

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Erhöhtes Interleukin 6 nach kardiochirurgischen Operationen ist  
prädiktiv für Infektion**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Corinna Sophia Spaethe  
aus Bremen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Spies  
2. Prof. Dr. med. U. Schirmer  
3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Dohmen

Datum der Promotion: 19.03.10

### Vorveröffentlichung:

Teile dieser Arbeit wurden 2006 vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses in der Zeitschrift „Anaesthesia & Analgesia“ veröffentlicht.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>6</b>
<b>2. EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1 Einfluss der chronischen Herzinsuffizienz und des operativen Traumas bei kardiochirurgischen Eingriffen auf immunologische Parameter .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2 Immunologische Auswirkung vom kardiochirurgischen Trauma und Entstehung von Infektionen .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3 Zielsetzung .....</b>	<b>13</b>
<b>3. PATIENTEN UND METHODIK .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1 Patienten.....</b>	<b>14</b>
3.1.1 Ausschlusskriterien .....	14
<b>3.2 Gruppeneinteilung .....</b>	<b>15</b>
3.2.1 Pneumonie.....	15
3.2.2 Sepsis.....	16
3.2.3 Wundinfektion.....	16
3.2.4 Katheterinfektion.....	17
<b>3.3 Studienprotokoll .....</b>	<b>18</b>
<b>3.4 Anästhesie und CPB-Management .....</b>	<b>19</b>
<b>3.5 Probengewinnung.....</b>	<b>20</b>
<b>3.6 Bestimmung der Mediatoren.....</b>	<b>21</b>
3.6.1 TNF- $\alpha$ .....	21
3.6.2 IL-6.....	22
3.6.3 IL-10.....	23
<b>3.7 Statistische Analyse .....</b>	<b>24</b>
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>25</b>
<b>4.1 Patientenkollektiv, Basischarakteristika und relevante Operationsdaten.....</b>	<b>25</b>
<b>4.2 Zytokine.....</b>	<b>28</b>
4.2.1 TNF- $\alpha$ und Interleukin-6.....	28
4.2.2 Interleukin-10 .....	30
<b>4.3 Infektionsrelevante Parameter.....</b>	<b>32</b>
<b>4.4 Infektionsprädiktion der Entzündungsparameter und Zytokine.....</b>	<b>35</b>

<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>37</b>
<b>5.1 Verlauf des Interleukin-6.....</b>	<b>37</b>
5.1.1 IL-6 und Herzinsuffizienz .....	37
5.1.2 IL-6 Antwort auf operatives Trauma .....	38
5.1.3 IL-6 und Infektion .....	40
<b>5.2 Verlauf von TNF-<math>\alpha</math>.....</b>	<b>42</b>
5.2.1 TNF- $\alpha$ und Herzinsuffizienz.....	42
5.2.2 TNF- $\alpha$ -Antwort auf operatives Trauma.....	43
5.2.3 TNF- $\alpha$ und Infektion.....	44
<b>5.3 Verlauf von Interleukin-10.....</b>	<b>45</b>
5.3.1 IL-10 und Herzinsuffizienz .....	45
5.3.2 IL-10 Antwort auf operatives Trauma .....	45
5.3.3 IL-10 und Infektion .....	46
<b>5.4 Verlauf des C-reaktiven Proteins.....</b>	<b>47</b>
5.4.1 CRP und Herzinsuffizienz.....	47
5.4.2 CRP-Antwort auf Operation.....	48
5.4.3 CRP und Infektion.....	48
<b>5.5 Verlauf der Leukozytenzahl.....</b>	<b>49</b>
5.5.1 Leukozytenzahl und Herzinsuffizienz.....	49
5.5.2 Entwicklung der Leukozytenzahl bei Operationen .....	50
5.5.3 Leukozytenzahl und Infektion.....	50
<b>5.6 Interpretation der infektionsprädiktiven Werte .....</b>	<b>51</b>
<b>5.7 Methodendiskussion.....</b>	<b>53</b>
<b>5.8 Schlussfolgerung.....</b>	<b>55</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>56</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>58</b>
<b>8. LEBENS LAUF .....</b>	<b>68</b>
<b>9. DANKSAGUNG .....</b>	<b>69</b>

## 1. Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AUC	Area Under the Curve
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome
CDC	Center for Disease Control
CI	Cardiac Index
CPB	Cardiac Pulmonal Bypass
CHI	Chronische Herz Insuffizienz
CRP	C-Reaktives Protein
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
EF	Ejection Fraction
EKG	ElektroKardioGramm
EKZ	ExtraKorporale Zirkulation
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FiO <sub>2</sub>	Inspiratory O <sub>2</sub> Fraction
HAES	Hydroxyäthylstärke
IL	Interleukin
IPS	Infection Probality Score
ITS	Interdisziplinäre Operative Intensivstation
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
LIF	Leukemia Inhibiting Factor
LDL	Low Density Lipidproteine
MHC-II	Major Histocompatibility Complex II
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MOF	Multiple Organ Failure
mRNA	messenger Ribonukleotidsäure
NaOH	Natriumhydrooxid
NO	Nitritoxid
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
OT	Operationstag
PBMC	Peripher Blood Mononuclear Cells
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
Quick	Prothrombinzeit
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome

SOP	Standard Operating Procedures
SVR	Systemic Vascular Resistance
(s)TNF- $\alpha$	(soluble) Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$
T1/2	Halbwertszeit
WHO	World Health Organization

## **2. Einleitung**

### **2.1 Einfluss der chronischen Herzinsuffizienz und des operativen Traumas bei kardiochirurgischen Eingriffen auf immunologische Parameter**

Sowohl die chronische Herzinsuffizienz als auch die besonderen Umstände bei kardiochirurgischen Operationen führen zu einer Alteration des Immunsystems.

Neben den bisher bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und Nikotin, die bisher mit der Präsenz atherosklerotischer Prozesse assoziiert wurden, wird nach neueren Erkenntnissen auch ein entzündlicher Prozess als Ursache und Progression der Atherosklerose angesehen (13). Obwohl dies ein fokales Geschehen ist, können Serummarker einer systemischen Entzündungsreaktion mit dem Auftreten und der Prognose der chronischen Herzkrankheit - sowohl der chronischen Herzinsuffizienz als auch der koronaren Herzkrankheit - in Verbindung gebracht werden. So ist seit einigen Jahren bekannt, dass die chronische Herzkrankheit mit erhöhten inflammatorischen Zytokinwerten einhergeht (1, 13, 14, 52, 57, 61, 67, 76, 94, 99, 116). Zytokine scheinen eine wichtige Rolle in der Entstehung und Progression dieser Erkrankung zu spielen. Pathogene Effekte können neben dem Prozess der Inflammation intravaskuläre Koagulation, oxidativer Stress, freie Radikal-Entstehung, endotheliale Verletzung und Apoptose endothelialer und myokardialer Zellen sein (67). CRP als Akute-Phase-Protein soll kausal an der Atherogenese beteiligt sein (13).

Nach einem operativen Trauma kommt es frühzeitig zu einer entzündlichen Reaktion des Organismus. Diese komplexe physiologische Akute-Phase-Antwort hat primär einen protektiven Charakter, doch kann sie inadäquat und überschießend systemisch auftreten und es kann zu posttraumatischen Infektionen und Komplikationen kommen (10, 19, 62, 109). Bone et. al (19) zeigten in ihrem Modell der systemischen Immunantwort auf Verletzung anschaulich, dass der anfänglich entwickelten systemischen inflammatorischen Antwort (SIRS) eine antiinflammatorische Gegenregulation, die „counter-regulatory anti-inflammatory response“ (CARS) folgt. Dieser Balanceakt kann zur Homöostase und somit zur Rekonvaleszenz oder zu einem überschießenden systemischen Feedback-Mechanismus führen, der sich primär hyperinflammatorisch und sekundär immunsuppressiv äußern kann (10, 19, 62). Diese Prozesse können mit einer erhöhten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$  und IL-6 und von antiinflammatorischen Zytokinen wie IL-10 einhergehen (10, 35, 48, 54, 59, 62, 66,

72, 82, 105, 107, 108, 109, 118) und sind mit einem häufigeren Auftreten posttraumatischer Infektionen und einer erhöhten Inzidenz von schwerem SIRS, „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS), akutem multiplen Organversagen (MOF), multiplem Organdysfunktionssyndrom (MODS), Schock, Sepsis und Tod assoziiert (10, 109). Die Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine im Rahmen der unmittelbar durch das Trauma hervorgerufenen generalisierten Hyperinflammation könnte demnach eine Sepsis hervorrufen (18), da sie als Folge einer überschießenden Entzündungsreaktion durch exzessive systemische Freisetzung von Zytokinen entstehen kann (11).

Bei kardiochirurgischen Patienten kann die Anwendung eines kardiopulmonalen Bypasses (CPB) zusätzlich zum operativen Trauma eine Akute-Phase-Reaktion verstärken (59). Die Interaktionen des Bluts mit der artifiziellen Oberfläche der Schläuche, die Pumpe, die Hypothermie und die Hämodilution führen zur Aktivierung des Komplement- und Koagulationssystems, der fibrinolytischen und der Kallikrein- Kaskade (96, 109). Wenn nach Beendigung des CPB das hypoperfundierte Gewebe reperfundiert wird, werden die dort lokal produzierten Mediatoren in die systemische Zirkulation gespült (6, 109). Leukozyten werden aktiviert und die Synthese verschiedener Interleukine steigt im Tiermodell vor allem in der Lunge, in der Leber und im Myokardium an (20). Das während der Reperfusion wieder besser perfundierte Intestinum kann zusätzlich Endotoxin freisetzen. Die daraus resultierende Endotoxämie stimuliert wiederum die Produktion von Zytokinen. Es konnten durch den CPB entstandene Schäden in der Lunge, im Gehirn, im Myokardium und in der Niere nachgewiesen werden (6). So kann sich ein SIRS entwickeln, das mit veränderten Zytokinspiegeln assoziiert ist (6, 20, 96, 97, 85, 115). Es wird eine erhöhte proinflammatorische IL-6- und TNF- $\alpha$ -Freisetzung während und nach Anwendung eines CPB beobachtet (109). Diese inflammatorische Immunantwort auf die kardiochirurgische Operation wird durch eine antiinflammatorische Zytokinantwort ausbalanciert (70). IL-10 wird als antiinflammatorisches Zytokin erhöht gemessen (114). Abhängig von diesem immunologischen Geschehen kann es bis zu einem mediatorinduzierten MOF kommen (96, 97, 85, 10).

## **2.2 Immunologische Auswirkung vom kardiochirurgischen Trauma und Entstehung von Infektionen**

Die kardiochirurgische Operation löst im Organismus eine immunologische Reaktion aus, die ein SIRS unterschiedlichen Ausmaßes, ein MODS und ein mediatorinduziertes MOF verursachen kann. Die systemische Endotoxinämie und vermehrte Freisetzung von Zytokinen sind mit einer erhöhten Inzidenz von Infektion, Sepsis und Mortalität assoziiert (96, 97, 109). Dabei prädisponiert prä- und perioperativ niedriges kardiales Auswurfvolumen zu einer postoperativen Infektion (97). So sind Patienten nach kardiochirurgischer Operation durch postoperative Infektionen gefährdet (59, 88, 96, 97, 109). Die Entwicklung einer Sepsis oder Komplikationen infektiösen Ursprungs sind etwa zur Hälfte an der postoperativen Letalität beteiligt (97).

Die oben erwähnte Dysregulation der Immunantwort nach einer kardiochirurgischen Operation scheint ein Grund für die hohe Infektionsinzidenz zu sein (96, 97). So können Zytokine unter pathologischen Bedingungen wie Trauma, Schock und Sepsis schädigende Mediatoren sein. Das Zytokin IL-6 ist der am häufigsten beschriebene Zytokinmediator posttraumatischer Komplikationen wie Sepsis und anderer Infektionen und es wurde eine Assoziation mit Morbidität und Letalität nach Trauma berichtet (10, 11, 48, 72, 81, 109). Außerdem korreliert IL-6 direkt mit dem Ausmaß der Gewebeschädigung (27, 41, 48, 62, 118). Es wird von Monozyten, T-Zellen und vielen anderen Zellen gebildet und gilt wegen seiner pleiotropen biologischen Aktivitäten als zentraler Mediator innerhalb der Zytokinkaskade. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Modulation der lokalen und systemischen Entzündungsreaktion und Immunabwehr (10, 11). IL-6 als vorwiegend proinflammatorisches Zytokin wirkt auch antiinflammatorisch. Es kann direkt die Expression von TNF- $\alpha$  inhibieren (10). Das proinflammatorische TNF- $\alpha$  scheint eine entscheidende Rolle in der CHI-Entwicklung zu haben (40, 94) und ist ein Zytokin, welches frühzeitig nach einem Trauma gemessen werden kann (18, 28, 62). Durch Injektion von TNF- $\alpha$  kann ein sepsisähnliches Krankheitsbild ausgelöst werden (35, 66, 109). Erhöhte Spiegel sind mit der Entwicklung von Infektionen, insbesondere der Sepsis, assoziiert (11, 35, 108). IL-10 ist ein wichtiger antiinflammatorischer Mediator der posttraumatischen Immunantwort (18, 54, 62, 114). Es wird vor allem von Monozyten und Th2-Zellen produziert und reguliert die Produktion und Funktion zahlreicher immunkompetenter Zellen (73, 77, 80). Es hemmt die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 und TNF- $\alpha$  und stimuliert die Produktion anderer antiinflammatorischer Mediatoren (11, 73, 80). Es

inhibiert direkt die Aktivierung und Expansion von Th1-Zellen sowie die Aktivierung von Makrophagen (73, 80). Die organschädigende Wirkung einzelner, während des SIRS verstärkter exprimierter Mediatoren wird kontrovers diskutiert (96). Wahrscheinlich sind die einzelnen Zytokinveränderungen zu gering und zu kurz anhaltend, um direkt Schäden zu verursachen. Denkbar ist aber, dass sie mit anderen Mediatoren synergistisch aktiv werden könnten (109). Zumindest konnten Studien mit selektiertem Patientengut eine immunologische Dysbalance beweisen, die mit dem Krankheitsverlauf kardiochirurgischer Patienten korrelierte (59, 96).

Bei 50% aller ITS-Patienten und bei 80% aller Patienten auf der operativen ITS kann ein SIRS nachgewiesen werden. 25% der ITS-Patienten entwickeln eine septische Hämodynamik, eine nachgewiesene Bakteriämie dagegen 10% (22). Es bekommen mehr als 20% der Patienten nach kardiochirurgischer Operation mit CPB ein SIRS (45). Organinsuffizienzen im Sinne eines MODS treten bei circa 10 % der kardiochirurgischen Patienten auf (96, 97). Nach Qureshi et al. (90) erleiden wiederum mehr als 40% der Patienten mit SIRS postoperativ ein MODS. Ein MODS wird heutzutage als der führende Grund verlängerter Liegezeit und Tod auf ITS angesehen. Eine französische Studie zeigt, dass zwischen 50 und 70% der auf ITS liegenden Patienten ein MODS entwickeln (21). Die Mortalität nach 28 Tagen beträgt bei Patienten mit einem SIRS 10%, bei MOF dagegen 40-60% (22).

