methode Enter, Zytokine)

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Organdysfunktion		Prozentsatz der Richtigen
			<= 1	> 1	
Schritt 1	Organdysfunktion	<= 1	31	0	100,0
		> 1	1	8	88,9
	Gesamtprozentsatz				97,5

Abhängige Variable: Organdysfunktionen <= 1 oder >1

Einflussvariablen: TNF- α -Konzentration präoperativ, TNF- α -Konzentration am ersten postoperativen Tag, IL-6-Konzentration präoperativ, IL-6-Konzentration am ersten postoperativen Tag, IL-10-Konzentration präoperativ, IL-10-Konzentration am ersten postoperativen Tag, IL-6/IL-10-Ratio präoperativ, IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag

Methode: Enter (gleichzeitiger Einschluss aller Einflussvariablen)

Allerdings war bei diesem Modell keine Variable zur Prädiktion multipler Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem herzchirurgischen Eingriff geeignet.

Bei einem anschließenden schrittweisen Ausschluss der Variablen (Rückwärtsselektion nach Likelihoodfunktion (Likelihood-Quotient)) zeigten sich im logistischen Regressionsmodell ebenfalls keine signifikanten Effekte.

Nachfolgend wurden sowohl das Alter als auch der BMI als zusätzliche unabhängige Variablen in die Regressionsgleichung aufgenommen um auch ihren Einfluss auf das Auftreten postoperativer Organdysfunktionen zu evaluieren. Bei gleichzeitiger Eingabe aller Variablen verbesserte sich dadurch das Ergebnis auf 100 % korrekt klassifizierte Fälle, da sich die Sensitivität von 88,9% auf 100% erhöht hatte (Tabelle 14).

TABELLE 14: Vorhersage von multiplen Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff mittels binär logistischer Regression (Methode Enter, unter Einbeziehung von Alter und BMI)

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Organdysfunktion		Prozentsatz der Richtigen
			<= 1	> 1	
Schritt 1	Organdysfunktion	<= 1	31	0	100,0
		> 1	0	9	100,0
	Gesamtprozentsatz				100,0

Abhängige Variable: Organdysfunktionen <= 1 oder >1

Einflussvariablen: TNF- α -Konzentration präoperativ, TNF- α -Konzentration am ersten postoperativen Tag, IL-6-Konzentration präoperativ, IL-6-Konzentration am ersten postoperativen Tag, IL-10-Konzentration präoperativ, IL-10-Konzentration am ersten postoperativen Tag, IL-6/IL-10-Ratio präoperativ, IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag, Alter, BMI

Methode: Enter (gleichzeitiger Einschluss aller Einflussvariablen)

Bei schrittweisem Ausschluss der Variablen konnte jedoch auch hier keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Unter Einbeziehung des Geschlechtes als zusätzliche unabhängige Variable konnten wie zuvor 100 % aller Patienten richtig klassifiziert werden. Bei schrittweisem Ausschluss aller Variablen konnten allerdings auch in diesem Modell keine statistisch signifikanten Ergebnisse erzielt werden.

Die Konzentrationen der Zytokine TNF- α , IL-6 und IL-10 waren somit bei Miteinbeziehung diverser Stör- bzw. Einflussgrößen nicht zur Prädiktion eines postoperativen Multiorgandysfunktionssyndroms geeignet.

5.6.2 Prädiktion von Organdysfunktionen mit Hilfe der Diskriminanzanalyse

Mit dem Verfahren der schrittweisen Diskriminanzanalyse wird eine optimale Verknüpfung der Prädiktorvariablen zur Trennung der beiden Patientengruppen angestrebt. Mittels der erfassten Variablen soll somit die Gruppenzugehörigkeit der Patienten vorhergesagt werden.

Nachfolgend sind die in die schrittweise Diskriminanzanalyse einbezogenen Prädiktorvariablen aufgelistet, die auch in die zuvor dargestellte binär logistische Regressionsanalyse aufgenommen worden waren.

Dazu zählen:

als Magen-Darmfunktionsparameter

- Saccharose Exkretion
- Mannitol Exkretion
- Lactulose Exkretion
- Permeabilitätsindex (Lactulose/Mannitol)
- Sucralose Exkretion

als Entzündungsparameter

- TNF- α -Plasmakonzentration präoperativ
- TNF- α -Plasmakonzentration am ersten postoperativen Tag
- TNF- α -Plasmakonzentration am zweiten postoperativen Tag
- IL-6-Plasmakonzentration präoperativ
- IL-6-Plasmakonzentration am ersten postoperativen Tag

- IL-6-Plasmakonzentration am zweiten postoperativen Tag
- IL-10-Plasmakonzentration präoperativ
- IL-10-Plasmakonzentration am ersten postoperativen Tag
- IL-10-Plasmakonzentration am zweiten postoperativen Tag
- IL-6/IL-10-Ratio präoperativ
- IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag
- IL-6/IL-10-Ratio am zweiten postoperativen Tag

Insgesamt wurden alle 73 Patienten in die Diskriminanzanalyse eingeschlossen.

Es wurde als erstes eine separate Diskriminanzanalyse für die Darm- sowie die Entzündungsparameter durchgeführt.

Dabei zeigte sich, dass bezüglich der untersuchten Parameter der **Darmfunktion** nur die Mannitol Exkretion im Urin geeignet war eine korrekte Klassifizierung zu einer der beiden Gruppen vorzunehmen.

Der Mittelwert dieses Parameters unterscheidet sich signifikant in beiden Gruppen. In Tabelle 15 sind die Ergebnisse der Signifikanzüberprüfung aufgeführt.

TABELLE 15: Ergebnis der schrittweisen Diskriminanzanalyse der Darmparameter

Schritt	Aufgenommene Prädiktorvariable	Wilks-Lambda	F (exaktes)	p
1	Mannitol	0,940	3,904	0,047

Der Eigenwert der kanonischen Diskriminanzfunktion ist mit 0,064 sehr niedrig, die Korrelation zwischen der Gruppenzugehörigkeit und den berechneten Werten in der Diskriminanzfunktion liegt mit 0,245 ebenfalls auf einem niedrigen Niveau. Die Mittelwerte der Diskriminanzfunktion divergieren in den beiden Gruppen signifikant.

TABELLE 16: Zusammenfassung der kanonischen Diskriminanzfunktion der Darmfunktionsparameter

Eigenwert	Kanonische Korrelation	Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	p
0,064	0,245	0,940	3,753	1	0,047

df Diskriminanzfunktionskoeffizient

In Tabelle 17 sind die Korrelationen der unabhängigen Darmvariablen mit der Diskriminanzfunktion dargestellt. Auch hierbei weist die Mannitol Exkretion den höchsten Zusammenhang mit der Diskriminanzfunktion auf.

TABELLE 17: Korrelationen der unabhängigen Darm-Variablen mit der Diskriminanzfunktion

Prädiktorvariable	Korrelation (nach Fisher-Z)
Mannitol Exkretion	1
Lactulose Exkretion ^a	0,653
Saccharose Exkretion ^a	0,416
Permeabilitätsindex ^a	-0,148
Sucralose Exkretion ^a	-0,127

^a Diese Variable wird in der Analyse nicht verwendet.

Die mittels der Diskriminanzfunktion erzielte korrekte Klassifizierung liegt insgesamt bei einem Wert von 59,7% (siehe Tabelle 18).

Von den innerhalb der Diskriminanzanalyse berücksichtigten 10 Patienten mit multiplen Organdysfunktionen wurden 7 (70%) richtig zugeordnet, bei den Patienten mit keiner oder einer Organdysfunktion wurden 36 von 57 Patienten (63,2%) korrekt klassifiziert.

TABELLE 18: Ergebnisse der Klassifikation mittels der Diskriminanzfunktion (Darmparameter)

Organdysfunktion >1 n=10	Organdysfunktion <=1 n=57	Insgesamt n=67
70% (n=7)	63,2% (n=36)	59,7% (n=40)

In der nachfolgend durchgeführten schrittweisen Diskriminanzanalyse unter Einbeziehung der **Entzündungsparameter** TNF- α , IL-6 und IL-10 als unabhängige Variablen konnte nur die IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag eine korrekte Klassifikation der Patienten mit keiner oder einer bzw. multiplen Organdysfunktionen im postoperativen Verlauf gewährleisten. Der Mittelwert dieses Parameters unterscheidet sich signifikant in beiden Gruppen. Die Ergebnisse der Signifikanzüberprüfung sind in Tabelle 19 aufgeführt.

TABELLE 19: Ergebnis der schrittweisen Diskriminanzanalyse der Zytokine

Schritt	Aufgenommene Prädiktorvariable	Wilks-Lambda	F (exaktes)	p
1	IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag	0,872	5,578	0,023

Der Eigenwert der kanonischen Diskriminanzfunktion ist mit 0,147 relativ niedrig, die Korrelation zwischen der Gruppenzugehörigkeit und den berechneten Werten in der Diskriminanzfunktion liegt mit 0,358 ebenfalls auf einem niedrigen Niveau. Die Mittelwerte der Diskriminanzfunktion divergieren in den beiden Gruppen signifikant.

TABELLE 20: Zusammenfassung der kanonischen Diskriminanzfunktion der Zytokine

Eigenwert	Kanonische Korrelation	Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	p
0,147	0,358	0,872	5,136	1	0,023

df Diskriminanzfunktionskoeffizient

In Tabelle 21 sind die Korrelationen der unabhängigen Zytokinvariablen mit der Diskriminanzfunktion dargestellt. Auch hier weist die IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag die höchste Korrelation mit der Diskriminanzfunktion auf.

TABELLE 21: Korrelationen der unabhängigen Zytokin-Variablen mit der Diskriminanzfunktion

Prädiktorvariable	Korrelation (nach Fisher-Z)
IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag	1
IL-6-Konzentration am ersten postoperativen Tag ^a	0,638
TNF- α -Konzentration präoperativ ^a	-0,354
IL-10-Konzentration am ersten postoperativen Tag ^a	-0,341
IL-10-Konzentration präoperativ ^a	-0,311
TNF- α Konzentration am ersten postoperativen Tag ^a	-0,250
IL-6-Konzentration präoperativ ^a	-0,105
IL-6/IL-10-Ratio präoperativ ^a	-0,056

^a Diese Variable wird in der Analyse nicht verwendet.

IL-6 Interleukin-6
 IL-10 Interleukin-10
 TNF- α Tumornekrosefaktor- α

Die mittels der Diskriminanzfunktion erzielte korrekte Klassifizierung liegt insgesamt bei einem Wert von 65% (Tabelle 22).

Von den innerhalb der Diskriminanzanalyse berücksichtigten 9 Patienten mit multiplen Organdysfunktionen wurden alle (100%) korrekt klassifiziert, bei den Patienten, die keine oder eine Organdysfunktion ausbildeten, wurden 17 von 31 (54,8%) Patienten richtig zugeordnet.