Sablotzki et al. (97) gehen sogar davon aus, dass nahezu alle mit Hilfe eines CPB operierten Patienten ein SIRS unterschiedlichen Ausmaßes entwickeln, das aber oft auch ohne klinisches Korrelat bleiben kann. Etwa 20% der Fälle sollen an einem SIRS leiden, das in eine Sepsis übergeht (98). Es ist daher wichtig, die Diagnose „einfaches postoperatives SIRS“ von der eines „schweren SIRS“ (Erfüllung mindestens 3 der 4 SIRS-Kriterien, ein APACHE-Score >24 Punkten und Benötigung von intravenös verabreichten Vasopressoren zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Blutdrucks von  $\geq 65$  mmHg) und die damit einhergehenden Gefahr einer Sepsis oder Infektion zu unterscheiden. Dazu werden klinische und laborchemische Kriterien benötigt, die bereits zu einem frühen Zeitpunkt eine Identifikation der Risikopatienten ermöglichen. Bisher wurden die Patienten anhand klinischer Manifestationen wie Fieber, Tachykardie, Tachypnoe, Hypotonie und laborchemischer Indikatoren wie Leukozytenzahl und das Akute-Phase-Protein CRP identifiziert. Doch zeigen frühere Arbeiten, dass konventionelle Laborparameter wie CRP im kardiochirurgischen Setting nicht gut validiert sind, weil sie zwischen Patienten mit oder ohne infektiöse Komplikationen nicht unterscheiden können (7). Zytokine sind die Schlüsselmediatoren der Akute-Phase-Antwort, die eine uniforme Reaktion des Organismus auf alle Arten von Gewebeerletzung wie Trauma, Operationen und Infektionen ist (109). Die hepatische Akute-Phase-Protein-Synthese und die Akute-Phase-Reaktion stehen

am Anfang des Inflammationsprozesses (10, 35). Das vorwiegend proinflammatorische Interleukin-6 induziert neben TNF- $\alpha$  und dem Interleukin-1 die Synthese der Akute-Phase-Proteine wie CRP. Sie aktivieren Komplement, lösen periphere Leukozytose oder Leukopenie aus und sind an der Entstehung von Hypotonie, Fieber und Immunglobulinsekretion beteiligt (12, 18, 35, 62, 108, 109). Die Akute-Phase-Reaktion folgt der Zytokinfreisetzung innerhalb von 48 Stunden (35). Daher ist zu vermuten, dass anhand veränderter Zytokinspiegel früher als anhand konventioneller Marker eine Infektion aufgedeckt werden könnte.

Über die genauen intra- und postoperativen Zytokinveränderungen bei kardiochirurgischen Patienten, die postoperative Komplikationen entwickeln, ist dennoch wenig bekannt (109). Unserem Wissen nach liegen bisher keine Studien vor, die eine postoperative Infektionsentwicklung bis einschließlich zum 7. postoperativen Tag überwachten und immunologische Parameter zu deren frühen Prädiktion untersuchten.

## 2.3 Zielsetzung

Patienten mit niedriger linksventrikulärer Funktion sind nach kardiochirurgischem Eingriff durch postoperative infektiös bedingte Komplikationen gefährdet (59). Sie gehören einem Hochrisikokollektiv an (96, 97). Die chronische Herzinsuffizienz, das operative Trauma und vor allem die Umstände der kardiochirurgischen Operation mit CPB führen zu immunologischen Reaktionen ihres Organismus, die eine Entwicklung einer postoperativen infektiösen Komplikation fördern könnten.

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren daher:

1. den Einfluss der chronischen Herzinsuffizienz und der kardiochirurgischen Operation auf die pro- und antiinflammatorische Immunantwort, gemessen an IL-6, TNF- $\alpha$  und IL-10, und auf laborchemische Entzündungsparameter wie CRP und Leukozytenzahl zu klären und
2. die einzelnen Mediatoren bei Patienten mit postoperativer Infektion mit der Immunantwort der Patienten ohne postoperative Infektion vor, während und nach dem kardiochirurgischen Eingriff zu vergleichen und
3. ihren prädiktiven Wert im Hinblick auf die Entwicklung einer postoperativen Infektion zu untersuchen.

## **3. Patienten und Methodik**

### **3.1 Patienten**

Diese prospektive Studie wurde in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité, Universitätsmedizin Berlin, durchgeführt. Die Zustimmung der örtlichen Ethikkommission lag vor.

Es wurden 50 Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich aufgrund einer sekundären Herzinsuffizienz (LVEF <60%) in den Stadien der New York Heart Association II bis IV einer kardiochirurgischen Intervention (CABG) unterziehen mussten. Nach Aufnahme der Patienten wurde das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung eingeholt. Von den 50 Patienten mussten 4 Patienten wegen zurückgezogener Einverständniserklärung ausgeschlossen werden.

#### **3.1.1 Ausschlusskriterien**

Primäre Ausschlusskriterien waren:

- Alter: unter 18
- Fehlende Einverständniserklärung
- Unklare prä- bzw. postoperative Infektionslage
- Präoperative Infekte
- Dauermedikation mit Steroiden oder Zytostatika
- Schweres Asthma
- Noteingriffe
- Nachgewiesene schwere Leberinsuffizienz (Child B/C)
- Organtransplantation

## 3.2 Gruppeneinteilung

Die Studienteilnehmer wurden in 2 Gruppen eingeteilt:

1. Patienten, die postoperativ eine Infektion nach CDC-Kriterien entwickelten und
2. Patienten, die ohne diese Komplikation blieben.

Die Diagnose wurde nach den Kriterien des „Center for Disease Control“, Definitionen nosokomialer Infektionen, gestellt, die nachfolgend aufgeführt sind. 13 der 46 Patienten entwickelten demnach eine postoperative Infektion und konnten der Patientengruppe 1 zugeordnet werden.

### 3.2.1 Pneumonie

Die Diagnose erfolgte anhand der CDC-Kriterien. Folgende Kriterien mussten erfüllt sein:

1. Rasselgeräusche bei der Auskultation oder Dämpfung bei Perkussion während der Untersuchung des Thorax
2. **oder** Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt neues oder progressives Infiltrat, Verdichtung, Kavitation oder pleuralen Erguss
3. **und** eines der folgenden Zeichen:
  - neues Auftreten von eitrigem Sputum oder Veränderungen der Charakteristika des Sputums
  - Mikroorganismus aus Blutkultur isoliert
  - Krankheitserreger aus bronchoalveolärer Lavage, Bronchialabstrich, transtrachealem Aspirat oder Biopsieprobe isoliert.

### 3.2.2 Sepsis

Die Sepsis wurde nach den Kriterien der „Society of Critical Care Medicine Consensus Conference“ (4) diagnostiziert:

1. Körpertemperatur  $> 38^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Herzfrequenz  $> 90$  Schläge/min
3. Atemfrequenz  $> 20$  Atemzüge/min oder  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg oder mechanische Ventilation
4. Veränderung der Leukozytenzahl  $> 12000$  Zellen/ $\text{mm}^3$  oder  $< 4000$  Zellen/ $\text{mm}^3$  oder  $> 10\%$  unreife Neutrophile

aufgrund einer vermuteten oder nachgewiesenen Infektion.

### 3.2.3 Wundinfektion

Die Diagnose einer Operationsgebiet-Infektion wurde wiederum nach den CDC-Kriterien gestellt.

Oberflächliche Infektion des Operationsschnittes:

1. Infektion der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, die nur Haut oder subkutanes Gewebe mit einbezieht **und**
2. eines der folgenden Anzeichen tritt auf:
  - eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision
  - kultureller Nachweis eines Mikroorganismus aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebekultur von der oberflächlichen Inzision
  - eines der folgenden Anzeichen: Schmerz oder Empfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung **und** Chirurg öffnet die oberflächliche Inzision bewusst, es sei denn, es liegt eine negative Kultur vor
  - Diagnose des Chirurgen.

Tiefe Infektion des Operationsschnittes:

1. Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation **und**
2. Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen **und**
3. erfasst Faszien- und Muskelgewebe **und**
4. eines der folgenden Anzeichen tritt auf:
  - eitrige Sekretion aus dem tiefen Einschnitt, aber nicht aus dem Organ bzw. Raum
  - spontan oder vom Chirurgen bewusst geöffnet, wenn der Patient mindestens eines der nachfolgenden Symptome hat: Fieber ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), lokalisierter Schmerz oder Empfindlichkeit
  - kultureller Nachweis eines Mikroorganismus aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebekultur von der tiefen Inzision
  - Abszess oder sonstige Zeichen der Infektion bei der klinischen Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen oder radiologischen Untersuchung
  - Diagnose des Chirurgen.

### 3.2.4 Katheterinfektion

Die Diagnose einer Katheterinfektion wurde nach den CDC-Kriterien gestellt.

1. klinische Zeichen einer Infektion **und/oder**
2. positive Blutkultur innerhalb von 48 Stunden nach Ziehung des Zentralen Venenkatheters **und**
3. ein von der Katheterspitze entnommener kultureller Nachweis eines Mikroorganismus (mit mindestens 1000 kolonieformenden Einheiten).

### 3.3 Studienprotokoll

Präoperativ wurden Basischarakteristika der Patienten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht sowie vorbestehende Erkrankungen erhoben.

Es erfolgten Blutentnahmen nach folgendem Schema:

1. Aufnahme: am Abend vor dem Operationstag
2. OT 1: vor Narkoseeinleitung
3. OT 2: bei Aufnahme auf ITS
4. POST 1: am 1. Postoperativen Tag
5. POST 3: am 3. Postoperativen Tag
6. POST 7: am 7. Postoperativen Tag

Die Entnahmen wurden außer am Aufnahmetag morgens zwischen 7-9 Uhr vorgenommen.

An den protokollierten Tagen wurden zusätzlich das hämodynamische wie auch das pulmonale Profil, die Routinelaborparameter, die Immunparameter und die Vitalparameter dokumentiert (siehe Tabelle 3.3). Während des Aufenthalts auf der Intensivstation wurde außerdem der „Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score II“ (APACHE II) erhoben.

Täglich wurde der Zustand des Patienten in Hinsicht auf die Entwicklung einer der oben genannten Infektionen beurteilt. Bei Aufnahme auf die Intensivstation wurde das mikrobiologische Screening anhand klinischer Infektionszeichen und gegebenenfalls entnommener Nasen-, Hals- und Wundabstriche sowie angelegter Kulturen von Trachealsekret und bronchoalveolärer Lavagen durchgeführt. Eine antimikrobiologische Therapie wurde der spezifischen Empfindlichkeit der jeweiligen Mikroorganismen angepasst.

Tabelle 3.3: Tagesstudienprotokoll

	<i>Aufnahme</i>	<i>OT1</i>	<i>OT2</i>	<i>POST 1</i>	<i>POST 3</i>	<i>POST 7</i>
Immunparameter (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10)	x	x	x	x	x	x
Routinelaborparameter (u.a. Leukozyten, CRP)	x	x	x	x	x	x
Vitalparameter	x	x	x	x	x	x
Pulmonale Dysfunktion		x	x	x	x	x
Metabolische Azidose		x	x	x	x	x
Oligurie			x	x	x	x
Thrombozytopenie	x	x	x	x	x	x
Hypotension		x	x	x	x	x
Glasgow-Coma-Scale	x	x	x	x	x	x
SIRS-Kriterien	x	x	x	x	x	x
APACHE II			x	x	x	x

**Vitalparameter:** Herzfrequenz, Blutdruck, Temperatur, **Pulmonale Dysfunktion:**  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 < 250\text{mmHg}$  oder  $< 200\text{mmHg}$  mit Pneumonie, **Metabolische Azidose:**  $\text{pH} \leq 7.30$  oder  $\text{BE} \geq 5.0\text{mmol/l}$  oder  $\leq -5.0\text{mmol/l}$  oder Laktat  $\geq 2.0\text{mmol/l}$ , **Oligurie:** Ausscheidung  $< 0.5\text{ml/kg/h}$  (mind. 2 Std.), **Thrombozytopenie:** Thrombozytenzahl ohne weitere Ursache zwischen 20.000 und 100.000/ $\mu\text{l}$ , **Hypotension:** systolischer Blutdruck über 90mmHg (mind. 2 Std) nur unter Vasopressorengabe, **Glasgow-Coma-Scale:** Augen offen: 1-4 Punkte, motorische Reaktion: 1-6 Punkte, verbale Reaktion: 1-5 Punkte (Bestwert:3), **SIRS:** mind. 2 der 4 Kriterien: 1. Temperatur  $\geq 38^\circ\text{C}$  oder ungeklärt  $\leq 36^\circ\text{C}$ , 2. Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$ , 3. Atemfrequenz  $> 20/\text{min}$  oder  $\text{paCO}_2 < 32\text{mmHg}$  oder Beatmung, 4. Leukozytenzahl  $> 12.000/\text{mm}^3$  oder  $< 4.000/\text{mm}^3$  oder  $> 10\%$  unreife Leukozyten., **APACHE II** : Acute Physiology an Chronic Health Evaluation Score (2. Version) bei Zugang auf IST, x=an dem Tag erhoben.

### 3.4 Anästhesie und CPB-Management

Am Morgen des OP-Tages bekamen alle Patienten als Prämedikation Midazolam (0,1 mg/kg Körpergewicht). Die Narkose wurde intravenös mit Etomidate (0,2mg/kg), Fentanyl (5 $\mu\text{g/kg}$ ) und Pancuronium (0,1mg/kg) eingeleitet. Die Narkose wurde anhand einer kontinuierlichen intravenösen Infusion mit Fentanyl (5-10 $\mu\text{g/kg/h}$ ), gegebenenfalls repetitiv mit 0,07 mg/kg Midazolam als Bolus und vor Anschluss an die extrakorporale Zirkulation mit 0,05 mg/kg Pancuronium fortgeführt.

Es erfolgte bei allen Patienten eine endotracheale Intubation, die Anlage einer naso- oder orogastralen Sonde, einer arteriellen Druckmesskanüle, eines vierlumigen zentralen Venenkatheters (Arrow, Reading, PA) und eines Blasenkatheters. Die Narkose wurde mit Isofluran (0,6-1,0 Vol % endtidal) erhalten. Bei Schwierigkeiten beim Weaning vom CPB wurde eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt.

Die Patienten wurden mit einem Luft-Sauerstoffgemisch ( $\text{FiO}_2$  0.5) beatmet, um einen endtidalen  $\text{pCO}_2$  von 35–45 mmHg zu erhalten und mit dem Standard Monitoring, bestehend aus

- 5-Kanal EKG
- Pulsoxymetrie
- Invasiver arterieller Blutdruckmessung (A. radialis)
- Zentralvenöser Druckmessung (V. jugularis int.)
- Temperaturmessung (intravesikal)
- Messung des Inspirationssauerstoffgehalts, der endtidalen Isoflurankonzentration, des endtidalen  $\text{pCO}_2$  und des Tidalvolumens

überwacht (Solar 8000; Marquette Hellige, Freiburg, Deutschland).