TABELLE 22: Ergebnisse der Klassifikation mittels der Diskriminanzfunktion (Zytokine)

Organdysfunktion >1 n=9	Organdysfunktion <=1 n=31	Insgesamt n=40
100% (n=9)	54,8% (n=17)	65% (n=26)

Abschließend wurde eine schrittweise Diskriminanzanalyse unter Einbeziehung **aller Parameter** in die Diskriminanzfunktion durchgeführt.

Den größten Anteil an der korrekten Klassifikation der Patienten mit keiner oder einer bzw. multiplen Organdysfunktionen im postoperativen Verlauf hatten dabei die Variablen „Mannitol Exkretion“, „Saccharose Exkretion“ und „IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag“. Der Mittelwert dieser drei in die Diskriminanzfunktion aufgenommenen Parameter divergiert signifikant in beiden Gruppen. Die in der Signifikanzüberprüfung erzielten Ergebnisse sind in Tabelle 23 dargestellt.

TABELLE 23: Ergebnis der schrittweisen Diskriminanzanalyse aller Parameter

Schritt	Aufgenommene Prädiktorvariable	Wilks-Lambda	F (exaktes)	p
1	Mannitol Exkretion	0,792	8,948	0,005
2	Saccharose Exkretion	0,686	7,540	0,002
3	IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag	0,591	7,382	0,001

IL-6 Interleukin-6
 IL-10 Interleukin-10

Der Eigenwert der kanonischen Diskriminanzfunktion liegt mit 0,692 auf einem mittleren Niveau, die Korrelation zwischen der Gruppenzugehörigkeit und den berechneten Werten in der Diskriminanzfunktion befindet sich mit einem Wert von 0,640 ebenfalls im mittleren Bereich. Die Mittelwerte der Diskriminanzfunktion divergieren in den beiden Gruppen signifikant.

TABELLE 24: Zusammenfassung der kanonischen Diskriminanzfunktion für alle untersuchten Parameter

Eigenwert	Kanonische Korrelation	Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	p
0,692	0,640	0,591	17,094	3	0,001

df Diskriminanzfunktionskoeffizient

Die standardisierten kanonischen Diskriminanzfunktionskoeffizienten der in die Diskriminanzanalyse eingeschlossenen Variablen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

TABELLE 25: Standardisierte kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizienten der involvierten Prädiktorvariablen

Prädiktorvariable	Diskriminanzfunktionskoeffizient
IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag	0,587
Mannitol Exkretion	0,688

IL-6 Interleukin-6
 IL-10 Interleukin-10

Die Korrelationen der unabhängigen Variablen mit der Diskriminanzfunktion sind in Tabelle 26 dargestellt. Es wird ersichtlich, dass besonders die Mannitol Exkretion sowie das IL-6/IL-10 Verhältnis am ersten postoperativen Tag eine hohe Korrelation mit der Diskriminanzfunktion aufweisen. Dieses Ergebnis korreliert mit den in der vorhergehenden Tabelle aufgeführten Diskriminanzfunktionskoeffizienten. Auch hier zeigten die Mannitol Exkretion sowie das IL-6/IL-10 Verhältnis am ersten postoperativen Tag sehr hohe Koeffizienten.

TABELLE 26: Korrelationen der unabhängigen Variablen mit der Diskriminanzfunktion

Prädiktorvariable	Korrelation (nach Fisher-Z)
Mannitol Exkretion	0,617
IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag	0,498
Saccharose Exkretion	-0,470
Permeabilitätsindex ^a	-0,446
IL-6-Konzentration am ersten postoperativen Tag ^a	0,371
TNF- α -Konzentration präoperativ ^a	-0,345
TNF- α -Konzentration am ersten postoperativen Tag ^a	-0,265
IL-10-Konzentration am ersten postoperativen Tag ^a	-0,109
IL-6-Konzentration präoperativ ^a	0,080
IL-6/IL-10-Ratio präoperativ ^a	0,066
Lactulose Exkretion ^a	0,047
IL-10-Konzentration präoperativ ^a	0,033
Sucralose Exkretion ^a	0,026

^a Diese Variable wird in der Analyse nicht verwendet.

IL-6 Interleukin-6
 IL-10 Interleukin-10
 TNF- α Tumornekrosefaktor- α

Mit Hilfe der präoperativen Mannitol- sowie Saccharose-Exkretion im Urin und der IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag konnten in der Diskriminanzfunktion insgesamt 87,2% aller Patienten korrekt klassifiziert werden (siehe Tabelle 27).

Von den innerhalb der Diskriminanzanalyse berücksichtigten 9 Patienten mit multiplen Organdysfunktionen wurden 8 (88,9%) korrekt klassifiziert, bei den Patienten, die keine oder eine Organdysfunktion ausbildeten, wurden 26 (86,7%) von 30 Patienten richtig zugeordnet.

TABELLE 27: Ergebnisse der Klassifikation mittels der Diskriminanzfunktion für alle Parameter

Organdysfunktion >1 n=9	Organdysfunktion <=1 n=30	Insgesamt n=39
88,9% (n=8)	86,7% (n=26)	87,2% (n=34)

Es zeigte sich somit, dass besonders die Mannitol Exkretion und die IL-6/IL-10-Ratio einen Tag nach der Operation geeignet waren eine korrekte Klassifizierung zu einer der beiden Gruppen vorzunehmen.

In einer abschließend nochmalig durchgeführten binär logistischen Regressionsanalyse unter Einschluss dieser beiden Variablen in der Regressionsgleichung wurden 84,6% aller Fälle richtig vorhergesagt, bei einer Sensitivität von 66,7% und einer Spezifität von 90% (siehe Tabelle 28).

TABELLE 28: Vorhersage von multiplen Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff mittels binär logistischer Regression (Methode Enter, unter Einbeziehung aller Parameter)

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Organdysfunktion		Prozentsatz der Richtigen
			<= 1	> 1	
Schritt 1	Organdysfunktion	<= 1	27	3	90,0
		> 1	3	6	66,7
	Gesamtprozentsatz				84,6

Abhängige Variable: Organdysfunktionen <= 1 oder >1

Einflussvariablen: Mannitol-Exkretion, IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag

Methode: Enter (gleichzeitiger Einschluss aller Einflussvariablen)

Im nachfolgend angewendeten schrittweisen Ausschluss der beiden Parameter aus dem logistischen Regressionsmodell (Rückwärtsselektion nach Likelihoodfunktion (Likelihood-Quotient)) konnten sowohl für die präoperativ gemessene Mannitol-Exkretion als auch für die IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag statistisch signifikante Effekte festgestellt werden (Tabelle 29).

TABELLE 29: Vorhersage von multiplen Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff mittels binär logistischer Regression (Methode Likelihoodfunktion, unter Einbeziehung aller Parameter)

		Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1	Mannitol Exkretion	-0,453	0,192	5,592	1	0,018	0,636
	IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag	-0,820	0,369	4,923	1	0,027	0,441
	Konstante	5,496	2,240	6,018	1	0,014	243,710

Programm SPSS 14.0, Prozedur „binär logistische Regression“, rückwärts schrittweise (Likelihood-Quotient)
2 UVs: Mannitol-Exkretion und IL-6/IL-10-Ratio am ersten postoperativen Tag

df Diskriminanzfunktionskoeffizient
Sig. Signifikanz
Exp(B) Effektkoeffizient

Die durchgeführte binär logistische Regressionsanalyse konnte nach Anwendung der Diskriminanzanalyse somit den prädiktiven Wert der präoperativen Mannitol Exkretion ($p = 0,018$, Odds Ratio = 0,636) sowie der IL-6/IL-10-Ratio ($p = 0,027$, Odds Ratio = 0,441) am ersten postoperativen Tag im Hinblick auf die Entwicklung multipler postoperativer Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beendigung der Operation zeigen.

Diese Ergebnisse decken sich mit den im Mann-Whitney-U-Test ermittelten Signifikanzen (Mannitol Exkretion: $p = 0,039$; IL-6/IL-10-Ratio 1. Tag postoperativ: $p = 0,001$) und den in der ROC-Analyse erzielten Feststellungen.

6 Diskussion

Im Anschluss an die Erörterung des Studiendesigns und der Auswahl der angewandten Methoden erfolgen die Diskussion der Ergebnisse und ihre Einbettung in den jeweiligen literarischen Kontext. Im letzten Abschnitt dieses Kapitels werden sowohl Konsequenzen als auch Perspektiven der erzielten Ergebnisse für die klinische Arbeit und die wissenschaftlich medizinische Forschung diskutiert.

6.1 Studiendesign

6.1.1 Studienablauf

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden prospektiv auf den kardiochirurgischen Stationen 114 und 115 des Universitätsklinikums Campus Charité Mitte, Berlin rekrutiert.

Man kann davon ausgehen, dass die untersuchte Stichprobe für herzchirurgische Patienten repräsentativ ist und dass keine gravierende Selektion stattgefunden hat. Die demographischen Daten stimmen mit den in anderen Studien ermittelten Ergebnissen überein [3].

6.1.2 Scoring-Systeme

Scores eröffnen die Möglichkeit, Entwicklungen von Patienten hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufes zu beschreiben.

Die Stratifizierung und klinische Beschreibung von multiplen Organdysfunktionen (MODS) beinhaltet in diesem Zusammenhang ein Problem: etablierte intensivmedizinische Scoring-Systeme für die Evaluierung des physiologischen Zustandes von Patienten sind entweder zur Beschreibung des Verlaufes einer Organdysfunktion bzw. eines Organversagens validiert (Sequential organ failure assessment = SOFA, MODS-Score nach Goris) oder um die physiologische Situation von Patienten bei Aufnahme bezüglich des spezifischen Mortalitätsrisikos zu evaluieren (SAPS = Simplified Acute Physiology Score II, APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation). Hinsichtlich der Prädiktion von MODS nach

herzchirurgischem Eingriff gibt es für die genannten Scores keine Daten. Ebenso wurde die klinische Bedeutsamkeit bislang nicht untersucht.

So muss beispielsweise die klinische Relevanz des SOFA-Score zur Beschreibung des postoperativen Zustandes vitaler Organsysteme bei herzchirurgischen Patienten in diesem Kontext bezweifelt werden. Dies liegt zum einen daran, dass im SOFA-Score Thrombopenien im Größenbereich von $100 \times 10^3/\text{mm}^3$, die regelmäßig nach CPB beobachtet werden und nur eine geringe klinische Relevanz haben, eine große Wichtung zukommt. Der MODS-Score nach Goris wiederum stellt zwar ein Maß für die Schwere des Multiorganversagens dar, es existieren jedoch keinen präzisen Angaben, ab welchem Punktwert des Scores es zu einem Multiorganversagen kommt. Der Grenzwert muss demzufolge relativ willkürlich gewählt werden.