Nach der Sternotomie bekamen alle Patienten Aprotinin in einer Dosis von  $1.5 \times 10^6$  IU (Trasylol®, Bayer, Leverkusen, Germany). Als Antikoagulation wurden vor Anschluss an den CPB 350 IU/kg und während der EKZ 50 IU/kg Heparin (Liquemin® Hoffmann-La-Roche, Grenzach-Wyhlen, Schweiz) mit dem Ziel verabreicht, eine „active clotting time“ ACT von 480s aufrechtzuerhalten. Der kardiopulmonare Bypass wurde unter normothermischen Konditionen (Bluttemperatur  $> 35^\circ\text{C}$ ) durchgeführt. Unter CPB wurde eine CI von  $3.0 \text{ l/min/m}^2$  angestrebt. Die Kardioplegie erfolgte als Blutkardioplegie nach Calfiore. Die Prednisolondosis für alle Patienten betrug 1000mg. Alle Patienten erhielten als Antibiotikaphylaxe jeweils 1.5 Gramm Cefotaxim 30 Minuten vor Schnitt, unmittelbar nach dem CPB und nach Aufnahme auf die ITS. Das Transfusionsmanagement wurde anhand der SOPs der Klinik durchgeführt.

### **3.5 Probengewinnung**

Zu den im Studienprotokoll beschriebenen Zeitpunkten wurden jeweils 9 ml arterielles oder venöses Blut in ein Plasmaröhrchen mit Kalium-EDTA-Zusatz (Monovette, Fa. Sarstedt, Nümbrecht) für die Bestimmung der Interleukine  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-6 und IL-10 entnommen. Die Proben wurden unmittelbar nach der Entnahme bei 3000 Umdrehungen/min über 10 Minuten bei  $+4^\circ\text{C}$  (Minifuge, Typ K23D, Engelsdorf) zentrifugiert und der Überstand abpipettiert. Je  $300\mu\text{l}$  Serumüberstand wurde in Eppendorfröhrchen (Fa. Eppendorf, Hamburg) separiert, mit einem eindeutigen Code gekennzeichnet, in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bis zur Probenbestimmung bei  $-80^\circ\text{C}$  gelagert.

### **3.6 Bestimmung der Mediatoren**

Die Bestimmung der Mediatoren, sowohl der Standard- als auch der Probenansätze, erfolgte im Doppelansatz. Die Werte wurden gemittelt.

Zur quantitativen Bestimmung von TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-10 wurde ein „Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay“ (ELISA) in „Sandwichtechnik“ verwendet. Eine mit spezifischen monoklonalen Antikörpern beschichtete Mikrotiterplatte wurde mit Standards und Proben beschickt. Folgend wurde die Platte mit einem zweiten mediatorspezifischen monoklonalen Antikörper und einem Konjugat versehen und inkubiert. Nach einer Waschphase wurde eine Substratlösung zugegeben, die mit dem Antikörper gebundenen Enzym reagierte, woraufhin ein Farbumschlag hervorgerufen wurde, dessen Intensität proportional zur Konzentration des zu messenden Zytokins war und der mit einem Photospektrometer gemessen werden konnte. Alle Mediatoren wurden bei einer Raumtemperatur von 23°C analysiert.

#### **3.6.1 TNF- $\alpha$**

Für die Bestimmung von TNF- $\alpha$  wurde der „enzyme-linked immunosorbent assay“ (IEMA, Sandwich-Enzymimmunoassay-Kit, Katalog Nr.IM1121, Beckman Coulter Immunotech Diagnostics, Marseille, Frankreich) verwendet.

Die Messung wurde folgendermaßen durchgeführt: Die mit monoklonalen anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern beschichtete Mikrotiterplatte wurde mit 100 $\mu$ l TNF- $\alpha$ -Konjugat (mit alkalischer Phosphatase konjugierte monoklonale anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper) beschickt. Daraufhin wurde in die einzelnen Kammern jeweils 100 $\mu$ l Standard, Kontrollserum oder die zu messenden Proben pipetiert. Der TNF- $\alpha$ -Standard wurde nach den Referenzen der W.H.O. kalibriert. Nach Hinzufügen von destilliertem Wasser bestand eine Konzentration von 10 ng/ml, aus der mit einem TNF- $\alpha$ -Diluent (ebenfalls mit destilliertem Wasser angereichert) eine Standardreihe hergestellt wurde. Auch das TNF- $\alpha$ -Kontrollserum wurde mit destilliertem Wasser verdünnt. Die Proben wurden zuvor auf Zimmertemperatur aufgetaut. Die abgedeckte Platte wurde nun bei Raumtemperatur (23°C) und 350 rpm auf einem Mikrotiterplattenschüttler (MLW, Typ: S 410, Nr. 292, VEB, Prüfgeräte-Werk, Medingen, Sitz Freital) für 120 Minuten inkubiert.

Nach viermaligem Waschen mit einer mit destilliertem Wasser verdünnten Waschlösung erfolgte die Zugabe von 200 $\mu$ l Substrat, das aus Para-Nitrophenylphosphat und einem Substratpuffer

(eine Diethanolamin-HCL-Lösung mit ph 9,8) bestand. Es schloss sich eine weitere Inkubationsphase von 30 Minuten bei Raumtemperatur bei 350 rpm in Dunkelheit an. Abschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 50µl Stopplösung (1N NaOH-Lösung) beendet. Unmittelbar danach wurde die optische Dichte bei 405-414 nm photometrisch gemessen (ELISA-Reader MR 5000, Dynatech, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim). Die Berechnung der Standardkurve und der TNF- $\alpha$  Konzentrationen erfolgte mit der Gerätesoftware. Die Standardkurve entstand durch logarithmische Auftragung der optischen Dichte gegen die der Standardkonzentration.

Sensivität: Die untere Nachweisgrenze lag bei 5 pg/ml (für EDTA-Plasma).

Spezifität: Es gab keine nachweisbare Kreuzreaktivität mit IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , TNFR, sIL-2R, sIL-6R, G-CSF und GM-CSF.

Der Intraassayvariationskoeffizient war 13,2 %, der Interassayvariationskoeffizient betrug 11,6 %.

### **3.6.2 IL-6**

Die IL-6 Bestimmung erfolgte mit dem „Enzyme Immunoassay Kit“ (IEMA, Katalognr. IM 1120, Immunotech, Beckman Coulter Company, Marseille, Frankreich). Die auf Zimmertemperatur aufgetauten Proben, der IL-6 Standard (wie oben mit destilliertem Wasser auf eine Konzentration von 10 ng/ml gebracht und nach dem WHO IL-6 Standard kalibriert) und das Kontrollserum wurden auf die mit anti-IL-6-Antikörpern bestückte Mikrotiterplatte gegeben. Anschließend folgte die Zugabe von 100 µl monoklonalem anti-IL-6-Antikörper, konjugiert mit Acetylcholinesterase. Nach einer 2-stündigen Inkubationsphase bei 350 rpm bei 23°C wurde die Platte viermal mit je 250 µl Waschflüssigkeit gewaschen. Im nächsten Schritt wurde 200 µl der Substratlösung benötigt, die aus Acetylthiocholin, Natriumdithiobenzoat und einem Kalium-Phosphat-Puffer mit ph 7,4 bestand. Es schloss sich eine erneute halbstündige Inkubation bei 23°C, 350 rpm an. Gestoppt wurde die Reaktion mit 50 µl Tacrine, einem reversiblen Acetylcholinesterase-Inhibitor. Dann konnte die optische Dichte bei 405-414 nm gemessen werden.

Sensitivität: Die untere Nachweisgrenze betrug 3 pg/ml für EDTA-Plasma.

Spezifität: Es konnte keine Kreuzreaktivität mit anderen Interleukinen festgestellt werden.

Der Intraassaykoeffizient betrug 2,43 %, der Interassaykoeffizient war 7,65 %

### 3.6.3 IL-10

Auch die Konzentrationen von IL-10 wurden mit einem „Sandwich-Enzymimmunoassay“ (IEMA, Katalognr.IM1987, Immunotech, Beckman Coulter Company, Marseille, Frankreich) bestimmt. Das Messverfahren entsprach der zuvor beschriebenen ELISA-Technik mit der Ausnahme, dass in einem zusätzlichen Schritt ein Substrat für die Farbreaktion zugefügt werden musste, welches sonst bereits an den zuletzt gegebenen Antikörper gekoppelt war.

Der Test begann mit dem Beschicken der bereits mit monoklonalen anti-IL-10-Antikörpern belegten Platte mit jeweils 50 µl Standard (wiederum nach dem WHO-IL-10-Standard kalibriert und mit destilliertem Wasser auf eine Konzentration von 20 ng/ml verdünnt) oder der zu bestimmenden Proben. Nach 2-stündiger Inkubation bei 350 rpm und Raumtemperatur und viermaligem Waschen wurden zuerst 50 µl eines an Biotin gekoppelten monoklonalen Antikörpers und dann 100 µl einer (Streptavidin-Peroxidase-) Konjugatlösung zugegeben, woraufhin wieder eine halbe Stunde nach obigem Prinzip inkubiert wurde. Im Anschluss an vier weitere Waschzyklen erfolgte die Zugabe von 100 µl Substrat und nochmals eine Inkubation für 15 Minuten in Dunkelheit. Mit 50 µl einer Stopplösung (2 N Schwefelsäure) wurde die Reaktion aufgehalten, um im unmittelbarem Anschluss die Absorption bei 450 nm messen zu können.

Sensitivität: Die untere Nachweisgrenze lag bei 5 pg/ml für EDTA-Plasma.

Spezifität: Es konnte keine Kreuzreaktivität mit anderen Interleukinen festgestellt werden.

Der Intraassaykoeffizient betrug 5,75 %, der Interassaykoeffizient war 5,3 %

### 3.7 Statistische Analyse

Als Kennziffern für die beschreibende Statistik wurden der Median und die 25. und 75. Perzentile bei nicht normal verteilten Variablen angegeben. Die statistische Analyse für die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test und für dichotome Variablen mit dem  $\chi^2$ -Test nach Pearson berechnet. Die Brunner-Analyse wurde verwendet, um das adjustierte Signifikanzniveau im Verlauf der Mediatoren und Entzündungsparameter festlegen zu können. Alle Zytokinparameter wurden dazu anhand der nichtparametrischen multivariaten Varianzanalyse (MANOVA; SAS version 8 macros F1\_LD\_F1; SAS Institute, Cary, NC) für wiederholte Messungen, longitudinale Daten und kleine Fallzahlen in einem zweifaktoriellen Design (1. Faktor (Gruppe): Patienten ohne Infektion versus Patienten mit Infektion, 2. Faktor (Zeit)) in Respektive auf die Zeit analysiert (23). Dafür verglichen wir alle 6 Zeitpunkte simultan zu den korrespondierenden Antwortkurven. Zur Überprüfung der prädiktiven Validität von Unterschieden der Gruppen in Hinblick auf Spezifität und Sensitivität wurden „Receiver Operating Characteristic Curves“ (ROC) abgeleitet. Die Fläche unter der Kurve (AUC) repräsentiert die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Infektion. Dabei wäre 1,0 die größte Wahrscheinlichkeit. (71)

Die Auswertungen wurden mit der PC-Version 11.0 des „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS/ PC+) durchgeführt. Die numerische Auswertung wurde anhand des „SAS-Programms für WINDOWS“, Release 8.02; Copyright 1999-2001, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA errechnet. Die Darstellung der Graphiken erfolgte mit dem Programm „Sigmaplot“ PC-Version 5.0.

Als statistisch signifikant wurde ein  $p < 0,05$  erachtet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv, Basischarakteristika und relevante Operationsdaten

In die statistische Analyse wurden 46 Patienten eingeschlossen. 13 Patienten entwickelten postoperativ eine Infektion und konnten somit der Infektionsgruppe zugeordnet werden, die anderen 33 Patienten erfüllten die Kriterien nicht. Eine Pneumonie erlitten 8 (62%), eine Wundinfektion bzw. eine Katheterinfektion jeweils 4 (31%) Personen. 7 (54%) bekamen eine Sepsis und 12 der 13 (92%) Patienten der Infektionsgruppe und 13 (39%) der Kontrollgruppe wiesen ein postoperatives SIRS auf (siehe Tabelle 4.1). Die Infektionskeime waren in 9 Fällen (69%) gramnegativ, in 5 Fällen (38%) grampositiv und in 2 Fällen fungizid (15%). Einige Patienten hatten mehr als eine Infektion. Bei zwei Patienten mit Infektionen konnte kein Keim isoliert werden.

Tabelle 4.1: Verteilung von Infektionen und SIRS

	<i>INFEKTION</i> n=13	<i>KEINE INFEKTION</i> n=33	<i>p-WERT</i>
PNEUMONIE (n)	8 (62%)	0	<b>&lt;0,01</b>
WUNDINFEKTION (n)	4 (31%)	0	<b>&lt;0,01</b>
KATHETERINFEKTION (n)	4 (31%)	0	<b>&lt;0,01</b>
SEPSIS (n)	7 (54%)	0	<b>&lt;0,01</b>
SIRS (n)	12 (92%)	13 (39%)	<b>&lt;0,01</b>
ANV (n)	7 (54%)	3 (9%)	<b>&lt;0,01</b>

Anzahl und prozentuale Verteilung der Infektionen und des SIRS, p im Gruppenvergleich

ANV: Akutes Nierenversagen

Die Gruppen unterschieden sich nicht in Hinsicht auf die Basischarakteristika wie Alter ( $p=0,21$ ), Größe ( $p=0,87$ ) und Gewicht ( $p=0,2$ ), allerdings wies die Einteilung der NYHA ( $p=0,02$ ) und die präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion ( $p<0,01$ ) signifikant auf eine erhöhte Infektionsgefährdung hin. Es spielte dagegen keine Rolle, ob die Patienten rauchten ( $p=0,75$ ) oder an Diabetes mellitus ( $p=0,32$ ) litten. (siehe Tabelle 4.2)

Tabelle 4.2: Basischarakteristika beider Gruppen

	<i>INFEKTION</i> n=13	<i>KEINE INFEKTION</i> n=33	<i>p-WERT</i>
ALTER (Jahre)	69 (61-76)	66 (57-70,5)	0,21
GENUS (w/m)	3/10	5/28	0,52
GRÖßE (cm)	169 (165-176)	170 (165-175)	0,87
GEWICHT (kg)	78 (65-85)	79 (68-85)	0,52
NYHA	4 (3-4)	3 (2-3)	<b>0,02</b>
EF (%)	20 (13-29)	31(25-55)	<b>&lt;0,01</b>
RAUCHER (n)	5 (38%)	17 (52%)	0,75
DIABETES MELLITUS (n)	7 (54%)	12 (39%)	0,32

Median, 25. und 75. Perzentile, p im Gruppenvergleich

Genus: w= weiblich, m= männlich, NYHA= New York Heart Association, EF: präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Bezüglich der Operationsdaten wie OP-Länge ( $p=0,25$ ), Dauer der Anästhesie ( $p=0,21$ ) und Klemmzeit der Aorta während CPB ( $p=0,67$ ) konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Die Liegedauer auf der Intensivstation ( $p<0,01$ ), die gesamte stationäre Liegedauer ( $p=0,02$ ) wie auch die Beatmungszeit in Stunden ( $p<0,01$ ) zeigten dagegen deutliche Signifikanzen auf. Der bei Aufnahme auf die Intensivstation erhobene APACHE-Score ( $p=0,28$ ), die bis dahin verabreichten Katecholamine ( $p=0,52$ ) und die Letalität ( $p=0,31$ ) während des stationären Aufenthaltes wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. (siehe Tabelle 4.3)