Aufgrund der Tatsache, dass kein intensivmedizinisches Routine-Scoringverfahren umfassend zur Erfassung multipler Organdysfunktionen (MOD) im postoperativen Verlauf herzchirurgischer Patienten geeignet ist, wurden in dieser Studie die in 4.3.4 aufgeführten Kriterien zur Evaluierung von Organdysfunktionen verwendet. Diese Kriterien werden in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité am Campus Charité Mitte im Rahmen der klinischen Entscheidungsfindung in Bezug auf die Verlegung eines Patienten von der Intensivtherapiestation in der Routine angewandt. In diesem Kontext stellt das Vorhandensein von zwei oder mehr Organdysfunktionen (MOD) eine Indikation zur Fortführung der intensivmedizinischen Behandlung dar, wenn diese über mehr als 24 Stunden nach der Operation bestehen bleiben. Im Rahmen des postoperativen SIRS ist der Übergang von einzelnen Organdysfunktionen zu einem Multiorganfunktionssyndrom (MODS) fließend. Jedoch hat dieser Übergang für den Patienten im Falle einer anhaltenden Symptomatik aufgrund des Risikos von Organschäden eine protrahierte intensivmedizinische Betreuung zur Folge, welche mit einer verminderten Langzeitüberlebensdauer assoziiert ist [98]. Als Multiorganfunktionssyndrom wird dabei allgemein das gleichzeitige oder in kurzer zeitlicher Abfolge auftretende Versagen bzw. die schwere Funktionseinschränkung von zwei oder mehr verschiedenen Organsystemen bezeichnet. Das Patientenalter sowie die Anzahl der beteiligten Organe bestimmen im Rahmen dieses Krankheitsbildes wesentlich die Prognose des Patienten. So liegt die Letalität bei Involvierung eines Organs bei 22-41 % und bei einer Beteiligung von zwei Organen bereits bei 52-68%. Wenn drei Organe betroffen sind steigt sie auf einen Prozentsatz von 85-100 % und beim Versagen weiterer Organe auf 100% an [4].

6.1.3 Permeabilitätstest

Bei Menschen mit Morbus Crohn [32], Zirrhose [99] oder Zöliakie [32], aber auch nach Traumata [31] und Verbrennungen [30] ist die Darmpermeabilität erhöht.

Sie kann *ex vivo* einerseits qualitativ bestimmt werden indem Bakterien, die in mesenteriale Lymphknoten transloziert sind, kultiviert werden und andererseits indirekt indem bestimmte Testsubstanzen, die die intestinale Barriere passieren, quantifiziert werden. Mittels *in vitro* Methoden mit Ussing-Kammer und Monolayer-Zellkulturen ist es auch möglich die intestinale Permeabilität mit Hilfe radioaktiv- oder fluoreszenzmarkierter Moleküle oder Bakterien zu messen. Ein weiterer Parameter der intestinalen Permeabilität ist der transepitheliale Widerstand, der eine Assoziation mit der Funktion der *tight junctions* zeigt und zudem eine gute Korrelation mit der Permeabilität für Makromoleküle aufweist.

In vivo Messmethoden in klinischen Studien und im Tierversuch basieren insbesondere auf der variablen Permeabilität der Mukosa für Makromoleküle wie beispielsweise Mannitol, Saccharose, Rhamnose, Lactulose, Sucralose und Xylose. Um die intestinale Permeabilität in dieser Studie zu ermitteln wurden Mono- und Disaccharide verwendet, die als nicht-invasive Verfahren klinisch im Rahmen des Patientenscreenings zur Messung der intestinalen Permeabilität bei Erkrankungen wie Sprue oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen [32] etabliert sind.

Die einzelnen Permeabilitätsmarker unterscheiden sich dabei vor allem bezüglich ihres Molekulargewichtes, ihres molekularen Aufbaus und ihres Molekülradius. Aufgrund dieser unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften passieren diese inerten Moleküle die mukosale Barriere über unterschiedliche Permeationswege. In Untersuchungen wurde in diesem Zusammenhang festgestellt, dass höhermolekulare Substanzen wie zum Beispiel Albumin erst nach einem strukturellen Defekt der *tight junctions* die Darmwand parazellulär passieren können [100]. Daraus lässt sich schließen, dass auch Lactulose und Sucralose als höhermolekulare Testsubstanzen unter physiologischen Bedingungen die *tight junctions* nicht überwinden können. Aus diesem Grund weist eine Permeationserhöhung dieser Testsubstanzen auf eine erhöhte parazelluläre Durchlässigkeit der Permeationsstellen i.S. eines Defektes der *tight junctions* hin. Dabei wird Lactulose bevorzugt zur Bestimmung der intestinalen Permeabilität genutzt wohingegen Sucralose von Meddings et al. als Permeabilitätsparameter für den Dickdarm identifiziert wurde [96].

Mannitol hingegen permeiert die Mukosa vor allem transzellulär und lässt ebenso wie Lactulose vor allem Aussagen zur intestinalen Permeabilität zu. Es wird jedoch vermutet, dass Mannitol, früher als rein transzellulärer Marker in vivo angesehen, zusätzlich durch einen Mechanismus von selektivem solvent drag, induziert durch die interstitielle Hyperosmolalität in der Zottenspitze, die Wand passiert. Diese Hyperosmolalität wird mittels des Gegenstromprinzips in der Spitze der Zotten erzeugt und durch den systemischen und lokalen Blutfluss, die Zottenhöhe und die Modulation des apikalen Na⁺ gekoppelten Glucosetransporters beeinflusst. Die Permeabilitätswerte für Saccharose wiederum korrelieren mit dem gastroduodenalen Schaden [95].

Durch den gleichzeitigen Einsatz zweier Testsubstanzen und Quotientenbildung dieser beiden Marker, im Rahmen der Anwendung der Lactulose/Mannitol Ratio in der vorliegenden Studie, ist es außerdem möglich etwaige Störfaktoren wie beispielsweise eine herabgesetzte intestinale Transitzeit, eine beeinträchtigte Perfusion der Mukosa oder renale Funktionsstörungen zu eliminieren, da beide Testsubstanzen in ihrer Resorption in gleichem Ausmaß beeinträchtigt werden. Dadurch wird die Testvariabilität reduziert und die Sensitivität erhöht. Wie zuvor erläutert, wird durch die Anwendung der Lactulose/Mannitol Ratio des Weiteren wahrscheinlich nicht die para-/transzelluläre Permeabilität oder Permeationsrate per se widerspiegelt, sondern zum Teil auch die Intaktheit der Zottenepithelzellen.

Für die Analyse von Mono- sowie Disacchariden werden unterschiedliche enzymatische und chromatographische (Gaschromatographie oder Dünnschichtchromatographie) Verfahren eingesetzt. Nachteile dieser Methoden sind einerseits der hohe zeitliche Aufwand pro Analyse, wodurch ein Einsatz im Rahmen der Routinediagnostik erheblich erschwert wird, andererseits ist es nicht möglich Mono- und Disaccharide simultan zu quantifizieren. Beim Einsatz gaschromatographischer Verfahren ist es notwendig die Proben präanalytisch zunächst zu verdampfen und zu derivatisieren, wodurch die Probenanzahl erheblich eingeschränkt wird. In der vorliegenden Studie kam zur Analyse der Testsubstanzen eine etablierte HPLC-Methode zum Einsatz, mit der die einzelnen Proben hochsensitiv, schnell und teilautomatisiert untersucht werden konnten [101].

6.1.4 Messprotokoll

Die Entwicklung der frühen Organdysfunktion bzw. des frühen Organversagens kann sich unmittelbar, innerhalb eines Tages, nach einem Trauma ereignen. Die

pathophysiologischen Vorgänge, die nach operativen Eingriffen zu einer Organdysfunktion bzw. zu einem Organversagen führen können, sind durch ein initial hyperdynamisches, proinflammatorisches Stadium mit unkontrollierter Mediatorenfreisetzung sowie eine parallel hierzu stattfindende Aktivierung antiinflammatorischer Mechanismen gekennzeichnet. Letztere leiten nachfolgend dann ein hypodynamisches Folgestadium ein [102].

Daten anderer Arbeitsgruppen zeigten, dass sich das Zytokinmuster besonders innerhalb der ersten zwei Tage nach einem operativen Trauma ändert [103]. Um diese sich früh postoperativ ereignenden inflammatorischen Abläufe zu erfassen, wurde bezüglich des Messprotokolls ein Zeitfenster von bis zu 48 Stunden postoperativ gewählt. Veränderungen der Zytokine in Relation zu den klinischen Parametern sind innerhalb dieses Zeitrahmens am wahrscheinlichsten erfasst.

6.2 Studienergebnisse

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zusammenhang zwischen einer Dysfunktion der gastrointestinalen Barriere sowie Änderungen der Zytokine TNF- α , IL-6 und IL-10 und dem Risiko des Auftretens einer Multiorgandysfunktion nach herzchirurgischen Eingriffen prospektiv zu untersuchen und Prädiktoren des MODS zu ermitteln.

Von besonderem Interesse war es dabei zu bestimmen, wie sich die präoperative intestinale Barrierefunktion sowie das Zytokinmuster auf die Inzidenz postoperativer Organdysfunktionen auswirken und ob diesen Parametern eine prädiktive Bedeutung zukommt.

Weiterhin wurde untersucht, wie sich die Konzentrationen pro- und antiinflammatorischer Zytokine in der Frühphase nach Herzoperationen ändern und wie diese Änderung mit dem klinischen Verlauf in Zusammenhang steht.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen folgende Hauptaussagen zu:

- Eine präoperativ reduzierte Mannitol-Exkretion nach oraler Applikation, als Surrogatparameter für eine reduzierte funktionelle Darmoberfläche, ist prädiktiv für das Auftreten eines MODS und eine intensivmedizinische Verweildauer über 48 Stunden nach einer herzchirurgischen Operation. Zum Zweiten scheint auch ein reduziertes Verhältnis von IL-6 zu IL-10 am ersten Tag nach einem herzchirurgischen Eingriff mit einer erhöhten Inzidenz eines postoperativen multiplen Organversagens assoziiert zu sein.
- Weiterhin zeigte sich, dass präoperativ erhöhte TNF- α -Konzentrationen und erhöhte IL-10-Konzentrationen am ersten postoperativen Tag mit einem vermehrten Auftreten eines postoperativen MODS in Zusammenhang stehen.
- Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der präoperativen Darmpermeabilität und der Inzidenz postoperativ auftretender multipler Organdysfunktionen festgestellt werden.

6.2.1 Permeabilität und funktionelle Darmoberfläche

In zahlreichen klinischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass Patienten nach großen operativen Eingriffen ein erhöhtes Risiko aufweisen ein postoperatives MODS zu entwickeln. Eine Hypothese zur Entstehung eines postoperativen MODS geht in diesem Zusammenhang davon aus, dass der Gastrointestinaltrakt, durch die Freisetzung von Endotoxinen im Rahmen einer erhöhten Permeabilität mit konsekutiver Zytokinfreisetzung, einen wesentlichen Pathomechanismus in der Entwicklung eines solchen MODS darstellt.

Der Gastrointestinaltrakt fungiert einerseits als Abwehrbarriere gegenüber Mikroorganismen und Antigenen, die den Organismus potentiell schädigen können und ermöglicht andererseits die Resorption von Nahrungsbestandteilen. Seitdem Meakins und Marshall [21] die Vermutung äußerten, dass der GIT der „Motor des Multiorgandysfunktionssyndroms“ sei, haben sich die Hinweise für diese Hypothese verdichtet. Die in erster Linie aus tierexperimentellen Studien gewonnenen Daten zeigen, dass dem GIT eine zentrale Schlüsselrolle bezüglich der Pathophysiologie des Multiorgandysfunktionssyndroms im Anschluss an große Operationen zukommt.

Die in unserer Studie untersuchte Hypothese geht dabei davon aus, dass eine präoperative Dysfunktion der intestinalen Barriere zu einer über das physiologische Maß

hinausgehenden bakteriellen Translokation mit konsekutiver Freisetzung proinflammatorischer Entzündungsmediatoren und Aktivierung des systemischen Immunsystems führt. Erfolgt keine Limitierung dieser Immunantwort durch Immunsuppression kommt es nachfolgend zur Schädigung von Organen und zum Auftreten von Organdysfunktionen sowie eventuell zur Entwicklung eines MODS.

In tierexperimentellen Studien konnte diesbezüglich eine direkte Korrelation des Schweregrades der mukosalen Schädigung mit der Anzahl der translozierten Bakterien nachgewiesen werden [104].

Welchen Stellenwert die aus dem Darm eindringenden Endotoxine, als Bestandteile der Wand gramnegativer Bakterien, hinsichtlich der Zytokinfreisetzung beim Menschen innehaben, ist jedoch umstritten.

So konnten Studien einerseits signifikant niedrigere TNF- α - und IL-6-Konzentrationen nach bakterieller Eradikation durch Antibiotikavorbehandlung nachweisen [105], andererseits gelang es wiederum in anderen Studien nicht, auch nach 5tägiger Antibiotika-Applikation vor herzchirurgischen Eingriffen eine Veränderung hinsichtlich der Endotoxinämie und somit der TNF- α -, IL-6-, und IL-10-Konzentrationen im Blut festzustellen [106].

Auch die intestinale Barriere wurde in diesem Zusammenhang bereits in einigen vorhergehenden Studien unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen untersucht.

So ermittelten Nathavitharana und Mitarbeiter [94] beispielsweise die Lactulose/Mannitol Exkretion bei insgesamt 96 Kindern mit und ohne histologisch gesicherte Schleimhautläsionen. Das Verhältnis dieser beiden Parameter zueinander war dabei bei den Kindern bei denen eine geschädigte Schleimhautoberfläche diagnostiziert worden war, signifikant erhöht. Mittels der Mannitol Exkretion war es also möglich eine Zottenatrophie mit einer hohen Sensitivität festzustellen. Somit liefert der Permeabilitätsindex nicht nur Informationen bezüglich der intestinalen Permeabilität sondern ermöglicht auch Aussagen zum Verlust der am Absorptionsprozess beteiligten intestinalen Oberfläche. Die in der vorliegenden Studie präoperativ signifikant erniedrigte Mannitol Exkretion bei Patienten, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation zwei beziehungsweise mehr Organdysfunktionen entwickelten, weist darauf hin, dass eine Defizienz bezüglich der intakten absorptionsfähigen intestinalen Oberfläche ein Prädiktor für die Entwicklung von Organdysfunktionen nach einer Herzoperation ist. Zusätzlich zeigt die Korrelation zwischen der präoperativen Mannitol

Exkretion und der TNF- α -Konzentration, dass ein Verlust der in den Absorptionsprozess involvierten Schleimhautoberfläche und ein bestehender inflammatorischer Prozess möglicherweise miteinander assoziiert sind. Der präoperative Mangel von funktionaler Darmschleimhaut könnte möglicherweise mit einer TNF- α Freisetzung in Zusammenhang stehen, welche dann zu inflammatorischen Reaktionen, verstärkt durch das chirurgische Trauma, führt.

Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose ist die durch inerte Zuckertests gemessene Permeabilität meist gesteigert [32, 89, 99]. Die beeinträchtigte Darmbarrierefunktion in Kombination mit einer gestörten gastrointestinalen Immunfunktion ist mit dem Nachweis einer Endotoxinexposition und einer gesteigerten Akute-Phase-Reaktion assoziiert [63].

Penalva und Mitarbeiter verglichen die Lactulose/Mannitol Ratio von 68 Patienten mit einer akuten Pankreatitis mit der von 13 gesunden Freiwilligen. Die intravenöse Applikation einer einmaligen Endotoxindosis führte dabei bei den gesunden Probanden zu einer Zunahme der intestinalen Permeabilität [107]. Parviainen und Mitarbeiter [108] konnten außerdem zeigen, dass die intravenöse Volumengabe beim Menschen die Messungen des Permeabilitätsindex (L/M Ratio) nicht beeinflusst.

Smecuol und Mitarbeiter [109] konnten die iatrogenen Faktoren, die die intestinale Barrierefunktion beeinflussen, aufzeigen. Sie wiesen nach, dass die Anwendung von nicht-steroidalen antiinflammatorischen Medikamenten zu einer erhöhten intestinalen Permeabilität führt.

Weiterhin resultiert eine total parenterale Ernährung über mehr als 24 Stunden in einem signifikanten Anstieg der intestinalen Permeabilität. Dies wurde in einer vergleichenden Studie von enteral und parenteral ernährten Patienten im Anschluss an eine Lebertransplantation nachgewiesen [110]. Andererseits weisen auch mangelernährte Patienten eine beeinträchtigte Darmbarrierefunktion und eine gestörte gastrointestinale Immunfunktion auf [111].

Alterationen der gastrointestinalen Permeabilität wurden des Weiteren häufig bei chirurgischen Patienten beschrieben. Kanwar und Mitarbeiter [35] untersuchten dabei 68 Patienten, die sich einer großen Operation der oberen Bauchregion aufgrund eines malignen Tumors unterzogen bezüglich der L/M Ratio präoperativ, am ersten und siebten Tag nach der Operation. Dabei zeigte sich, dass kein Unterschied zwischen der L/M Ratio in der Gruppe der Patienten, die eine Sepsis entwickelten und der Gruppe von Patienten, die keine Sepsis entwickelten, festgestellt werden konnte.

Auch in der vorliegenden Studie zeigte die Untersuchung der gastrointestinalen Barrierefunktion selbst keine signifikante Korrelation mit dem Auftreten von postoperativen multiplen Organdysfunktionen, noch hat sie diesbezüglich einen prädiktiven Wert. Es konnte jedoch im Vergleich der beiden Patientengruppen mit der Ausprägung keiner bzw. einer und multiplen Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ bei letzterer Gruppe eine statistisch nicht signifikant erhöhte präoperative Saccharose- und Sucralose-Exkretion im 24 Stunden Sammelurin nachgewiesen werden. Dies könnte auf eine erhöhte Magen- sowie Dickdarmpermeabilität dieser Patienten hindeuten und mit einer konsekutiv präoperativ erhöhten Endotoxinämie in Zusammenhang stehen, welche sich klinisch durch multiple postoperative Organdysfunktionen bei diesen Patienten manifestierte.

Insgesamt konnte die vorliegende Studie somit keinen Einfluss der gastro-duodenalen, Dünndarm- und Dickdarmpermeabilität auf die postoperative Inzidenz von multiplen Organdysfunktionen nachweisen.

In einer Untersuchung an 31 Patienten, die sich einem Klappenersatz unter normothermen CPB unterzogen, konnte ein postoperativ signifikanter Anstieg der Saccharose Konzentration sowie der L/M Ratio im Vergleich zu den präoperativ durchgeführten Messungen gezeigt werden [112]. Die genaue Analyse der Daten belegt, dass der postoperative Anstieg der L/M Ratio ($p=0,001$) hauptsächlich durch einen postoperativen Abfall der Mannitol Exkretion ($p=0,005$) und nicht durch einen Anstieg der Lactulose Exkretion ($p=0,087$) verursacht wurde. Das chirurgische Trauma und/oder der normotherme CPB scheinen weniger Einfluss auf eine vermehrte intestinale Permeabilität zu haben als auf einen progressiven Verlust der funktionalen intestinalen Oberfläche.

Diese Ergebnisse korrelieren mit den in der vorliegenden Studie erzielten Resultaten, bei denen die erniedrigte präoperative Mannitol Exkretion in der Gruppe mit multiplen Organdysfunktionen die höhere L/M Ratio in dieser Gruppe erklärt.

6.2.2 TNF- α , IL-6 und IL-10 vor und nach Operationen mit Hilfe des normothermen CPB

Zytokine wie TNF- α und IL-6 werden unter anderem als Antwort auf das durch die Operation ausgelöste Trauma sowie die durch die Operation ausgelöste Endotoxinämie mit Stimulation von Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) freigesetzt. Dabei

sind hohe Endotoxin-Spiegel und konsekutiv erhöhte TNF- α - und IL-6-Konzentrationen im Anschluss an Herzoperationen mit dem gehäuftem Auftreten von Komplikationen, inflammatorischen Symptomen, dem Ausmaß sowie der Dauer des SIRS und einer gesteigerten Sauerstoffextraktion assoziiert [113]. Auch in der vorliegenden Studie wurde ein signifikanter Anstieg des proinflammatorischen Zytokins IL-6 früh postoperativ, als eine Reaktion auf die Gewebedestruktion, festgestellt. IL-6 Spiegel haben dabei ein bis vier Stunden nach CPB, nach den Spitzenwerten von TNF- α und Interleukin-10, ihren Höchstwert und bleiben bis zu 24 Stunden danach signifikant erhöht. Die Überaktivierung dieses proinflammatorischen Zytokins führt nachfolgend zur Stimulation von Entzündungssystemen, die schließlich in einem SIRS und konsekutiv in einem MODS münden können. So stellten Lausevic et al. beispielsweise eine Korrelation zwischen sehr hohen IL-6-Konzentrationen und der Ausbildung eines MODS bei polytraumatisierten Patienten fest [114]. In anderen Studien konnte Interleukin-6 ebenfalls als individueller Risikofaktor für die Ausbildung eines MODS identifiziert werden [115]. In diesem Kontext zeigte sich auch eine Korrelation sekundär ansteigender systemischer IL-6-Konzentrationen, bei Patienten mit bereits bestehendem MODS, mit einem schlechteren Outcome dieser Patienten [115]. IL-6 ist deshalb als Marker zur Stratifizierung von Patienten mit einem MODS bereits weit verbreitet. In der Literatur werden jedoch zum Teil erhebliche individuelle Unterschiede bezüglich des Ausmaßes der IL-6-Antwort beschrieben [114]. Auch in der vorliegenden Studie konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied der Interleukin-6-Konzentration zwischen den beiden Patientengruppen mit einer bzw. keiner und multiplen Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ festgestellt werden.