Tabelle 4.3: Relevante Daten des Operationsverlaufs und des intensivstationären Aufenthalts beider Gruppen

	<i>INFEKTION</i> n=13	<i>KEINE INFEKTION</i> n=33	<i>p-WERT</i>
KKH-AUFENTHALT (d)	12 (7-18)	7(6-10)	<b>0,02</b>
ITS-LIEGEDAUER (d)	8 (7-21)	1 (1-2)	<b>&lt;0,01</b>
OP-DAUER (min)	215 (191-246)	193 (165-225)	0,25
ANÄSTHESIE-DAUER (min)	295 (260-315)	260 (240-300)	0,21
KLEMMZEIT (min)	53 (30-75)	45 (34-55)	0,67
BEATMUNG (h)	75 (18-297)	14 (10-19)	<b>&lt;0,01</b>
KATECHOLAMINE	9 (69%)	16(48%)	0,52
APACHE II	16 (11-24)	13 (8-17)	0,28
LETALITÄT	2/13 (15%)	2/33 (6%)	0,31

Median, 25. und 75. Perzentile, p im Gruppenvergleich

KKH-Aufenthalt: gesamte Zeit des Krankenhausaufenthaltes, Klemmzeit: Zeit unter Gebrauch der Herz-Lungen-Maschine; Katecholamine: bei Aufnahme auf Intensivstation, APACHE II: Acute Physiology an Chronic Health Evaluation Score (2. Version) bei Zugang auf ITS

## 4.2 Zytokine

### 4.2.1 TNF- $\alpha$ und Interleukin-6

Es konnte ein Basisspiegel dieser proinflammatorischen Zytokine im Serum nachgewiesen werden. Der Median von IL-6 war bei den Patienten mit einer Infektion im Verlauf erhöht und es konnte zu jeder Untersuchungszeit ein signifikanter Unterschied zwischen der Infektionsgruppe und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Bei TNF- $\alpha$  wurde kein statistisch relevanter Unterschied festgestellt. (siehe Tabelle 4.4) Es gab für TNF- $\alpha$  im zeitlichen Verlauf keinen Unterschied zwischen den Gruppen ( $p_{ANOVA} = 0,27$ ).

Tabelle 4.4: TNF- $\alpha$ , Interleukin-6

	<i>INFEKTION</i> n=13	<i>KEINE INFEKTION</i> n=33	<i>p-WERT</i>
TNF- $\alpha$ (pg/ml)			
Aufnahmetag	19,7 (7,3-33,7)	16,4 (9,9-29,8)	0,61
präoperativ	23,9 (8,2-28,2)	16,3 (11,5-26,2)	0,35
postoperativ auf ICU	33,0 (21,1-43,1)	23,4 (15,0-32,2)	0,12
1.postoperativer Tag	18,0 (7,2-32,3)	15,6 (6,7-28,3)	0,71
3.postoperativer Tag	18,5 (8,1-25,9)	17,1 (7,9-25,9)	0,83
7.postoperativer Tag	36,3 (23,0-50,8)	23,9 (13,8-40,1)	0,12
Interleukin-6 (pg/ml)			
Aufnahmetag	35,6 (24,1-71,5)	23,1 (10,7-48,5)	<b>0,05</b>
präoperativ	43,8 (27,7-59,3)	17,4 (3,8-44,1)	<b>0,01</b>
postoperativ auf ICU	388,9 (226,8-801,7)	137,3 (97,7-371,4)	<b>0,01</b>
1.postoperativer Tag	147,3 (87,2-208,1)	70,0 (41,5-97,3)	<b>0,00</b>
3.postoperativer Tag	128,4 (88,0-143,8)	48,3 (31,6-79,4)	<b>0,00</b>
7.postoperativer Tag	108,8 (61,5-233,4)	46,3 (25,3-89,9)	<b>0,00</b>

Median, 25. und 75. Perzentile, p im Gruppenvergleich

Der zeitliche Verlauf von Interleukin-6 der beiden Gruppen ist in Abbildung 1 dargestellt.

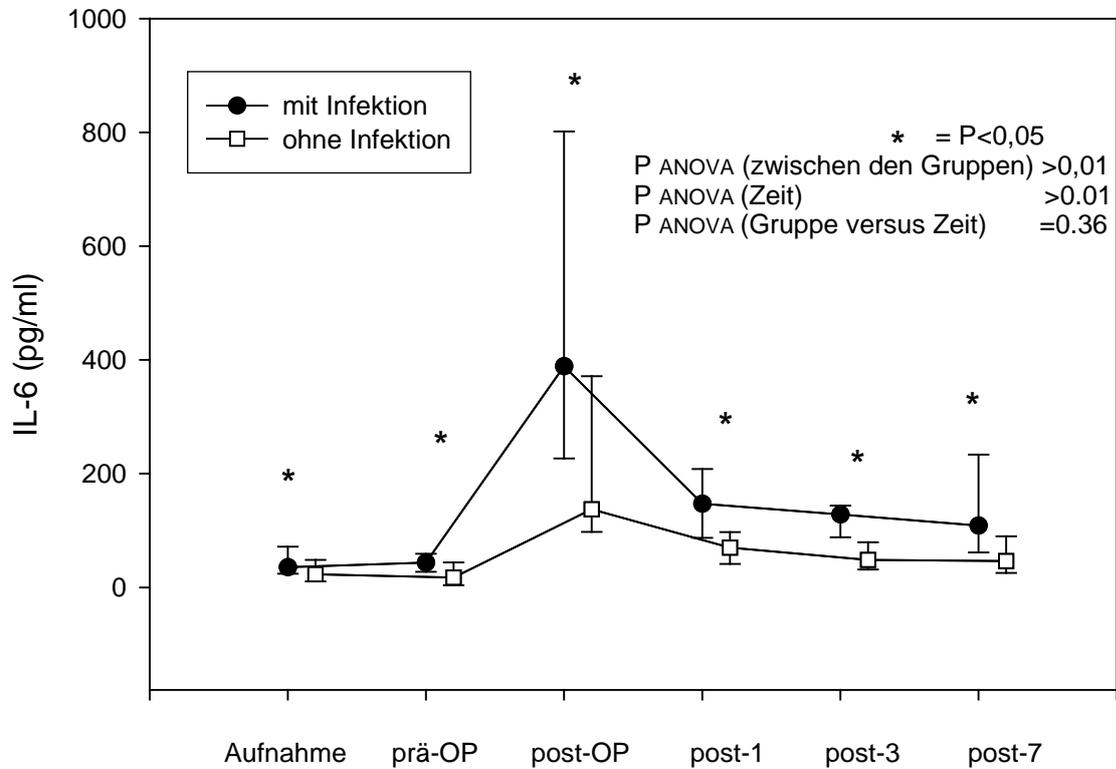


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf von Interleukin-6 in der Gruppe mit postoperativer Infektion und in der Gruppe ohne postoperative Infektion von der Aufnahme bis zum 7.postoperativen Tag, Median, 25. und 75. Perzentile, p im Gruppenvergleich.

### 4.2.2 Interleukin-10

Auch bei dem antiinflammatorischen Interleukin-10 war ein Basisspiegel zu messen. Der Median bei der Gruppe mit Infektion war zu allen Zeitpunkten erhöht. Doch konnte nur am 3. postoperativen Tag ein statistisch relevanter Unterschied ( $p=0,01$ ) gemessen werden.

(siehe Tabelle 4.5)

Tabelle 4.5: Interleukin-10

	<i>INFEKTION</i> n=13	<i>KEINE INFEKTION</i> n=33	<i>p-WERT</i>
Interleukin-10 (pg/ml)			
Aufnahmetag	15,3 (2,5-74,3)	9,9 (5,8-28,3)	0,30
präoperativ	13,3 (2,9-55,1)	11,8 (7,8-44,7)	0,92
postoperativ	341,2 (204,9-666,0)	214,6 (89,7-411,9)	0,13
1.postoperativer Tag	46,8 (28,2-185,4)	30,7 (14,7-55,7)	0,07
3.postoperativer Tag	69,9 (27,1-169,2)	18,8 (8,4-4,-6)	<b>0,01</b>
7.postoperativer Tag	37,2 (11,0-281,1)	27,2 (4,2-47,6)	0,16

Median, 25. und 75. Perzentile, p im Gruppenvergleich

Der zeitliche Verlauf von Interleukin-10 der beiden Gruppen ist in Abbildung 2 dargestellt.

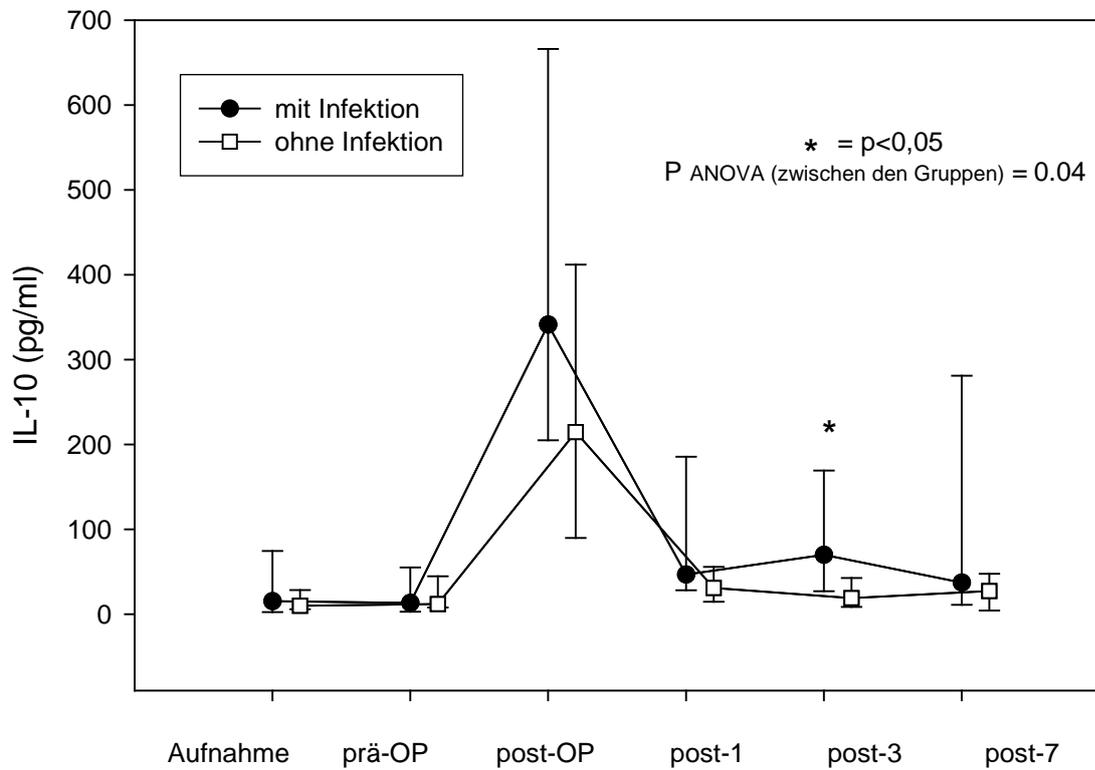


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf von Interleukin-10 in der Gruppe mit postoperativer Infektion und in der Gruppe ohne postoperative Infektion von der Aufnahme bis zum 7. postoperativen Tag, Median, 25. und 75. Perzentile, p im Gruppenvergleich

### 4.3 Infektionsrelevante Parameter

Die Basisspiegel der abgenommenen laborchemischen, infektionsrelevanten Parameter lagen im Normalbereich. Der Vergleich des C-reaktiven Proteins und der Leukozyten innerhalb der Gruppen zeigte weder einen einheitlichen Verlauf noch einen signifikanten Unterschied. (siehe Tabelle 4.6). Es gab weder für Leukozyten ( $p_{ANOVA} = 0,72$ ) noch für das CRP ( $p_{ANOVA} = 0,75$ ) einen Unterschied im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen.

Tabelle 4.6: Laborchemische Parameter

	<i>INFEKTION</i> n=13	<i>KEINE INFEKTION</i> n=33	<i>p-WERT</i>
<b>C-reaktives Protein (mg/l)</b>			
Aufnahmetag	2,5 (0,3-23,1)	0,4 (0,2-1,9)	0,18
postoperativ	0,5 (0,4-1,7)	0,6 (0,2-1,2)	0,84
1.postoperativer Tag	5,9 (4,6-9,7)	6,7 (4,6-8,5)	0,98
3.postoperativer Tag	11,8 (9,0-21,2)	10,6 (8,2-12,8)	0,17
7.postoperativer Tag	15,4 (4,5-21,7)	5,3 (3,5-8,8)	0,09
<b>Leukozyten (/µl)</b>			
Aufnahmetag	6,5 (5,7-9,1)	7,8 (6,4-10,0)	0,59
postoperativ	12,3 (8,3-22,6)	13,7 (9,4-16,9)	0,98
1.postoperativer Tag	14,2 (11,9-18,5)	15,7 (12,8-17,9)	0,57
3.postoperativer Tag	14,2 (13,4-21,2)	14,5 (11,8-17,5)	0,49
7.postoperativer Tag	12,3 (9,1-18,9)	11,2 (9,1-14,7)	0,57

Median, 25. und 75. Perzentile, p im Gruppenvergleich

Der zeitliche Verlauf von CRP in den beiden Gruppen ist in Abbildung 3 dargestellt.

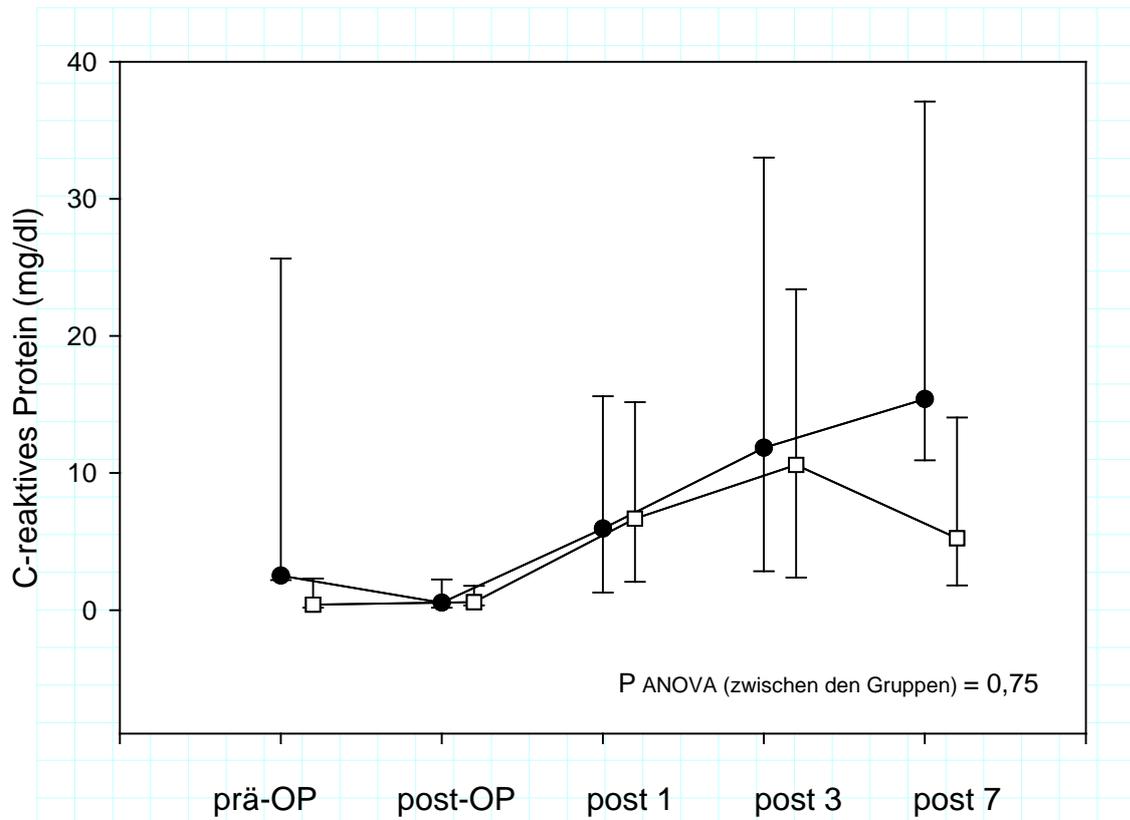


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf von CRP in der Gruppe mit postoperativer Infektion und in der Gruppe ohne postoperative Infektion vom präoperativen Tag bis zum 7. postoperativen Tag, Median, 25. und 75. Perzentile, p im Gruppenvergleich.