Grundsätzlich ist aber bei erhöhten IL-6-Serumkonzentrationen mit einer schlechteren Prognose zu rechnen [51]. Die größte Zunahme der IL-6-Konzentration wurde beispielsweise von Schlüter et al. während oder kurz vor dem Ausbruch einer klinischen Sepsis bei Nichtüberlebenden beobachtet [116]. Auch im Rahmen einer Sepsis zeigten die Interleukin-6 Spiegel eine prognostische Signifikanz hinsichtlich der Mortalität, Erkrankungsschwere sowie Entwicklung eines MODS [117].

Des Weiteren zeigt sich eine Korrelation der IL-6-Konzentrationen mit dem Ausmaß des Gebetraumas [14]. Bei sehr ausgeprägten Traumata bleiben die Werte dieses Mediators dabei auch bis zu 5 Tage nach Trauma signifikant erhöht. Somit kann

postuliert werden, dass IL-6 einen zuverlässigen Parameter bezüglich der Schwere eines traumatischen Insults darstellt.

Die vorliegende Studie zeigte außerdem, dass Patienten, die im postoperativen Verlauf multiple Organdysfunktionen ausbildeten, eine Abnahme der TNF- α -Konzentration 24 Stunden nach der Operation aufwiesen, während es bei Patienten mit einer oder keiner Organdysfunktion zu einer Zunahme der TNF- α -Konzentration kam. Heagy und Mitarbeiter [118] konnten in diesem Zusammenhang nachweisen, dass eine gestörte Freisetzung von TNF- α sowie IL-6 mit einem schlechteren Outcome bei intensivpflichtigen Patienten in Verbindung steht. Die gleichen Autoren fanden außerdem heraus, dass eine supprimierte TNF- α Freisetzung mit einer Toleranz der Monozyten gegenüber Endotoxinen verbunden ist [119].

Des Weiteren fanden sich in der vorliegenden Studie bei der Patientengruppe die im postoperativen Verlauf multiple Organdysfunktionen entwickelte bereits präoperativ signifikant erhöhte TNF- α -Werte. Friedland und Mitarbeiter [120] bestimmten in diesem Zusammenhang in einer Studie diverse Zytokine (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) bei 251 Intensivpatienten. Sie stellten dabei eine breite Varianz der Zytokinkonzentrationen fest, von denen keine mit einem schlechteren Outcome assoziiert war. Einzig TNF- α konnte in diesem Zusammenhang als Prädiktor für die Mortalität identifiziert werden. Auch in anderen Studien konnte trotz des Beginnes therapeutischer Interventionen eine Assoziation kontinuierlich erhöhter TNF- α -Konzentrationen mit einer schlechten Prognose festgestellt werden [121].

Ebenso zeigte sich im Rahmen einer Sepsis eine erhöhte Mortalität bei höheren Konzentrationen des Tumornekrosefaktor-alpha sowie der beiden TNF-Rezeptoren (TNF-R1 und R2) [122].

Der präoperative Mangel von funktionaler Darmschleimhaut bei der Patientengruppe die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beendigung der Operation multiple Organdysfunktionen präsentierte, in der Studie ersichtlich anhand der verminderten Mannitol Exkretion dieser Gruppe, könnte möglicherweise ebenfalls mit einer erhöhten TNF- α Freisetzung in Zusammenhang stehen. Diese könnte sich dann durch das chirurgische Trauma nochmals potenzieren.

Der Wert von TNF- α als prognostischer Marker im Rahmen einer Sepsis bzw. eines Traumas wird jedoch kontrovers diskutiert. So konnte in einigen klinischen Studien sowohl bei polytraumatisierten als auch bei septischen Patienten keine signifikante Erhöhung der systemischen TNF- α -Konzentrationen nachgewiesen werden [123, 124].

Hohe TNF- α -Konzentrationen waren in einer klinischen Studie im Rahmen einer intraabdominell verursachten Sepsis sogar mit einer verringerten Mortalitätsrate assoziiert [125].

Diese gegensätzlichen Ergebnisse stehen zwar im Widerspruch zur zentralen Rolle dieses Mediators in der Pathophysiologie der postoperativen inflammatorischen Reaktion, könnten aber durch die sehr kurze Halbwertszeit dieses Zytokins begründet sein, die den postoperativen Nachweis dieses primären Parameters beispielsweise im Gegensatz zu Interleukin-6 erschwert. Letzteres erreicht seine höchsten systemischen Konzentrationen später im postoperativen Verlauf als TNF- α und stellt somit im Rahmen einer Sepsis, eines SIRS oder MODS einen zuverlässiger zu bestimmenden Parameter dar [126]. Diese Aussage wird durch Studien untermauert die mittels sehr engmaschiger perioperativer Blutentnahmen einen sehr frühen und kurzen TNF- α -Anstieg nachweisen konnten [127].

In der vorliegenden Studie wurde zusätzlich bei beiden Patientengruppen eine 24 Stunden postoperativ erhöhte IL-10-Konzentration, als Reaktion auf das durch die Operation ausgelöste Trauma während CPB, registriert. Diese zeigte sich 48 Stunden nach Beendigung der Operation wieder rückläufig. Dieses Ergebnis deckt sich mit den in verschiedenen Untersuchungen erzielten Resultaten [128, 129]. In anderen Studien hingegen gelang es nicht, ansteigende Interleukin-10-Plasmakonzentrationen nach chirurgischen Interventionen nachzuweisen [130].

Wan und Mitarbeiter konnten dabei in Studien die Leber als eine der Hauptquellen der Interleukin-10 Freisetzung während CPB identifizieren [131]. Die IL-10-Konzentration nach CPB steigt dabei sehr früh an, noch vor der von IL-6 oder IL-8 [132]. In der unmittelbaren Antwort auf CPB ist Interleukin-10 in der Lage proinflammatorische Zytokine, die eine endotheliale und leukozytäre Aktivierung triggern, zu hemmen [132]. Dies geschieht zum einen durch direkte Inhibition proinflammatorischer Mediatoren, zum anderen aber auch durch die Verstärkung antiinflammatorischer Effekte wie die Freisetzung von IL-1-Rezeptorantagonist und löslichem TNF-Rezeptor [133]. Des Weiteren wurde gezeigt, dass IL-10 einer möglichen Endotoxämie-induzierten Freisetzung von TNF- α entgegenwirkt [134]. So konnte nachgewiesen werden, dass eine passive Immunisierung von Mäusen gegen IL-10 zu einer erhöhten Endotoxin-induzierten Mortalität führte, wohingegen die Applikation von rekombinantem IL-10 die Mortalität reduzierte [135].

Die vorliegende Studie konnte des Weiteren einen signifikanten Unterschied der IL-10-Konzentrationen 24 Stunden postoperativ im Vergleich der beiden Studiengruppen mit einer bzw. keiner Organdysfunktion sowie multiplen Organdysfunktionen im postoperativen Verlauf zeigen, wobei bei der zweiten Gruppe ein stärkerer Anstieg der IL-10-Konzentration 24 Stunden postoperativ zu verzeichnen war. Dies könnte die Hypothese, dass Interleukin-10 während der verzögerten Phase der Immunantwort einen potentiellen Promotor der Immunodefizienz darstellt, untermauern. Eine über längere Zeit persistierende IL-10 Freisetzung kann in diesem Kontext eine höhere Inzidenz septischer Komplikationen induzieren sowie die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen negativ beeinflussen [115, 123, 136]. So berichteten Van Dissel und Mitarbeiter [137] über ein höheres Mortalitätsrisiko bei Patienten mit erhöhten IL-10-Werten im Rahmen von Infektionen. Bei septischen Mäusen wiederum konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass eine Reduktion der IL-10 Konzentration zu einem verbesserten Überleben führte [138]. In diesem Kontext konnten bei septischen Patienten signifikant erhöhte IL-10 Werte nachgewiesen werden, die mit der Erkrankungsschwere korrelierten. So wurden bei Patienten im septischen Schock verglichen mit septischen Patienten ohne augenscheinliche Schocksymptomatik deutlich höhere Konzentrationen dieses Parameters festgestellt [139].

Zusätzlich wurde beispielsweise im Rahmen eines Polytraumas eine prognostische Bedeutung für Interleukin-10 nachgewiesen [140]. Dabei konnten neben einer direkten Korrelation mit der Verletzungsschwere auch bereits im frühen posttraumatischen Verlauf erhöhte IL-10-Werte bei Patienten mit schlechter Prognose gegenüber einer normalen IL-10-Konzentration bei Patienten mit unauffälligem klinischen posttraumatischen Verlauf gezeigt werden [140]. Weiterhin fanden sich im Rahmen eines ARDS bei den Patienten, die im klinischen Verlauf verstarben, die höchsten systemischen IL-10-Konzentrationen [141].

Weitere Korrelationen der IL-10-Konzentration konnten mit der Dauer der Klemmzeit und dem Basendefizit festgestellt werden, während eine umgekehrte Korrelation mit dem arteriellen Blutdruck und der venösen Sauerstoffsättigung gezeigt werden konnte [133, 142].

Es kann somit postuliert werden, dass eine Assoziation postoperativ ansteigender Interleukin-10-Konzentrationen mit einer Immunsuppression bzw. konsekutiven Immundefizienz besteht. Diese Suppression des Immunsystems wiederum kann dann

schließlich zur Entwicklung von postoperativen Komplikationen wie beispielsweise Organdysfunktionen führen.

Andererseits ist aber ebenso eine postoperativ inadäquate antiinflammatorische Immunantwort ein möglicher negativer Einflussfaktor hinsichtlich des klinischen Verlaufes von Patienten. So zeigte sich, dass niedrige IL-10-Werte im Rahmen eines „acute lung injury“, einer akut auftretenden Beeinträchtigung der Lungenfunktion, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Progression dieses Krankheitsbildes zum ARDS assoziiert waren [143].

Dabei ist vor allem die übermäßige Freisetzung des proinflammatorischen Zytokins IL-6, verglichen mit dem antiinflammatorischen Zytokin IL-10, von großer Bedeutung für die Entwicklung postoperativer Organdysfunktionen. Dieses Resultat wird durch zahlreiche weitere Studien untermauert [97, 144]. So zeigte sich beispielsweise auch im Rahmen von Traumata eine Korrelation des Quotienten aus IL-6 und IL-10 mit der Verletzungsschwere sowie dem Ausmaß der posttraumatischen Entzündungsreaktion [145]. Misoph und Babin-Ebell [146] untersuchten des Weiteren in diesem Kontext den perioperativen Verlauf von IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 und IL-10 bei Patienten bei denen eine CABG Operation durchgeführt wurde. Sie kamen zu dem Schluss, dass IL-6 und IL-10 am aussagekräftigsten bezüglich Informationen über die Immunantwort nach CPB waren. Diese Marker zeigen den geringsten Grad interindividueller Variabilität und erlauben deshalb Rückschlüsse auf das Outcome der Patienten.