Der zeitliche Verlauf der Leukozytenzahl in den beiden Gruppen ist in Abbildung 4 dargestellt.

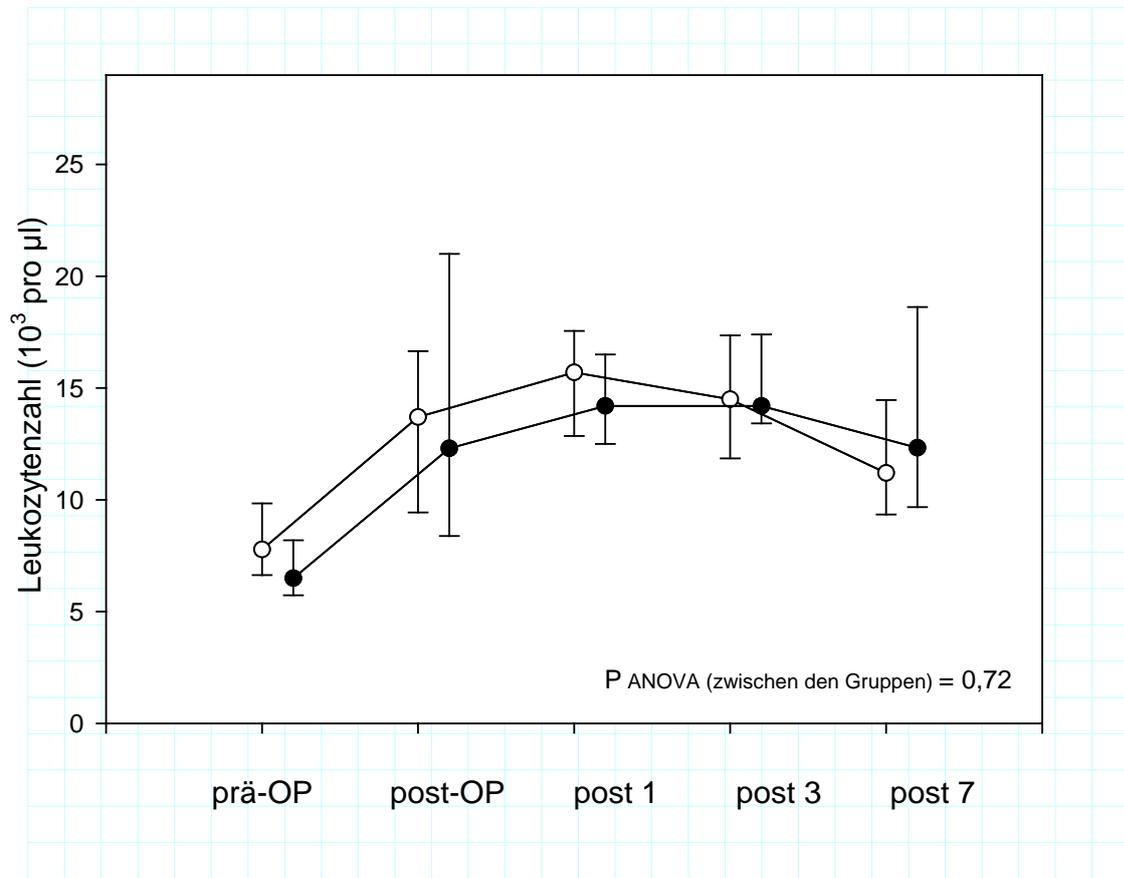


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der Leukozyten in der Gruppe mit postoperativer Infektion und in der Gruppe ohne postoperative Infektion vom präoperativen Tag bis zum 7.postoperativen Tag, Median, 25. und 75. Perzentile, p im Gruppenvergleich.

#### **4.4 Infektionsprädiktion der Entzündungsparameter und Zytokine**

Das Interleukin-6 war mit einer AUC (Area Under The Curve)  $> 0,7$  zu allen Messzeiten gut geeignet, eine postoperative infektiöse Komplikation vorherzusagen. Vor allem an den für die Infektionsprädiktion besonders entscheidenden Messpunkten wie direkt postoperativ und am 1. postoperativen Tag betrug die AUC 0,78 sowie 0,79. Das antiinflammatorische Interleukin-10 war eingeschränkt für eine Infektionsprädiktion geeignet, da es nur am 3. postoperativen Tag den Kriterien entsprach (AUC 0,77). Die Entzündungsparameter CRP und Leukozyten und das proinflammatorische Interleukin TNF- $\alpha$  dagegen erwiesen sich für eine Infektionsprädiktion als ungeeignet, da ihr jeweiliges Konfidenzintervall die Grenze von AUC 0,5 unterschritt. (Vergleiche Tabelle 4.7)

Tabelle 4.7: Infektionsprädiktion

	<i>Fläche (AUC)</i>	<i>95% Konfidenzintervall</i>
<b>Interleukin-6</b>		
Aufnahmetag	<b>0,71</b>	<b>0,54-0,87</b>
präoperativ	<b>0,76</b>	<b>0,62-0,90</b>
postoperativ auf ICU	<b>0,78</b>	<b>0,65-0,92</b>
1.postoperativer Tag	<b>0,79</b>	<b>0,62-0,95</b>
3.postoperativer Tag	<b>0,82</b>	<b>0,70-0,95</b>
7.postoperativer Tag	<b>0,83</b>	<b>0,68-0,97</b>
<b>Interleukin-10</b>		
Aufnahmetag	0,61	0,37-0,84
präoperativ	0,51	0,31-0,71
postoperativ auf ICU	0,66	0,49-0,82
1.postoperativer Tag	0,68	0,49-0,86
3.postoperativer Tag	<b>0,77</b>	<b>0,61-0,94</b>
7.postoperativer Tag	0,66	0,44-0,87
<b>TNF-alpha</b>		
Aufnahmetag	0,55	0,35-0,75
präoperativ	0,59	0,39-0,78
postoperativ auf ICU	0,66	0,47-0,86
1.postoperativer Tag	0,54	0,35-0,72
3.postoperativer Tag	0,52	0,34-0,71
7.postoperativer Tag	0,67	0,47-0,86
<b>Leukozyten</b>		
Aufnahmetag	0,32	0,13-0,5
postoperativ	0,5	0,29-0,71
1.postoperativer Tag	0,45	0,26-0,64
3.postoperativer Tag	0,57	0,375-0,76
7.postoperativer Tag	0,56	0,345-0,78
<b>C-reaktives Protein</b>		
Aufnahmetag	0,68	0,43-0,94
Postoperativ	0,53	0,32-0,72
1.postoperativer Tag	0,5	0,30-0,71
3.postoperativer Tag	0,64	0,45-0,83
7.postoperativer Tag	0,68	0,47-0,9

AUC:Area under the curve und 95% Konfidenzintervall

## 5. Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie waren:

1. Das Interleukin-6 war in der Gruppe, die postoperativ eine Infektion entwickelte, im Vergleich zu der Gruppe, die postoperativ keine Infektion entwickelte, vor, während und nach dem operativen Eingriff signifikant erhöht.
2. Das Interleukin-10 war in der Gruppe, die postoperativ eine Infektion entwickelte, am 3. postoperativen Tag signifikant erhöht.
3. Das Interleukin-6 stellte sich für die Entwicklung einer Infektion als bester Prädiktor heraus.

### 5.1 Verlauf des Interleukin-6

Schon initial bei Aufnahme hatten alle Patienten im Median einen nachweisbaren IL-6-Spiegel. Der postoperative Verlauf zeigte einen direkt postoperativen Maximalwert und fiel bis zum 7. postoperativen Tag progredient ab. In der Infektionsgruppe konnte die IL-6-Konzentration zu allen Zeitpunkten signifikant erhöht gemessen werden. Sowohl die chronische Herzinsuffizienz (CHI) als auch der operative Eingriff und eine Infektion können für den erhöhten Interleukin-6-Spiegel verantwortlich sein.

#### 5.1.1 IL-6 und Herzinsuffizienz

Erhöhte IL-6-Werte findet man in der Kardiologie vor allem beim akuten Koronarsyndrom, bei der stabilen und der instabilen Angina pectoris, der septischen Kardiomyopathie und der chronischen Herzinsuffizienz (94). Munger et al. (76) zeigten in einer Studie mit 78 Patienten im Stadium NYHA II-IV, dass die Schwere der Herzkrankheit mit einem signifikanten IL-6 Anstieg belegt werden konnte. Auch in unserer Studie leidet die Infektionsgruppe, die stets ein signifikant erhöhtes IL-6 gegenüber der Kontrollgruppe hat, im Durchschnitt an einem höheren NYHA-Stadium ( $p=0.02$ ) und einer niedrigeren EF ( $p<0.01$ ). Orús et al. (83) stellten in einer Studie mit 87 chronisch herzkranken Patienten fest, dass das IL-6 der beste, unabhängige Prognoseprädiktor (Tod, neue Episode des Herzversagens, Herztransplantation) ist. Tsutamoto et al. (112) konnten zeigen, dass der peripher gemessene IL-6-Spiegel mit der Prognose der

Herzkrankheit korrelierte. Maeda et al. (65) wiesen in einer Studie mit 102 Patienten mit NYHA III-IV nach, dass ein hoher IL-6-Spiegel im Plasma nach einer dreimonatigen optimierten medikamentösen Behandlung der CHI einen unabhängigen Risikofaktor für Morbidität und Mortalität darstellt. Mac Gowan et al. (64) fanden einen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten IL-6-Level und einem erhöhten Druck im rechten Herzen bei chronisch herzkranken Menschen. Die Serum-IL-6-Konzentration korrelierte neben einer eingeschränkten Kontraktilität mit einem erhöhten Preload und einem reduzierten Afterload bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz. Ventrikuläre IL-6-mRNA-Expression korrelierte mit einer reduzierten EF, dem CI, dem Druck im rechten Vorhof und der Herzfrequenz (89). Im Einklang mit den genannten Studien zeigen unsere Ergebnisse, dass Patienten mit einem erhöhten präoperativen IL-6-Wert, die eine postoperative Infektion entwickeln, eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion haben als die Kontrollgruppe. Eine verminderte Herzfunktion ist also mit erhöhten Spiegeln an inflammatorischen Zytokinen wie dem IL-6 assoziiert. So zeigten Plenz et al. (89) in einer Studie mit 20 Patienten, die sich aufgrund einer Myopathie einer Herztransplantation unterziehen mussten, dass ihr Myokard eine erhöhte IL-6 und IL-6-mRNA-Expression aufwies. Im Tiermodell wurde belegt, dass IL-6 lokal im Myokardium produziert wird (116). Außerdem werden in humanem Atherom IL-6-Gene exprimiert (101). IL-6 wird auch von vaskulären Endothelzellen gebildet (53). IL-6 soll in vitro Kardiomyozyten zur Hypertrophie anregen (116). Pan et al. (84) stellten im Tiermodell dar, dass mechanischer Stress die Expression von IL-6 anregt.

Eine eingeschränkte Herzfunktion könnte somit ein Trigger für eine immunologische Dysregulation sein, die diese Patienten für Infektionen gefährdeter machen könnte. Diese Vermutung ist mit unserem Ergebnis, dass eine präoperative reduzierte Ejektionsfraktion mit einer erhöhten Inzidenz von postoperativen Infektionen assoziiert ist, gut vereinbar.

### **5.1.2 IL-6 Antwort auf operatives Trauma**

Unser postoperativer Verlauf des proinflammatorischen IL-6 steht im Einklang mit der Literatur (10, 35, 48, 59, 61, 66, 72, 82, 107, 118).

IL-6 ist das Interleukin, welches die größte Rolle in der postoperativen Immunantwort spielt (109). Es steigt bei Operationen innerhalb von 2 bis 6 Stunden nach dem Hautschnitt an, mit einem Maximalwert um die 4-24 Stunden (10, 62, 105, 107). Auch unser postoperativ erhöhtes IL-6 entspricht ungefähr dem Maximalwert nach der Operation. Die IL-6-Werte kehren abhängig von der Komplexität der Operation progredient fallend innerhalb von 5 Tagen in

unkomplizierten Fällen und bis zu 21 Tagen bei schwer verletzten Patienten in ihren Normalbereich zurück (10, 61).

Die Höhe des IL-6-Spiegels soll mit der Dauer der Operation zusammenhängen (98), andere Arbeitsgruppen weisen einen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Gewebeschädigung nach (27, 41, 48, 61, 113, 118). Spies et al. (107) stellten fest, dass IL-6 in den ersten 24 Stunden abhängig vom Typ der Operation (vaskulär > abdominal > orthopädisch) ansteigt. Der schnellere und höhere Anstieg des IL-6 in der Infektionsgruppe könnte auf ein größeres Ausmaß der Gewebeschädigung bei diesen Patienten hinweisen. Diese Tatsache wurde in früheren Studien schon beschrieben und könnte eine Zytokinverschiebung verursachen, die mitverantwortlich sein könnte, diese Patienten für eine postoperative infektiöse Komplikation empfindlicher zu machen (107). In verschiedenen Arbeiten wurden nahe dem Operationsumfeld höhere IL-6-Spiegel im Blut beschrieben (8, 117).