Goldie und Mitarbeiter [147] konnten im Rahmen einer Studie an 146 septischen Patienten außerdem zeigen, dass nicht die Absolutwerte der proinflammatorischen Zytokine mit einer höheren Mortalitätsrate verbunden waren, sondern vielmehr die erhöhte Konzentration der Antagonisten (IL-1 und TNF- α -Rezeptor-Antagonisten).

Insgesamt konnte in zahlreichen Studien festgestellt werden, dass während CPB eine transiente Immunsuppression mit nachfolgender inflammatorischer Antwort stattfindet [148]. Jedoch sind die Limitation dieser Entzündungsreaktion sowie das Gleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Mechanismen dabei entscheidend für das postoperative Outcome der Patienten. Um die Zytokinfreisetzung deshalb während CPB zu beeinflussen und das Auftreten postoperativer Komplikationen zu verringern, wurden bereits einige Antizytokin-Strategien entwickelt. Millar und Mitarbeiter [149] fanden beispielsweise heraus, dass die Elimination von TNF- α und IL-6 durch Hämofiltration günstige Effekte bei Kindern haben, die sich einem CPB unterziehen. Bei Erwachsenen hingegen scheint die Hämofiltration weitaus weniger effektiv bezüglich der Eliminierung

proinflammatorischer Zytokine und der Verbesserung des postoperativen Outcome zu sein [150].

Leukozyten spielen eine Schlüsselrolle in der systemischen Entzündungsreaktion nach kardiopulmonalem Bypass. Aus diesem Grund ist die Leukozytendepletierung durch Filtration eine naheliegende Intervention zur Unterdrückung der inflammatorischen Antwort und des mit einer Leukozytenaktivierung in Zusammenhang stehenden „post perfusion syndrome“. So konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass durch die Leukozytendepletierung eine Verminderung des kardialen und pulmonalen Reperfusionsschadens erzielt wird und eine Verminderung der inflammatorischen Antwort nach herzchirurgischen Eingriffen stattfindet [151].

Steinberg et al. [152] wiederum stellten fest, dass bei herzchirurgischen Eingriffen die Beschichtung der Bypassschläuche mit Heparin die Aktivierung des Komplementsystems und demzufolge die Freisetzung von IL-6 und IL-8 reduzieren kann. Neuere Studien hingegen konnten keinen Benefit bezüglich einer Heparin-Beschichtung des CPB nachweisen [153].

Auch die in der durchgeführten Studie vor CPB verabreichten Steroide (Methylprednisolon) sowie Aprotinin sind eine einfache, sichere und effektive Intervention um die Zytokinantwort bei Herzoperationen zu beeinflussen. Sie inhibieren nicht nur die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-8 sondern verstärken auch die Produktion antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10 [93, 154]. In mehreren umfangreichen plazebo-kontrollierten Studien konnte des Weiteren ein deutlicher Benefit sowie eine effektive Reduktion des Blutungsrisikos bei herzchirurgischen Bypass-Operationen durch den Einsatz von Aprotinin gezeigt werden [155]. Blauhut et al. berichtet beispielsweise bei Patienten die Aprotinin erhalten haben gegenüber Patienten die nicht mit Aprotinin behandelt wurden über eine postoperative Verminderung der Blutverlustmenge von über 50% sowie eine Verringerung des Bedarfs an Fremdblut um fast 80% [156]. Jedoch weist eine im Jahr 2006 im New England Journal of Medicine veröffentlichte Beobachtungsstudie von Mangano et al. auf einen Zusammenhang zwischen kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen sowie schweren Nierenfunktionsstörungen und dem Einsatz von Aprotinin hin [157].

6.3 Methodenkritik

Es gibt eine Vielzahl verschiedener Faktoren, die die Zytokinantwort von Zellen modulieren können. Dies beinhaltet unter anderem Stimuli, welche Lymphozyten und Monozyten selektiv aktivieren und die die Produktion der gemessenen Interleukine auf unterschiedlichen Signaltransduktionswegen induzieren. Zum einen sind das spenderspezifische Einflussgrößen, wie vorausgegangene Stressreaktionen, die zu individuellen Abweichungen einer biologischen Zytokinantwort beitragen und experimentell nur sehr schwer zu kontrollieren sind. Zum anderen ist jedoch auch eine Beeinflussung der ZytokinKonzentrationen durch Eingriffe von außen wie beispielsweise Transfusionen denkbar. Da eventuell benötigte Blutprodukte im Rahmen der Studie von gesunden Blutspendern stammen, ist jedoch in der vorliegenden Studie gewährleistet, dass nicht Blut von Spendern mit erkennbaren Krankheiten verwendet wurde. Auch die Aufarbeitung der Blutproben der Patienten erfolgte unmittelbar nach der Probengewinnung und die weiteren Verarbeitungsschritte wurden immer bei 4°C durchgeführt um Verfälschungen der Ergebnisse zu reduzieren.

Des Weiteren ist eine Beeinflussung der Zytokinfreisetzung durch die Heparinisierung der Patienten während des kardiopulmonalen Bypasses möglich. Diese erfolgt um die durch den Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen der HLM induzierten Gerinnungskaskaden zu inhibieren. Außerdem wurde allen Patienten vor und zu Beginn der HLM das Antifibrinolytikum Aprotinin zur Verringerung des intra- und postoperativen Blutungsrisikos, nach einer standardisierten, körperrgewichtsadaptierten Dosis verabreicht. Sowohl Aprotinin als auch Heparin besitzen jedoch neben dieser gewünschten Wirkung während CPB auch antiinflammatorische Eigenschaften. So konnte nachgewiesen werden, dass diese beiden Substanzen die Freisetzung von Interleukin-6 und TNF- α modulieren [152, 158]. Da beide Gruppen diesbezüglich in der vorliegenden Studie allerdings ähnliche bzw. vergleichbare Dosierungen erhielten ist nicht von einer Beeinflussung hinsichtlich der Studienergebnisse auszugehen.

Weitere Interferenzen bezüglich der Zytokinantwort nach CPB könnten sich aus der Applikation von 1000 mg Methylprednisolon im Rahmen des Priming der HLM ergeben. Wie bereits zuvor angeführt wird dadurch nicht nur die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-8 inhibiert sondern auch die Produktion antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10 verstärkt [93, 158, 159]. Jedoch ist

auch hier von einer äquivalenten Beeinflussung der Zytokinfreisetzung beider Gruppen auszugehen.

Verständlicherweise ist die Gruppengröße klinischer Studien limitiert. Niedrige Fallzahlen erschweren jedoch die Möglichkeit konkrete Aussagen über die Richtigkeit der gemachten Beobachtungen und Ergebnisse zu machen. Mit Hilfe von statistischen Berechnungen kann somit in manchen Fällen lediglich eine Tendenz gezeigt werden, ohne dass eine statistische Signifikanz vorliegt. Weiterhin war die untersuchte Gruppe sehr inhomogen, da sowohl Klappen- als auch CABG Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Auch dies könnte die gemachten Beobachtungen beeinflussen.

Des Weiteren verlieren zuvor statistisch signifikante Unterschiede zum Teil ihre Aussagekraft, wenn man sie in Relation zu anderen Parametern oder Ausgangs- bzw. Vergleichswerten setzt. Somit sind nachfolgende kontrollierte Studien erforderlich um die Aussagen dieser Studie zu verifizieren.

7 Literatur

1. Gummert, J.F., et al., Cardiac Surgery in Germany during 2007: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. **56**(6): p. 328-36.
2. Hein, O.V., et al., Prolonged intensive care unit stay in cardiac surgery: risk factors and long-term-survival. *Ann Thorac Surg.*, 2006 **81**(3): p. 880-5.
3. Hein, O.V., Intensive care unit stay of more than 14 days after cardiac surgery is associated with non-cardiac organ failure. *J Int Med Res.*, 2006. **34**(6): p. 695-703.
4. Knaus, W.A., et al., *Prognosis in acute organ-system failure*. *Ann Surg*, 1985. **202**(6): p. 685-93.
5. Hein, O.V., et al., Three-year survival after four major post-cardiac operative complications. *Crit Care Med.*, 2006. **34**(11): p. 2729-37
6. Wang, H. and S. Ma, The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med*, 2008. **26**(6): p. 711-5.
7. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 1993. **270**(24): p. 2957-63.
8. Knaus, W.A., et al., The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*, 1991. **100**(6): p. 1619-36.
9. Vincent, J.L., et al., The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 1996. **22**(7): p. 707-10.
10. Lemeshow, S., et al., Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA*, 1993. **270**(20): p. 2478-86.
11. Ohri, S.K., Systemic inflammatory response and the splanchnic bed in cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 1996. **11**(3): p. 200-12.
12. Sun, Z., X. Wang, and R. Andersson, Role of intestinal permeability in monitoring mucosal barrier function. History, methodology, and significance of pathophysiology. *Dig Surg*, 1998. **15**(5): p. 386-97.
13. Chieveley-Williams, S. and C. Hamilton-Davies, *The role of the gut in major surgical postoperative morbidity*. *Int Anesthesiol Clin*, 1999. **37**(2): p. 81-110.
14. Franke, A., et al., Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. **28**(4): p. 569-75.
15. Day, J.R. and K.M. Taylor, The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg*, 2005. **3**(2): p. 129-40.
16. Chenoweth, D.E., et al., Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med*, 1981. **304**(9): p. 497-503.
17. Gemmell, C.H., et al., Platelet activation in whole blood by artificial surfaces: identification of platelet-derived microparticles and activated platelet binding to leukocytes as material-induced activation events. *J Lab Clin Med*, 1995. **125**(2): p. 276-87.
18. Lindal, S., et al., Myocardial and microvascular injury following coronary surgery and its attenuation by mode of reperfusion. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1995. **9**(2): p. 83-9.
19. Wan, S., et al., Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. **112**(3): p. 806-11.
20. Wan, S., J.L. LeClerc, and J.L. Vincent, Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1997. **63**(1): p. 269-76.
21. Marshall, J.C. and J.L. Meakins, *The gastrointestinal tract: the "motor" of MOF*. *121:197-201*. *Arch Surg*, 1986. **121**: p. 197-201.
22. Cremer, J., et al., *Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations*. *Ann Thorac Surg*, 1996. **61**(6): p. 1714-20.
23. Mythen, M.G. and A.R. Webb, Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med*, 1994. **20**(2): p. 99-104.
24. Mythen, M.G., et al., The role of endotoxin immunity, neutrophil degranulation and contact activation in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1993. **4**(6): p. 999-1005.
25. Bennett-Guerrero, E., et al., Decreased endotoxin immunity is associated with greater mortality and/or prolonged hospitalization after surgery. *Anesthesiology*, 2001. **94**(6): p. 992-8.
26. Hamilton-Davies, C., et al., Relationship between preoperative endotoxin immune status, gut perfusion, and outcome from cardiac valve replacement surgery. *Chest*, 1997. **112**(5): p. 1189-96.
27. Davies, S.J. and R.J. Wilson, *Preoperative optimization of the high-risk surgical patient*. *Br J Anaesth*, 2004. **93**(1): p. 121-8.
28. Maejima, K., E. Deitch, and R. Berg, Promotion by burn stress of the translocation of bacteria from the gastrointestinal tracts of mice. *Arch Surg*, 1984. **119**(2): p. 166-72.
29. Lemaire, L.C., et al., Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenon still unproven. *Br J Surg*, 1997. **84**(10): p. 1340-50.