IL-6 steigt früheren Studien zufolge während und kurz nach einem CPB mit einem innerhalb von 4 Stunden auftretenden Peak an, um dann innerhalb von 24 Stunden auf den präoperativen Wert abzufallen (106, 114). Andere Studien haben über längere Zeit postoperativ erhöhte Werte festgestellt (24, 77, 95, 110), bei Patienten, die ein SIRS entwickelten, sogar signifikant höhere Werte (96). Unsere Patienten hatten bei Intensivaufnahme die höchsten IL-6-Werte und im Median bis zum 7. postoperativen Tag erhöhte Werte. Diese unterschiedliche Datenlage könnte mit der Annahme erklärt werden, dass es laut Burzotta et al. (24) eine individuelle Genprädisposition gibt, die nach CABG mit postoperativ signifikant höheren IL-6-Spiegeln, die mit einer längeren Liegedauer korrelieren, einhergeht. Asimakopoulos (6) wertete in seinem Review zu diesem Thema aus, dass für das Ansteigen des IL-6 wohl eher das mechanische, operative Trauma verantwortlich sei, da sich zwischen On- und Off-Pump-Operationen der IL-6-Spiegel kaum veränderte. Patienten mit einer schlechteren Linksherzfunktion haben ein signifikant höheres postoperatives IL-6 nach CPB, nebenher korrelierte IL-6 mit der CPB-Dauer, mit dem Cardiac Index und den benötigten Katecholaminen (96, 110). Bei Patienten, die Komplikationen entwickelten, wird der IL-6-Spiegel vergleichbar mit unseren Ergebnissen höher beschrieben (48, 59, 96). Außerdem werden höhere IL-6-Konzentrationen mit kardiopulmonarer Dysfunktion nach CPB assoziiert (48, 110, 115). Diese Daten tragen zu der Vermutung bei, dass Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion eine immunologische Dysbalance aufweisen und aufgrund des Traumas der kardiochirurgischen Operation einem weiteren Angriff auf ihr immunologisches System ausgesetzt sind. Sie haben postoperativ eine nochmals erhöhte IL-6-Freisetzung und sind in der immunsuppressiven Phase nach der Operation eher gefährdet, eine

infektiöse Komplikation zu entwickeln. Dieses Phänomen wurde bereits bei Patienten mit myokardialer Ischämie, die sich einer Operation unterzogen, beschrieben (107).

### **5.1.3 IL-6 und Infektion**

Die Patienten, die postoperativ eine Infektion entwickelten, haben zu allen Messzeiten signifikant erhöhte IL-6-Werte im Vergleich zu der Gruppe, die keine infektiösen Komplikationen entwickelte.

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass ein hoher Interleukin-6-Wert mit der Entstehung einer Infektion assoziiert ist. Dies ist am besten bei der Sepsis untersucht (2, 16, 26, 28, 43, 60, 69, 109). Aber auch Wundinfektion und Pneumonie gehen mit erhöhten IL-6-Spiegeln einher (28, 49, 108). Vergleichbar mit unseren Ergebnissen sind laut Fraunberger (35) erhöhte IL-6 Spiegel bereits nachweisbar, bevor klinische Zeichen und klassische Inflammationsmarker im Serum auftreten oder positive Blutkulturen verfügbar sind. So wurde bei Intensivpatienten ein hoher IL-6-Spiegel bei Aufnahme als Prädiktor einer erst später nachgewiesenen Bakteriämie identifiziert (74). Ein prognostischer Wert wurde bei Patienten mit Fieber und bei Patienten mit Peritonitis bestätigt (35). Die Höhe des IL-6-Spiegels korreliert nicht nur mit der Mortalität, sondern auch mit der Schwere der Sepsiserkrankung und mit dem Ausmaß der Organdysfunktion im Rahmen einer Sepsis (28, 35, 75). Damas zeigte schon 1992 (28), dass IL-6 mit dem APACHE II bei Patienten mit schwerer Sepsis am 3. und 7. Tag auf ITS, die IL-6-Spiegel über 1000pg/ml aufwiesen, korrelierte. Wir haben bei unseren Patienten, die alle IL-6-Konzentrationen <800pg/ml aufwiesen, keine signifikanten Unterschiede des APACHE II bezüglich einer Infektion finden können. In einer Studie mit 61 kritisch kranken Patienten mit Verdacht auf Sepsis erwies sich das IL-6 am Tag nach ITS-Aufnahme als mortalitätsprädiktiv mit einer AUC von 0,799 (87). Friedland (36) dagegen konnte bei 251 nichtselektierten Intensivpatienten keinerlei Prädiktion in Bezug auf Mortalität und Verlauf für IL-6 ausmachen, auch ein SIRS ging nicht mit erhöhten Werten einher, es zeichnete sich aber eine Korrelation mit dem APACHE III ab. Dieses Ergebnis könnte unter anderem auf die Nichtselektion der Patienten, die nicht notwendigerweise einem inflammatorischen Prozess unterworfen waren, zurückzuführen sein. Die sehr komplexe Rolle der Zytokinproduktion in der SIRS-Entwicklung, die von protektiv zu destruktiv variiert, und die verschiedenen Auslösemöglichkeiten für die Entwicklung eines SIRS könnten ein Erklärungsansatz für die differenten Studienergebnisse sein (18).

Eine große Wertigkeit hat der IL-6-Plasmaspiegel bei der Diagnose von Infektionen und der Sepsis bei Neugeborenen. Diese waren bereits 1-2 Tage vor Diagnose erhöht (58).

Der postoperative Spiegel von IL-6 ist bei Patienten mit Komplikationen signifikant höher und korreliert mit der Mortalität (2, 10, 48, 72, 81, 109). Postoperativ deutlich erhöhte Werte wie auch ein verzögerter Abfall sind laut Fraunberger wie in der vorliegenden Arbeit mit einer infektiösen Komplikation in den folgenden Tagen assoziiert (35). Yamada et al. (118) zeigten nach Ösophagektomie signifikant höhere IL-6-Spiegel bei Patienten, die postoperativ eine Infektion hatten. Mokart et al. (72) beschrieben, dass ein früher postoperativer hoher IL-6-Wert mit septischer Morbidität nach Tumorresektion assoziiert ist. Slotwinski et al. (105) stellten dagegen in einer Arbeit mit allerdings nur 22 an Colonkarzinom erkrankten Patienten fest, dass die Gruppe, die nach kolorektaler Operation eine lokale Infektion entwickelte, keine erhöhten IL-6-Werte zur Kontrollgruppe hatte. Tang et al. (108) untersuchten umgekehrt Patienten mit Infektion, die sich einer abdominalen Operation unterziehen mussten und zeigte, dass der IL-6-Spiegel 2 Stunden früher und signifikant höher anstieg als in der Kontrollgruppe ohne Infektion. Darüber hinaus korrelierte ein persistierendes IL-6 mit dem postoperativen APACHE II und dem Krankheitsverlauf. Wahrscheinlich reagieren hier ein schon durch die stattfindende Infektion aktiviertes Endothelsystem und Monozyten mit erhöhter Zytokinexpression auf das operative Trauma.

Auch nach einer Herzoperation unter Verwendung eines CPB angestiegene IL-6-Spiegel fallen bei komplikationslosem Verlauf schnell wieder auf Normalwerte ab. Im Gegensatz dazu deuten ein persistierend hohes Niveau oder ein Wiederanstieg auf infektiöse Komplikationen hin (35, 59, 96). Die Arbeit von Sablotzki et al. zeigte bei kardiochirurgischen Patienten, die ein schweres SIRS entwickelten, einen vom 1.-4. postoperativen Tag signifikant erhöhten IL-6-Spiegel (96). Ebenso wies die Studie von Lannergard et al. mit 54 kardiochirurgischen Patienten, in der Gruppe, die eine postoperative Wundinfektion oder eine Pneumonie entwickelte, übereinstimmend mit unseren Ergebnissen vom 1.-3. postoperativen Tag signifikant höhere IL-6-Werte auf (59). Hauser et al. (49) fanden heraus, dass IL-6-Werte, in der Alveolarlavage sogar noch früher als im Serum, bei Kindern nach CPB mit der Schwere des SIRS korrelieren.

## 5.2 Verlauf von TNF- $\alpha$

Der Median von TNF- $\alpha$  war in der Infektionsgruppe zu allen Messzeiten erhöht. Die höchsten Werte konnten direkt nach der Operation gemessen werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden.

### 5.2.1 TNF- $\alpha$ und Herzinsuffizienz

Levine et al. (61) konnten vor etwa 14 Jahren erstmals zeigen, dass es zu einer Aktivierung des Immunsystems bei Patienten mit CHI kommt. Sie stellten fest, dass vor allem TNF- $\alpha$  bei schwerer CHI und insbesondere bei Patienten mit kardialer Kachexie signifikant erhöht ist. Das TNF- $\alpha$  scheint eine wichtige Rolle im strukturellen Umbau (Hyperthrophie und Remodelling) des Herzens zu spielen (94, 99). Vor allem im letzten Stadium steigt die Induktion von TNF- $\alpha$  im Myokardium progredient an (57). Myokardial wird TNF- $\alpha$  produziert, insbesondere bei kardialer Drucküberlastung wird im Herz TNF-Protein und TNF-mRNA in Muskel- und Nichtmuskelzellen gebildet (33, 51, 94), vermutlich als Konsequenz einer progredienten linksventrikulären Dysfunktion (1, 94, 111). TNF- $\alpha$ -induzierte Apoptose kardialer Myozyten könnte für die Progression der linksventrikulären Dysfunktion bedeutsam sein (40, 51). In In-Vitro- und In-Vivo-Modellen wurde eine konzentrationsabhängige, kardiodepressive TNF- $\alpha$ -Wirkung belegt (51). Außerdem induziert TNF- $\alpha$  in Kardiomyozyten die Freisetzung von IL-6 (1, 94). Im Vergleich von Koronarsinusblut mit peripherem Blut ließ sich nachweisen, dass bei der CHI nicht nur im Herzen TNF- $\alpha$  produziert wird (44, 76). Diese Daten lassen vermuten, dass Organhypoperfusion eine wichtige nichtkardiale Quelle von TNF- $\alpha$  bei CHI ist (44).

Eine alternative Ursache sehen Anker et al. (5) in der Endotoxinhypothese: Die bei der CHI gestörte intestinale Endothel- und Barrierefunktion erleichtert eine bakterielle Translokation über die Darmwand, die daraus resultierende Endotoxämie stimuliert die Produktion von Zytokinen aus peripheren immunkompetenten Zellen. In einer Studie konnte dokumentiert werden, dass Patienten mit akuter Dekompensation der CHI signifikant höhere Lipopolysaccharid-Plasmakonzentrationen aufwiesen als stabile CHI-Patienten oder gesunde Personen. Die Endotoxinämie ging mit deutlich erhöhten TNF- $\alpha$ -Werten einher (78).

Der TNF- $\alpha$ -Level soll wie auch bei IL-6 den NYHA-Stadien folgen (94). In klinischen Studien können die zahlreichen experimentell erhobenen Vermutungen selten bestätigt werden. Munger et al. (76) konnten keine signifikante Steigerung des TNF- $\alpha$ -Spiegels hinsichtlich der Schwere

der CHI entdecken. Auch unsere Infektionsgruppe, die sich im NYHA-Stadium signifikant von der Kontrollgruppe unterscheidet, hat im Vergleich keine signifikant erhöhten TNF- $\alpha$ -Werte. Kell (52) konnte für TNF- $\alpha$  keine Vorhersage bei NYHA III-Patienten die Mortalität betreffend finden. Orús (83) befand, dass die Spiegel des sTNF-Rezeptors noch eher mit dem Outcome übereinstimmen als TNF- $\alpha$  selbst. Zusammengefasst könnte für den erhöhten TNF- $\alpha$  - Basisspiegel unserer Patienten durchaus die Herzinsuffizienz eine Rolle spielen. Doch können selbst bei schwerster Herzinsuffizienz die Blutspiegel normal sein (94). In Studien mit selektiertem Patientengut konnten nur bei der Hälfte der Patienten hohe TNF- $\alpha$ -Spiegel nachgewiesen werden (51, 61). Ein Ansatzpunkt könnte die Erkenntnis sein, dass die klinische Wertigkeit von TNF- $\alpha$ -Serum-Spiegeln eingeschränkt ist, da TNF- $\alpha$  eine relativ große Streubreite und eine kurze biologische Halbwertszeit besitzt (75). In experimentellen Arbeiten scheint es eher als in klinischen Studien möglich, die Blutabnahmezeiten diesen Gegebenheiten anzupassen.

### **5.2.2 TNF- $\alpha$ -Antwort auf operatives Trauma**

Unser postoperativer TNF- $\alpha$ -Verlauf stellte sich in einem direkt postoperativen Peak dar, der sich am 1. postoperativen Tag wieder dem präoperativen Wert annähert. Die TNF- $\alpha$ -Antwort auf Operationen wird kontrovers beschrieben. Viele Autoren entdeckten keinen nennenswerten Anstieg (8, 10, 66, 72, 82, 105, 108, 109, 117). Wenige Arbeiten zeigten, dass TNF- $\alpha$  sehr früh nach Trauma ansteigt (61). Das IL-6, welches auf Trauma stark reagiert, könnte in seinem antiinflammatorischen Effekt (10) der weiteren Expression von TNF- $\alpha$  entgegengestellt sein. Die sehr kurze Halbwertszeit von TNF- $\alpha$  ( $T_{1/2}$  von etwa 20 Minuten) könnte die Schwierigkeit erklären, es nach unkomplizierter Operation nachzuweisen.

Nach kardiachirurgischen Operationen mit CPB werden erhöhte TNF- $\alpha$ -Spiegel beschrieben (6, 32, 109, 110), sie steigen ab Ende des CPB für nur etwa 4 Stunden, um dann wieder abzusinken (32, 95, 109, 110). Unsere Werte sind am 1. postoperativen Tag ebenfalls wieder auf den präoperativen Spiegel gesunken. Höhere TNF- $\alpha$ -Werte sollen bei Patienten gemessen werden, die auch höhere IL-6-Spiegel nach CPB hatten (95). Schroeder et al. (100) haben bei kardiachirurgischen Operationen mit und im Vergleich ohne CPB keine signifikanten Unterschiede der TNF- $\alpha$ -Spiegel feststellen können. In der Literatur konnten keine Angaben über den weiteren Verlauf gefunden werden.

### 5.2.3 TNF- $\alpha$ und Infektion

Die Patienten, die postoperativ eine Infektion entwickelten, hatten nicht signifikant höhere TNF- $\alpha$ -Spiegel.

Nach einer Toxinfreisetzung während einer Infektion wird das Immunsystem aktiviert. Hierbei werden insbesondere von Monozyten und Makrophagen Zytokine und anderen Mediatoren gebildet, auf deren Wirkung letztendlich die klinischen Erscheinungen der Sepsis und des Multiorganversagens zurückgeführt werden. Diese Krankheitsbilder sind vor allem mit erhöhten TNF- $\alpha$ -Spiegeln assoziiert (26, 42, 43, 56, 60, 66, 69, 75). TNF- $\alpha$  und Interleukin-1, welche bei intravenöser Gabe alle Symptome des septischen Schocks auslösen können, wird eine Schlüsselrolle zugeschrieben (35, 66). TNF- $\alpha$  erscheint im Rahmen der Inflammationskaskade als eines der ersten Zytokine im Plasma (18, 28, 35). Etwa nach 2-4 Stunden soll es bei schwerer Sepsis einen Peak geben (18, 43), doch ist wegen der kurzen Halbwertszeit das TNF- $\alpha$  unter klinischen Bedingungen oft nicht mehr nachweisbar (35). Erhöhte TNF- $\alpha$ -Konzentrationen bei Sepsis sind mit einem größeren Mortalitätsrisiko assoziiert (25, 42). Damas et al. (28) konnten in ihrer Studie keine derartige Assoziation feststellen. Die TNF- $\alpha$ -Konzentrationen stellten sich als zu unbeständig heraus. Doch scheint eine Beziehung zwischen immens erhöhten TNF- $\alpha$ -Spiegeln und dem Bestehen eines septischen Schocks zu bestehen (28, 42). In einer Studie über das „Follow-Up“ septischer Patienten konnte gezeigt werden, dass es erst nach etwa 2 Wochen zu einem signifikanten TNF- $\alpha$ -Unterschied zwischen den Überlebenden und nicht Überlebenden kam (60). Es konnten in der Literatur keine Angaben über die Beeinflussung von Wundinfektion und Pneumonie auf das TNF- $\alpha$  gefunden werden. Patienten mit abdominaler Infektion wiesen präoperativ signifikant erhöhte TNF- $\alpha$ -Plasmaspiegel und postoperativ einen signifikant erhöhten Peak nach 2 Stunden auf, der mit dem APACHE II korrelierte und mit einer schlechten Prognose assoziiert war (108). Mokart (72) konnte nach größeren Operationen keinen Zusammenhang zwischen der TNF- $\alpha$ -Serumkonzentration und septischen Komplikationen finden. Bei nicht selektierten, intensivstationierten Patienten konnte bezüglich der Mortalität keinerlei Unterschied im Plasma gemessen werden, auch ein SIRS ging nicht mit erhöhten Werten einher. In der Studie von Friedland stellte sich die Anwesenheit von bioaktivem TNF-alpha im Plasma als ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität heraus, dabei korrelierte TNF- $\alpha$  negativ mit IL-6 (36). Jedoch reduzierte die postoperative Gabe von Immunglobulin bei kardiochirurgischen Patienten mit hohem Risiko, eine Sepsis zu entwickeln, identifiziert durch

einen APACHE II- Wert  $> 24$  Punkte und hohen TNF- $\alpha$ -Werten, die Mortalität und führte zu einem Abfall des APACHE-Scores (88).

Diese insgesamt sehr widersprüchlichen Ergebnisse, die eine klinische Wertigkeit von TNF- $\alpha$ -Serum-Spiegeln von Patienten mit Infektionen einschränken, lassen sich vermutlich aufgrund der starken Streubreite der Werte, die durch die relativ kurze biologische Halbwertszeit zustande kommt (75), erklären.

### **5.3 Verlauf von Interleukin-10**

Die Patienten, die postoperativ eine Infektion entwickelten, hatten zu jeder Messzeit erhöhte Werte des antiinflammatorisch wirkenden Interleukin-10. Am 3. postoperativen Tag konnte ein signifikanter Unterschied gemessen werden.

#### **5.3.1 IL-10 und Herzinsuffizienz**

In der Pathogenese der CHI wird eine pro-/antiinflammatorische Dysbalance beschrieben (14). Das IL-10 könnte eine wichtige kardioprotektive Rolle spielen, da es die Produktion der proinflammatorischen Mediatoren unterdrückt (115). Außerdem kann IL-10 als Zeichen für endogenen Schutz die neutrophil-endotheliale Interaktion (50) und die Proliferation von glattem Gefäßmuskel inhibieren, was für Patienten nach CABG wichtig sein könnte (97).

#### **5.3.2 IL-10 Antwort auf operatives Trauma**

Am Tag der Operation zeigte sich bei allen Patienten nach dem Eingriff ein Peak. Zum 1. postoperativen Tag sank der IL-10-Spiegel ab, um dann wieder anzusteigen.

IL-10 spielt eine wichtige Rolle in der postoperativen Immunsuppression. Verschiedene Arbeitsgruppen beschrieben den postoperativen IL-10-Verlauf nach einer Operation: Am 1. postoperativen Tag wurden signifikant erhöhte IL-10-Level (54, 66, 72, 105) und signifikant erhöhte mononukleäre IL-10-Expression (54) gemessen. Andere Arbeitsgruppen haben dagegen, wie wir, direkt postoperativ die höchsten Werte gemessen (107). Mokart (72) beschrieb den postoperativen späteren IL-10-Verlauf ähnlich dem unseren.

IL-10 steigt nach einer kardiochirurgischen Operation unter Gebrauch eines CPB an (6, 20, 77, 96, 97, 109, 115). Volk et al. (114) haben, wie wir, einen Peak eine Stunde nach Ende der Operation gemessen, der am 1. postoperativen Tag fast wieder auf Normalhöhe sinkt. Der

immunsuppressive Effekt von IL-10 könnte ein Faktor für die verminderte Immunreaktivität der Patienten nach CPB sein (77, 97, 114), die die Entwicklung einer Infektion fördern könnte. So war der Serumspiegel von IL-10 bei Patienten, die ein schweres SIRS nach einer herzchirurgischen Operation bekamen, vom 2. bis 4. postoperativen Tag signifikant erhöht (96). Unsere Infektionsgruppe hatte am 3. postoperativen Tag ein signifikant erhöhtes IL-10. Naldini et al. (77) zeigten, dass nach CPB erhöhte IL-10-Spiegel mit einer signifikanten Proliferationsverminderung von peripheren mononukleären Zellen und Th1-Zellen assoziiert sind, wobei das zirkulierende IL-10 scheinbar nicht die Ursache für diese monozytäre Deaktivierung ist (114).

### **5.3.3 IL-10 und Infektion**

Erst am 3. postoperativen Tag konnte ein signifikanter Unterschied des antiinflammatorisch wirkenden Interleukin-10 gemessen werden.

Die immunsuppressive Phase der Sepsis kann aus einer verminderten pro- oder erhöhten antiinflammatorischen Komponente bestehen (35). So konnten erhöhte Spiegel des IL-10 bei SIRS (2, 96), Sepsis (35, 61, 68, 69, 80) und Pankreatitis (35) nachgewiesen werden. Patienten mit septischem Schock und Nichtüberlebende wiesen noch höhere Werte auf (26, 37, 68). Trotz der antiinflammatorischen Wirkung waren hohe IL-10-Spiegel bei Patienten mit Sepsis (35, 42, 73, 109), septischen Schock (37, 73) sowie mit Fieber (35) bei Krankenhausaufnahme mit erhöhter Mortalität assoziiert. Bei Patienten mit septischem Schock korrelierte Plasma-IL-10 mit dem APACHE III und sagte die Inzidenz und die Schwere eines MOF voraus (37). Niedrige IL-10-Spiegel im Lungensekret waren signifikant mit einer schlechten Prognose eines ARDS assoziiert (31). So scheint IL-10 protektiv und schädigend zugleich zu wirken (26, 73).

Patienten, die einen postoperativen septischen Schock entwickelten, hatten direkt postoperativ signifikant erhöhte IL-10-Spiegel zu der Kontrollgruppe (72). Nach großem operativem Eingriff hatten Patienten, die postoperativ eine Wundinfektion bekamen, erhöhte, bis zum 10. postoperativen Tag ansteigende, doch nicht signifikant unterschiedliche IL-10-Spiegel zu der Kontrollgruppe (105). In unserer Infektionsgruppe stiegen die Werte nach dem direkt postoperativen Peak zum 3. postoperativen Tag noch einmal an, wobei sie in der Kontrollgruppe am 3. postoperativen Tag auf präoperative Spiegel sanken, um zum 7. postoperativen Tag nochmals anzusteigen. Es scheint, dass eine erhöhte IL-10-Konzentration und Produktion für eine überschießende oder persistierende antiinflammatorische Antwort auf das operative Trauma steht und so eine Immunsuppression auslöst, die der infektiösen Komplikation zugrunde liegt

(54, 105). Bei Patienten, die vor allem nach einer Gefäßoperation postoperativ eine myokardiale Ischämie entwickelten, wurde die Höhe eines direkt postoperativen IL-10-Peaks mit der Entwicklung einer schweren Infektion assoziiert (107). Die Serumspiegel von IL-10 (2.-4. postoperativer Tag) waren in der Arbeit von Sablotzki et al. bei Patienten mit schwerem SIRS nach kardiochirurgischer Operation signifikant erhöht (96).

## **5.4 Verlauf des C-reaktiven Proteins**

Bei der Messung des CRPs konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden. Das C-reaktive Protein ist als Akute-Phase-Protein und klassischer Entzündungs- und Inflammationsparameter vor allem mit Infektion assoziiert, aber auch bei ischämischer Herzerkrankung und Operation spielt es eine Rolle.

### **5.4.1 CRP und Herzinsuffizienz**

CRP ist vermutlich als Inflammationsparameter vor allem bei der ischämischen Herzerkrankung und dort in die Atherogenese miteinbezogen. CRP soll bei der Entstehung von arteriellen Plaques im Rahmen des zugrunde liegenden Entzündungsprozesses hepatisch unabhängig von glatten Muskelzellen, Makrophagen, Leukozyten und verletzten Endothelzellen gebildet werden (12, 13, 46). Außerdem werden in humanem Atherom IL-6-Gene exprimiert (96) und IL-6 ist der hauptsächlichste hepatische Stimulus für das Akute-Phase-Protein CRP (12). CRP veranlasst wiederum endotheliale Zellen zur Produktion von Adhäsionsmolekülen (12, 30, 93), es aktiviert Komplement (3, 12, 30, 93), es reguliert die Expression der NO-Synthetase und -Synthese, moduliert die Oxidation von LDL (93), und es bindet in vitro selektiv LDL-Partikel (46).

So werden erhöhte CRP-Basislevel (vor allem  $>3$  mg/l) in scheinbar gesunder Population mit dem Risiko eines Myokardinfarkts, einem Schlaganfall, peripherer Gefäßkrankheit und kardiovaskulärem Tod assoziiert (12, 93). Der CRP-Basislevel scheint ein Marker für die Ausbreitung der Atherosklerose und der instabilen und vulnerablen Plaques zu sein (30). 6 Stunden nach einem akuten Myokardinfarkt steigt CRP (9, 12) mit einem Peak nach 3-4 Tagen an (9). CRP korreliert mit der Größe eines Infarkts (92). In einer „Follow-Up“-Studie mit 247 Patienten über 10 Jahre nach Herzinfarkt, die im Median erhöhte CRP-Werte zu einer Kontrollgruppe hatten, stellte sich CRP als Mortalitätsprediktor heraus (92). Bei 269 Patienten nach akutem Infarkt zeigte sich, dass das CRP in der Gruppe mit Herzversagen höher und das Peak-CRP (vor allem  $> 85$  mg/l) ein unabhängiger Prädiktor für den Tod durch Herzversagen im folgenden Jahr war (9). Bei Patienten mit instabiler Angina und akutem Koronarsyndrom ist

CRP wiederholt mit wiederkehrender Angina, Myokardinfarkt und Tod assoziiert worden (9, 12, 13, 94), dagegen wurden bei Patienten in stabiler Postmyokardinfarktphase (12) inkonsistente Ergebnisse mit sehr verschiedenen CRP-Konzentrationen (von 0,66 mg/l bis 15 mg/l) erhoben. Doch auch bei Patienten mit CHI wurde ein erhöhter CRP-Spiegel beobachtet, der mit stationärer Wiederaufnahme und Mortalität assoziiert war. In einer Studie mit 76 Patienten stieg CRP mit dem NYHA-Grad an (zwischen 0,74 mg/l und 12,2 mg/l), vor allem eine EF < 30% ging mit erhöhtem CRP einher (3). Haidari et al. (46) zeigten in einer Studie mit 284 Patienten, dass CRP signifikant mit dem Grad der koronararteriellen Krankheit, koronarangiographisch nachgewiesen, korreliert, wobei CRP-Konzentrationen von 2,09 mg/l bis 2,38 mg/l gemessen wurden. Unsere Patienten hatten zwar am Aufnahmetag ein CRP von 0,4 mg/l in der Kontrollgruppe und 2,53 mg/l in der Infektionsgruppe, die ein signifikant höheres NYHA-Stadium und eine signifikant niedrigere EF aufweist, doch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Zusammengefasst wird deutlich, dass CRP eher als ein Marker für akute als für stabile Phasen der KHK zu werten ist (92, 94) und so in unserer chronisch kranken Patientengruppe weniger aussagekräftig ist.

#### **5.4.2 CRP-Antwort auf Operation**

CRP ist nach Trauma und Operation erhöht (69, 105). Es folgt dem IL-6-Verlauf um etwa einen Tag verzögert (105, 109). Nach pädiatrischer kardiochirurgischer Operation unter Verwendung eines CPB steigt CRP mit einem Peak von 14 mg/l am 2. postoperativen Tag an, Patienten mit postoperativer Infektion hatten einen etwas höheren Peak und wieder ansteigende Werte am 5. postoperativen Tag (35). Auch bei erwachsenen, kardiochirurgischen Patienten ist der postoperative Verlauf mit einem Peak am 2.-3. postoperativen Tag beschrieben (7, 24, 59, 106). Unser postoperativ gemessenes CRP verläuft ähnlich, dennoch in viel niedrigerer Konzentration und wie in der Arbeit von Aouifi (7) ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

#### **5.4.3 CRP und Infektion**

Als klassischer Infektionsmarker werden bei Sepsis erhöhte CRP-Konzentrationen gemessen (28, 63, 69). CRP korreliert mit der inflammatorischen Antwort (63) und signifikant mit IL-6, allerdings um 24 Stunden versetzt (28). Vor allem bei bakterieller Sepsis soll CRP besser als Temperatur und Leukozyten den Grad der Infektion (SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock nach den Kriterien der „Society of Critical Care Medicine Consensus Conference“ (4)) identifizieren (69). Eine Konzentration von 50 mg/l ist sehr sensitiv und spezifisch mit der

Entwicklung einer Sepsis assoziiert (63). CRP ist im „Infection Probability Score (IPS) eines der Kriterien und wies sich als einzelner Faktor neben der Herzfrequenz als bester Infektionsprädiktor aus (86). Allein allerdings kann CRP nicht das durch Infektionen ausgelöste SIRS von anderen Ursachen unterscheiden (63). Bei 61 kritisch kranken Patienten mit Verdacht auf Sepsis konnte CRP nicht als Mortalitätsprädiktor validiert werden (87). Bei Intensivpatienten einer allgemeinen - internistischen und chirurgischen - Intensivstation, die Pneumonie und Wundinfektion entwickelt hatten, war CRP bei Aufnahme signifikant erhöht. Die AUC von CRP bezüglich einer Infektion betrug am 1.Tag 0,768 und im Verhältnis zum 4. Tag sogar 0,857 (91). Einige Studien zeigen, dass erhöhte präoperative CRP-Spiegel mit postoperativen infektiösen und septischen Komplikationen nach kardiochirurgischer Operation assoziiert sind (15, 34). In der Studie von Lannergard (59) waren in der Infektgruppe vom 2.-3. Tag signifikant höhere Werte (um 168-276 mg/l) zu messen, dennoch war der Unterschied zwischen prä- und postoperativen CRP-Werten nach kardiochirurgischem Eingriff nicht hilfreich, eine postoperative Infektion frühzeitig vorauszusagen. Aouifi et al. (7) konnten, wie wir, gar keinen Unterschied im CRP-Verlauf zwischen kardiochirurgischen Patienten mit und ohne Infektion finden. In unserer Studie stiegen in der Gruppe mit Infektion die CRP-Spiegel, die lediglich Konzentrationen bis im Median 15,4 mg/l aufwiesen, erst zum 7. postoperativen Tag auffällig an, kurz nach der Operation hatte die Kontrollgruppe sogar ein höheres CRP. Wahrscheinlich ist das CRP bei allen Patienten nach operativem Trauma derart hochreguliert, dass es wenn überhaupt, erst spät zwischen Infektion und Nichtinfektion unterscheiden kann.