30. LeVoyer, T., et al., *Alterations in intestinal permeability after thermal injury*. Arch Surg, 1992. **127**(1): p. 26-9; discussion 29-30.
31. Pape, H.C., et al., *Increased gut permeability after multiple trauma*. Br J Surg, 1994. **81**(6): p. 850-2.
32. Dawson, D.J., et al., *Changes in jejunal permeability and passive permeation of sugars in intestinal biopsies in coeliac disease and Crohn's disease*. Clin Sci (Lond), 1988. **74**(4): p. 427-31.
33. Ammori, B.J., et al., *Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure, and mortality*. J Gastrointest Surg, 1999. **3**(3): p. 252-62.
34. Doig, C.J., et al., *Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(2): p. 444-51.
35. Kanwar, S., et al., *Lack of correlation between failure of gut barrier function and septic complications after major upper gastrointestinal surgery*. Ann Surg, 2000. **231**(1): p. 88-95.
36. Roumen, R.M., et al., *Intestinal permeability after severe trauma and hemorrhagic shock is increased without relation to septic complications*. Arch Surg, 1993. **128**(4): p. 453-7.
37. Carswell, E.A., et al., *An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1975. **72**(9): p. 3666-70.
38. Baud, V. and M. Karin, *Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives*. Trends Cell Biol, 2001. **11**(9): p. 372-7.
39. Ibelgaufits, H., Horst Ibelgaufits' C O P E Cytokines & Cells Online Pathfinder Encyclopaedia "TNF-alpha", 2008.
40. Ramshaw, I.A., et al., *Cytokines and immunity to viral infections*. Immunol Rev, 1997. **159**: p. 119-35.
41. Michie, H.R., et al., *Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic responses in human beings*. Surgery, 1988. **104**(2): p. 280-6.
42. Cavillon, J.M., et al., *Cytokine cascade in sepsis*. Scand J Infect Dis, 2003. **35**(9): p. 535-44.
43. Sharma, R. and S.D. Anker, *Cytokines, apoptosis and cachexia: the potential for TNF antagonism*. Int J Cardiol, 2002. **85**(1): p. 161-71.
44. Michie, H.R., et al., *Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration*. N Engl J Med, 1988. **318**(23): p. 1481-6.
45. Redl, H., et al., *Interleukin-8 release in baboon septicemia is partially dependent on tumor necrosis factor*. J Infect Dis, 1993. **167**(6): p. 1464-6.
46. Pinsky, M.R., et al., *Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality*. Chest, 1993. **103**(2): p. 565-75.
47. Beutler, B., I.W. Milsark, and A.C. Cerami, *Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin*. Science, 1985, 229(4716):869-871. Classical article. J Immunol, 2008. **181**(1): p. 7-9.
48. Ibelgaufits, H., Horst Ibelgaufits' C O P E Cytokines & Cells Online Pathfinder Encyclopaedia "IL6". 2008.
49. Papanicolaou, D.A., et al., *The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease*. Ann Intern Med, 1998. **128**(2): p. 127-37.
50. Banks, R.E., et al., *The acute phase protein response in patients receiving subcutaneous IL-6*. Clin Exp Immunol, 1995. **102**(1): p. 217-23.
51. Miyaoka, K., et al., *Clinical evaluation of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels after surgery-induced inflammation*. J Surg Res, 2005. **125**(2): p. 144-50.
52. Cruickshank, A.M., et al., *Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity*. Clin Sci (Lond), 1990. **79**(2): p. 161-5.
53. Deng, M.C., et al., *Proinflammatory cytokines and cardiac pump function*. Z Kardiol, 1997. **86**(10): p. 788-802.
54. Fiorentino, D.F., M.W. Bond, and T.R. Mosmann, *Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones*. J Exp Med, 1989. **170**(6): p. 2081-95.
55. Moore, K.W., et al., *Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor*. Annu Rev Immunol, 2001. **19**: p. 683-765.
56. Fiorentino, D.F., et al., *IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells*. J Immunol, 1991. **146**(10): p. 3444-51.
57. Koppelman, B., et al., *Interleukin-10 down-regulates MHC class II alphabeta peptide complexes at the plasma membrane of monocytes by affecting arrival and recycling*. Immunity, 1997. **7**(6): p. 861-71.
58. Nikolaus, S., et al., *Increased secretion of pro-inflammatory cytokines by circulating polymorphonuclear neutrophils and regulation by interleukin 10 during intestinal inflammation*. Gut, 1998. **42**(4): p. 470-6.
59. Jenkins, J.K., M. Malyak, and W.P. Arend, *The effects of interleukin-10 on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta production in human monocytes and neutrophils*. Lymphokine Cytokine Res, 1994. **13**(1): p. 47-54.
60. Dickensheets, H.L., et al., *Interleukin-10 upregulates tumor necrosis factor receptor type-II (p75) gene expression in endotoxin-stimulated human monocytes*. Blood, 1997. **90**(10): p. 4162-71.
61. Roncarolo, M.G., M. Battaglia, and S. Gregori, *The role of interleukin 10 in the control of autoimmunity*. J Autoimmun, 2003. **20**(4): p. 269-72.
62. Polk, H.C., Jr. and C.L. Shields, *Remote organ failure: a valid sign of occult intra-abdominal infection*. Surgery, 1977. **81**(3): p. 310-3.
63. Swank, G.M. and E.A. Deitch, *Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes*. World J Surg, 1996. **20**(4): p. 411-7.

64. Walsh, C.R., *Multiple organ dysfunction syndrome after multiple trauma*. Orthop Nurs, 2005. **24**(5): p. 324-33; quiz 334-5.
65. McKay, C.J. and A. Buter, *Natural history of organ failure in acute pancreatitis*. Pancreatology, 2003. **3**(2): p. 111-4.
66. Menasche, P., et al., A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994. **107**(1): p. 293-9.
67. Whitworth, P.W., et al., Hypoperfusion of the intestinal microcirculation without decreased cardiac output during live Escherichia coli sepsis in rats. Circ Shock, 1989. **27**(2): p. 111-22.
68. Vollmar, B., C. Eipel, and M.D. Menger, *Organdysfunktion und gestörte Mikrozirkulation des septischen Patienten*. Viszeralchirurgie 2006 2006. **41**: p. 11-17.
69. Wan, S. and A.P. Yim, *Multi-organ protection during open heart surgery*. Chin Med J (Engl), 2001. **114**(1): p. 3-8.
70. Lehr, H.A., F. Bittinger, and C.J. Kirkpatrick, *Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy?* J Pathol, 2000. **190**(3): p. 373-86.
71. Eichhorn, M.E., et al., Platelet kinetics in the pulmonary microcirculation in vivo assessed by intravital microscopy. J Vasc Res, 2002. **39**(4): p. 330-9.
72. Zahler, S., et al., Acute cardiac inflammatory responses to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. Cardiovasc Res, 1999. **41**(3): p. 722-30.
73. Fink, M.P., *Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis*. Crit Care Clin, 2001. **17**(1): p. 219-37.
74. Rensing, H., et al., Differential expression pattern of heme oxygenase-1/heat shock protein 32 and nitric oxide synthase-II and their impact on liver injury in a rat model of hemorrhage and resuscitation. Crit Care Med, 1999. **27**(12): p. 2766-75.
75. Bounous, G., *Acute necrosis of the intestinal mucosa*. Gastroenterology, 1982. **82**(6): p. 1457-67.
76. Andersen, L.W., et al., *Presence of circulating endotoxins during cardiac operations*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1987. **93**(1): p. 115-9.
77. Riddington, D.W., et al., Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Jama, 1996. **275**(13): p. 1007-12.
78. Molvig, J., et al., Endotoxin-stimulated human monocyte secretion of interleukin 1, tumour necrosis factor alpha, and prostaglandin E2 shows stable interindividual differences. Scand J Immunol, 1988. **27**(6): p. 705-16.
79. Ghosh, S., et al., *Endotoxin-induced organ injury*. Crit Care Med, 1993. **21**(2 Suppl): p. S19-24.
80. Prondzinsky, R., et al., Systemische Entzündungsreaktion extrakorporaler Therapieverfahren (II): der kardiopulmonale Bypass. Wien Klin Wochenschr, 1997. **109**: p. 346-353
81. Hennein, H.A., et al., Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994. **108**(4): p. 626-35.
82. Conti, V.R., *Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass*. Chest, 2001. **119**(1): p. 2-4.
83. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med, 1992. **20**(6): p. 864-74.
84. Marecaux, G., et al., Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 levels in patients with septic shock. Intensive Care Med, 1996. **22**(5): p. 404-8.
85. Marik, P.E., Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. Chest, 1993. **104**(1): p. 225-9.
86. Pilz, G., et al., Evaluation of definitions and parameters for sepsis assessment in patients after cardiac surgery. Infection, 1994. **22**(1): p. 8-17.
87. Holzheimer, R.G., et al., Immunological surrogate parameters in a prognostic model for multi-organ failure and death. Eur J Med Res, 2000. **5**(7): p. 283-94.
88. Hildebrand, F.F., M.; Mommsen, P.; Gaulke, R.; Gösling, T.; Hüfner, T.; Krettek, C., *Bedeutung des Immunmonitorings in der unfallchirurgischen Intensivmedizin*. Trauma und Berufskrankheit, 2007. **9**(3): p. 196-200(5).
89. Wyatt, J., et al., Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. Lancet, 1993. **341**(8858): p. 1437-9.
90. Meddings, J.B., J.L. Wallace, and L.R. Sutherland, *Sucrose Permeability: A Novel Means of Detecting Gastrointestinal Damage Noninvasively*. Am J Ther, 1995. **2**(11): p. 843-849.
91. Enns, R., et al., *Sucralose: a novel permeability marker for colonic disease*. Gastroenterology, 1997. **112**(4): p. A967.
92. Anderson, A.D., et al., *Evaluation of a triple sugar test of colonic permeability in humans*. Acta Physiol Scand, 2004. **182**(2): p. 171-7.
93. Liakopoulos, O.J., et al., Cardiopulmonary and systemic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac surgery. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(1): p. 110-8; discussion 118-9.
94. Nathavitharana, K.A., et al., Urinary mannitol: lactulose excretion ratios and jejunal mucosal structure. Arch Dis Child, 1988. **63**(9): p. 1054-9.
95. Bjarnason, I., A. MacPherson, and D. Hollander, *Intestinal permeability: an overview*. Gastroenterology, 1995. **108**(5): p. 1566-81.
96. Meddings, J.B. and I. Gibbons, Discrimination of site-specific alterations in gastrointestinal permeability in the rat. Gastroenterology, 1998. **114**(1): p. 83-92.

97. Taniguchi, T., et al., Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*, 1999. **27**: p. 1262-1264.
98. Hein, O.V., et al., Prolonged intensive care unit stay in cardiac surgery: risk factors and long-term-survival. *Ann Thorac Surg*, 2006. **81(3)**: p. 880-5.
99. Pascual, S., et al., *Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis*. *Hepatogastroenterology*, 2003. **50(53)**: p. 1482-6.
100. Haeney, M.R., et al., Evaluation of xylose absorption as measured in blood and urine: a one-hour blood xylose screening test in malabsorption. *Gastroenterology*, 1978. **75(3)**: p. 393-400.
101. Fleming, S.C., et al., Rapid and simultaneous determination of lactulose and mannitol in urine, by HPLC with pulsed amperometric detection, for use in studies of intestinal permeability. *Clin Chem*, 1990. **36(5)**: p. 797-9.
102. Hotchkiss, R.S. and I.E. Karl, *The pathophysiology and treatment of sepsis*. *N Engl J Med*, 2003. **348(2)**: p. 138-50.
103. Roth-Isigkeit, A., et al., Perioperative serum levels of tumour-necrosis-factor alpha (TNF-alpha), IL-1 beta, 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*, 1999. **118(2)**: p. 242-6.
104. Otamiri, T., R. Sjodahl, and C. Tagesson, *An experimental model for studying reversible intestinal ischemia*. *Acta Chir Scand*, 1987. **153(1)**: p. 51-6.
105. Martinez-Pellus, A.E., et al., Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med*, 1997. **23(12)**: p. 1251-7.
106. Bouter, H., et al., No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med*, 2002. **30(1)**: p. 38-43.
107. O'Dwyer, S.T., et al., A single dose of endotoxin increases intestinal permeability in healthy humans. *Arch Surg*, 1988. **123(12)**: p. 1459-64.
108. Parviainen, I., J. Takala, and S.M. Jakob, *Does fluid loading influence measurements of intestinal permeability?* *Crit Care*, 2005. **9(3)**: p. R234-7.
109. Smecuol, E., et al., Acute gastrointestinal permeability responses to different non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*, 2001. **49(5)**: p. 650-5.
110. Wicks, C., et al., Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet*, 1994. **344(8926)**: p. 837-40.
111. Welsh, F.K., et al., *Gut barrier function in malnourished patients*. *Gut*, 1998. **42(3)**: p. 396-401.
112. Braun, J.P., et al., Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004. **48(6)**: p. 697-703.
113. Oudemans-van Straaten, H.M., et al., Increased oxygen consumption after cardiac surgery is associated with the inflammatory response to endotoxemia. *Intensive Care Med*, 1996. **22(4)**: p. 294-300.
114. Lausevic, Z., et al., Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma. *Can J Surg*, 2008. **51(2)**: p. 97-102.
115. Seekamp, A., et al., Cytokines and adhesion molecules in elective and accidental trauma-related ischemia/reperfusion. *J Trauma*, 1998. **44(5)**: p. 874-82.
116. Schluter, B., et al., Interleukin 6--a potential mediator of lethal sepsis after major thermal trauma: evidence for increased IL-6 production by peripheral blood mononuclear cells. *J Trauma*, 1991. **31(12)**: p. 1663-70.
117. Damas, P., et al., Cytokine serum level during severe sepsis in human, IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg*, 1991. **215**: p. 356-362.
118. Heagy, W., et al., Lower levels of whole blood LPS-stimulated cytokine release are associated with poorer clinical outcomes in surgical ICU patients. *Surg Infect (Larchmt)*, 2003. **4(2)**: p. 171-80.
119. Heagy, W., et al., Impaired ex vivo lipopolysaccharide-stimulated whole blood tumor necrosis factor production may identify "septic" intensive care unit patients. *Shock*, 2000. **14(3)**: p. 271-6; discussion 276-7.
120. Friedland, J.S., et al., Plasma proinflammatory cytokine concentrations, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III scores and survival in patients in an intensive care unit. *Crit Care Med*, 1996. **24(11)**: p. 1775-81.
121. Roumen, R.M., et al., Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg*, 1993. **218(6)**: p. 769-76.
122. Van Zee, K.J., et al., Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992. **89(11)**: p. 4845-9.
123. Pape, H.C., et al., Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers. *J Trauma*, 2001. **50(6)**: p. 989-1000.
124. Goodman, R.B., et al., *Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury*. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003. **14(6)**: p. 523-35.
125. Riche, F.C., et al., Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis. *Crit Care Med*, 2000. **28(2)**: p. 433-7.
126. Bown, M.J., et al., Cytokines, their genetic polymorphisms, and outcome after abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004. **28(3)**: p. 274-80.

127. Deng, M.C., et al., Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG and relation to hemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1995. **9**(1): p. 22-9.
128. Wan, S., et al., Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. **111**(2): p. 469-77.
129. Seghaye, M., et al., Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. **111**(3): p. 545-53.
130. Hensler, T., et al., Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun*, 1997. **65**(6): p. 2283-91.
131. Wan, S., et al., Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid-pretreated patients. *Am Heart J*, 1997. **133**(3): p. 335-9.
132. Dehoux, M., et al., Early production of interleukin-10 during normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995. **110**(1): p. 286-7.
133. Harig, F., et al., Perioperative factors influencing interleukin-10 release under cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. **47**(6): p. 361-8.
134. Grutz, G., New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. *J Leukoc Biol*, 2005. **77**(1): p. 3-15.
135. Gerard, C., et al., Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med*, 1993. **177**(2): p. 547-50.
136. Lyons, A., et al., Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. *Ann Surg*, 1997. **226**(4): p. 450-8; discussion 458-60.
137. van Dissel, J.T., et al., Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet*, 1998. **351**(9107): p. 950-3.
138. Lyons, A., et al., Protective effects of early interleukin 10 antagonism on injury-induced immune dysfunction. *Arch Surg*, 1999. **134**(12): p. 1317-23; discussion 1324.
139. Marchant, A., et al., *Interleukin-10 production during septicemia*. *Lancet*, 1994. **343**(8899): p. 707-8.
140. Neidhardt, R., et al., Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. *J Trauma*, 1997. **42**(5): p. 863-70; discussion 870-1.
141. Parsons, P.E., et al., Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, 2005. **33**(1): p. 1-6; discussion 230-2.
142. Harig, F., et al., Modulating IL-6 and IL-10 levels by pharmacologic strategies and the impact of different extracorporeal circulation parameters during cardiac surgery. *Shock*, 2001. **16 Suppl 1**: p. 33-8.
143. Opal, S.M. and V.A. DePalo, *Anti-inflammatory cytokines*. *Chest*, 2000. **117**(4): p. 1162-72.
144. Loisa, P., et al., Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003. **47**(3): p. 319-25.
145. Taniguchi, T., et al., The ratio of interleukin-6 to interleukin-10 correlates with severity in patients with chest and abdominal trauma. *Am J Emerg Med*, 1999. **17**(6): p. 548-51.
146. Misoph, M. and J. Babin-Ebell, Interindividual variations in cytokine levels following cardiopulmonary bypass. *Heart Vessels*, 1997. **12**(3): p. 119-27.
147. Goldie, A.S., et al., Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. The Sepsis Intervention Group. *Jama*, 1995. **274**(2): p. 172-7.
148. Sablotzki, A., et al., Alterations of the cytokine network in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 1997. **12**(6): p. 393-403.
149. Millar, A.B., et al., Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1993. **56**(6): p. 1499-502.
150. Boga, M., et al., The effects of modified hemofiltration on inflammatory mediators and cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Perfusion*, 2000. **15**(2): p. 143-50.
151. Matheis, G., et al., *Leukocyte filtration in cardiac surgery: a review*. *Perfusion*, 2001. **16**(5): p. 361-70.
152. Steinberg, B.M., et al., Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1995. **60**(3): p. 525-9.
153. Defraigne, J.O., et al., Cytokine release and neutrophil activation are not prevented by heparin-coated circuits and aprotinin administration. *Ann Thorac Surg*, 2000. **69**(4): p. 1084-91.
154. Hill, G.E., et al., Aprotinin enhances the endogenous release of interleukin-10 after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 1998. **65**(1): p. 66-9.
155. Sedrakyan, A., T. Treasure, and J.A. Elefteriades, Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004. **128**(3): p. 442-8.
156. Blauhut, B., et al., Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991. **101**(6): p. 958-67.
157. Mangano, D.T., I.C. Tudor, and C. Dietzel, *The risk associated with aprotinin in cardiac surgery*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(4): p. 353-65.

158. Hill, G.E., et al., Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995. **110**(6): p. 1658-62.
159. Fillinger, M.P., et al., Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2002. **16**(2): p. 163-9.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Klarissa Langer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktion von Organdysfunktionen nach herzchirurgischem Eingriff anhand von TNF- α , IL-6, IL-10 sowie präoperativer Darmfunktion“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Publikationen

Braun JP, Buhner S, Kastrup M, Dietz E, Langer K, Dohmen PM, Lochs H, Spies C, Barrier function of the gut and multiple organ dysfunction after cardiac surgery, The Journal of international medical research 2007 Jan-Feb;35(1):72-83.

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Personen sehr herzlich bedanken, ohne deren Hilfe die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre:

Zu großem Dank verpflichtet bin ich Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow und Campus Mitte, für die Ermöglichung dieser Dissertation und der freundlichen und hilfsbereiten Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

PD Dr. med. J.-P. Braun danke ich für die Zurverfügungstellung eines hochinteressanten Themas und für die Bereitschaft zur Betreuung meiner Arbeit sowie die Unterstützung in allen Phasen der Doktorarbeit und für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Ebenso danke ich der anderen Doktorandin, Elen Dietz für ihr Mitwirken an der Studie.

Bei Frau Dr. Bühner und Frau Egerer möchte ich mich an dieser Stelle für die freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Bestimmung der Laborparameter bedanken.

Herzlich danke ich auch Herrn Prof. Wernecke, ehemaliger Leiter des Instituts für Biometrie und Frau Wegner, die mir mit Geduld die verschiedenen statistischen Methoden erklärte und die Ergebnisse überprüfte.

Des Weiteren bedanke ich mich bei dem ärztlich und pflegerisch tätigen Personal der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin sowie der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie, Campus Charité Mitte.

Auch möchte ich den Patienten danken, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Zudem möchte ich allen anderen nicht genannten Personen danken, die in der einen oder anderen Form zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mir ist bewusst, dass ich diese Dissertation ohne die liebevolle Unterstützung meiner Eltern nicht hätte durchführen können. Deshalb gebührt ihnen mein herzlichster Dank für ihr großes Verständnis und ihre Geduld.