## **5.5 Verlauf der Leukozytenzahl**

Unsere Patienten hatten bei Aufnahme ins Krankenhaus normale Leukozytenzahlen (6,49/ $\mu$ l-7,78/ $\mu$ l). Postoperativ wurden erhöhte Werte gemessen (12,3/ $\mu$ l-13,7/ $\mu$ l), mit einem Peak, der vom 1. bis 3. postoperativen Tag (14,2/ $\mu$ l-15,7/ $\mu$ l) zu verzeichnen war. Zum 7. postoperativen Tag hin sank der Leukozytenspiegel (12,32/ $\mu$ l-11,2/ $\mu$ l). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

### **5.5.1 Leukozytenzahl und Herzinsuffizienz**

Übereinstimmend mit früheren Berichten haben unsere chronisch herzinsuffizienten Patienten keine signifikant veränderte Leukozytenzahl zu einer Kontrollgruppe (29, 104). Im Verlauf wurden bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit durch Krankenhausaufenthalt verbessertem klinischem Outcome (eingeteilt durch NYHA und EF) tendenziell niedrige und bei

Patienten mit schlechterem Outcome erhöhte Leukozytenzahlen beschrieben (104). Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom dagegen hatten signifikant erhöhte Leukozyten (29).

### **5.5.2 Entwicklung der Leukozytenzahl bei Operationen**

Nach einem operativen Eingriff werden meist erhöhte Leukozytenzahlen gefunden (82). Patienten nach chirurgischem Stress entwickeln oft ein nichtinfektiöses SIRS (63). Veränderte Leukozytenzahlen sind eines der SIRS-Kriterien (4). Nach einem operativen Trauma konnten bei Patienten unter 75 Jahren ein signifikanter und bei Patienten über 75 Jahren kein signifikanter Leukozytenanstieg gemessen werden, obwohl die älteren Patienten öfter ein postoperatives SIRS entwickelten (82).

Nach kardiochirurgischer Operation unter Verwendung eines CPBs steigt die Leukozytenzahl (auf 13 000 bis 18 000 Zellen/mm<sup>3</sup>) an, mit einem Peak am 1. bis 2. postoperativen Tag (24, 59, 95). Unsere Patienten haben einen ähnlichen Leukozytenverlauf, doch kann kein signifikanter Unterschied gemessen werden. Interessanterweise weisen Patienten mit höherer IL-6-Antwort auf kardiale Operation auch höhere Leukozytenzahlen auf (95).

### **5.5.3 Leukozytenzahl und Infektion**

Veränderte Leukozytenzahlen werden als klassische Entzündungsparameter in der klinischen Infektionsdiagnose benutzt. Eine Leukopenie (< 4000 Zellen/mm<sup>3</sup>) und eine Leukozytose (> 12000 Zellen/mm<sup>3</sup>) sind durch die „Society of Critical Care Medicine Consensus Conference“ als eines der Kriterien der Definition des SIRS und der Sepsis definiert (4). Auch im APACHE II-Score (55) und im neu entwickelten „Infection Probability Score“ (IPS) (86) ist eine veränderte Leukozytenzahl ein Kriterium. In letzterem konnte es sich als einzelner Faktor allerdings nicht als infektionsprädiktiv ausweisen. Bei 74 Intensivpatienten einer allgemeinen Intensivstation mit Infektion wurden bei Aufnahme signifikant erhöhte Leukozyten gemessen mit einem infektionsindikativen AUC-Wert von 0,686, keine Signifikanz war im Verhältnis Tag 4 zu Tag 1 zu finden (91). Friedland et al. (36) dagegen konnten keinen signifikanten Unterschied der Leukozytenzahl bei Aufnahme auf die allgemeine Intensivstation zwischen Überlebenden und nicht Überlebenden finden. Pettilä et al. (87) bestätigten diese Aussage bei Intensivpatienten mit Verdacht auf Sepsis, mit einer AUC von 0,551 bezüglich der Mortalität.

In der Lannergard-Studie hatten Patienten nach kardiochirurgischer Operation unter Verwendung eines CPB, die eine Infektion wie Pneumonie oder Wundinfektion entwickelten, am 3. postoperativen Tag signifikant erhöhte Leukozyten zur Kontrollgruppe, im Verhältnis zu

präoperativen Werten gab es keinen signifikanten Unterschied, die Leukozytenzahl konnte sich nicht als Infektionsmarker behaupten (59). In unserer Studie konnte die Leukozytenzahl weder prädiktiv noch diskriminierend mit einer Infektion in Zusammenhang gebracht werden.

## **5.6 Interpretation der infektionsprädiktiven Werte**

IL-6 stellte sich im Vergleich zu jeder Zeit als bester Infektionsindikator bei Patienten, die nach herzchirurgischer Operation eine Infektion entwickelten, heraus. Schon präoperativ konnte anhand des IL-6 eine postoperative Infektion mit einem AUC von 0,71 prognostiziert werden. Postoperativ verbesserte sich der Indikationswert noch bis auf eine AUC von 0,83. Das IL-10 als antiinflammatorisches Interleukin reagierte spät auf eine Entzündungsentwicklung, die Infektion war zu diesem Zeitpunkt klinisch schon erfassbar, es hatte keinen prädiktiven Wert mehr. Sowohl TNF- $\alpha$  als auch die Leukozytenzahl und das CRP versagten als Infektionsprädiktor.

Die erhobene Prognosewertigkeit von IL-6 bestätigt die bisherige Annahme, dass IL-6 bei Patienten, die nach CPB eine Infektion entwickeln, einen hohen Stellenwert als laborchemischer Marker hat (59, 96, 97). IL-6 stellt einen anerkannten Prädiktor für das „Outcome“ septischer Patienten dar (35, 74, 75, 87) und ist der aktuell am besten untersuchte Gradmesser für die Aktivität eines inflammatorischen Geschehens (35, 96). Darüber hinaus reagiert IL-6 einzigartig konstant auf Trauma (10, 35, 48, 59, 61, 66, 72, 82, 107, 118). Zahlreiche Arbeiten beschreiben den erhöhten IL-6-Spiegel bei Vorliegen posttraumatischer infektiöser Komplikationen (10, 48, 72, 81, 109, 118). Noch dazu ist IL-6 ein guter Marker für die Schwere und das Mortalitätsrisiko der chronischen Herzkrankheit (52, 65, 76, 83). Die Vermutung, dass eine schon vor der Operation begonnene Akute-Phase-Antwort für ein herabreguliertes Immunsystem während und nach der Operation verantwortlich ist, welches die Entwicklung von Infektionen erleichtert (48), könnte für die guten präoperativen prädiktiven Werte von IL-6 ein Anhaltspunkt sein. Laborchemisch kann IL-6 im Routinelabor in kurzer Zeit bestimmt werden, doch weist es eine große interindividuelle Streuung auf, die die klinische Verwertbarkeit einschränken könnte (59). Ein weiterer Grund für die diagnostische Überlegenheit könnte die - bei Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen oft eingeschränkte- vom Leberparenchym unabhängige Synthese und Freisetzung von IL-6 sein (35). Erhöhte Spiegel des antiinflammatorischen IL-10 sind bei Sepsis und septischem Schock (35, 37, 42, 73, 109) mit erhöhter Mortalität assoziiert. Der postoperative Verlauf bei Infektionentwicklung wird uneinheitlich beschrieben (72, 96, 105). Als Interleukin der immunsuppressiven Phase bei Sepsis und Trauma kann IL-10 wahrscheinlich erst spät infektionsprädiktive Eigenschaften übernehmen und ist so dem IL-6 unterlegen. Nach

kardiochirurgischer Operation wurde in einigen Arbeiten eine infektionsprädiktive Wertigkeit des CRP gezeigt (15, 34), die wir nicht bestätigen konnten. Zwar werden bei Sepsis und Infektionen erhöhte CRP-Werte gemessen (28, 63, 69, 86, 91) und nach Trauma steigt es mit der Infektionsentwicklung an (35, 59, 105), doch ist das CRP vermutlich bei allen Patienten nach operativem Trauma hochreguliert und kann, wenn, erst spät zwischen Infektion und Nichtinfektion unterscheiden (7). Gabay et al. (38) fanden limitierend heraus, dass CRP noch erhöht ist, wenn der inflammatorische Stimulus schon beseitigt wurde. Dazu tritt es zeitlich später im Plasma auf, so dass IL-6 aus diesem Grund dem konventionellen Entzündungsparameter CRP als Infektionsmarker überlegen ist (59). Dem TNF- $\alpha$  wurde bisher in der Literatur als Infektionsprädiktor nach kardiochirurgischer Operation keine Aufmerksamkeit geschenkt. Die Angaben über die Assoziation von TNF- $\alpha$  mit der Mortalität nach Sepsis (25, 28, 42, 60) und mit der Infektionsentwicklung nach Trauma (36, 72) variieren stark. Vermutlich ist die klinische Wertigkeit von TNF- $\alpha$  -Serum-Spiegeln infektiöser Patienten eingeschränkt, da TNF- $\alpha$  bei inflammatorischen Ereignissen meist nur als kurzer Peak im Plasma erscheint und eine relativ kurze biologische Halbwertszeit hat (35, 75). Obwohl die Leukozytenzahl in einer Vielzahl von Infektionsscores wie dem APACHE II-Score (55), der Sepsis- und SIRS-Definition (4) und dem „Infection Probability Score“ (86) enthalten ist, ist ein infektionsprädiktiver Wert wie in unserer Studie auch in anderen Arbeiten (36, 59, 86, 87, 91) nicht verwertbar. Richtungweisend ist vermutlich auch hier, dass die vor allem vom operativen Trauma bei allen Patienten hochregulierte Leukozytenzahl schwer zwischen einer postoperativen Infektion und Nichtinfektion unterscheiden kann.

## 5.7 Methodendiskussion

Es liegen wenige Untersuchungen vor, die den Verlauf und die Prognosewertigkeit der Zytokine vor, während und nach kardiochirurgischen Operationen bezüglich einer postoperativen Infektionsentwicklung untersuchten (59, 96). In diesem Zusammenhang wurden bisher noch nie die Zytokine IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  mit den Entzündungsparametern CRP und Leukozytenzahl über einen so langen Zeitraum gemessen.

Die Diagnose „Infektion“ wurde für Pneumonie und Wundinfektion anhand der CDC-Kriterien (39) und für Sepsis nach den Kriterien der „Society of Critical Care Medicine Consensus Conference“ erhoben (17). Die Anwendung beider Kriterien scheint aufgrund fehlender einheitlicher Definitionen gerechtfertigt (17). Die Kombination klinischer Merkmale mit laborchemischen und klinischen Untersuchungsergebnissen in diesen Kriterien ist ein entscheidender Vorteil. Von Nachteil ist das fehlende Zeitintervall der CDC-Kriterien, zum Beispiel für die Pneumonie als nosokomiale Infektion (39, 17). Die Diagnose nosokomialer Infektionen ist bei kardiochirurgischen Patienten erschwert, da das Trauma und die Anwendung eines CPB an sich laborchemische und klinische Zeichen einer Inflammation hervorrufen können. Um in diesem Hinblick möglichst gleiche Voraussetzungen zu schaffen, wählten wir ein Patientenkollektiv, das ähnlich schweren und langen operativen Eingriffen ausgesetzt war.

Die Mediatorfreisetzung wird durch zahlreiche Faktoren wie Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand und Morbidität beeinflusst (18, 35). Die Einschlusskriterien sind ein Versuch, diese Störgrößen auszuschalten, doch würde die Bildung eines „Matched Pairs“-Studiendesigns vermutlich noch genauere Ergebnisse erzielen. Die Aussagekraft der Analyse der Prognosewertigkeit unserer Parameter anhand der ROC-Kurven (47) ist sicherlich aufgrund der verhältnismäßig geringen Patientenzahl eingeschränkt, eine einfache Maßnahme zur Verbesserung der statistischen Aussagekraft und der Festlegung einer geeigneten Cut-Off-Grenze wäre die Untersuchung größerer Patientenzahlen.

Der Organismus birgt ein komplexes Zusammenspiel der Produktion der Zytokine, der Zytokinrezeptoren und der darauffolgenden Prozesse, die die Konzentration gemessener zirkulierender Zytokine beeinflusst. Bei der Bestimmung zirkulierender Zytokine kann ein bedeutender Anteil der ursprünglich freigesetzten immunmodulatorischen Mediatoren durch Bindung an rezeptortragende Zellen der Messung entgehen (18, 19). Andererseits können zirkulierende Rezeptoren auch zu einer Erhöhung der Zytokinaktivität führen, indem sie das Zytokin während des Transports vor Proteolyse schützen und so ein Reservoir für aktives und potentiell aktives Zytokin bilden (10). Es gibt im Wesentlichen zwei Methoden, um Zytokine zu

messen: immunquantitativ oder mittels Bioassay. Beide Verfahren weisen Mängel auf. Konventionelle Assays sind meist nicht in der Lage, IL/IL-Rezeptor-Komplexe zu diagnostizieren. Es kommt zu einer Unter- oder Überbewertung der Konzentrationen oder der potentiellen biologischen Aktivität der zirkulierenden Parameter (10). Die in unserer Studie verwendeten Sandwich-ELISA's sollen auch IL/IL-Rezeptor-Komplexe detektieren können, womit eine mögliche Fehlerquelle bei der Bewertung der biologischen Aktivität entfällt. Weiterhin steht offen, ob die gebräuchlichen ELISA-Kits zwischen biologisch aktivem und inaktivem Material unterscheiden können. Bioassays besitzen diesbezüglich einen theoretischen Vorteil (10). Allerdings weisen sie eine zu niedrige Spezifität auf (10, 19, 28) und messen auch andere Mediatoren mit zytokinähnlicher Aktivität (10, 28). Die Absolutwerte der verschiedenen Studien sind schwierig zu vergleichen, da die Bestimmungskits im Hinblick auf die Antikörperspezifität und die verwendeten Standards nicht ausreichend standardisiert sind. So können die Messungen derselben Proben unterschiedliche Ergebnisse ergeben (10, 28). Allgemein weisen Zytokinmessungen breite Streuungen auf. Aus diesem Grund ist empfehlenswert, den Verlauf der jeweiligen Mediatoren auf dem individuellen unterschiedlichen Niveau zu begutachten. Die Mediatorfreisetzung verläuft phasenweise (16). Durch öftere Blutabnahmen könnten in der anscheinend für die Infektionsentwicklung bedeutenden frühen postoperativen Phase die Mediatorveränderungen genauer festgehalten werden. Zuletzt ist zu beachten, dass erhöhte Serumspiegel proinflammatorischer Zytokine oft auch ohne klinisches Korrelat bleiben (96, 97). Daher sollte man sie stets mit Rücksicht auf den Gesamtzustand des Patienten deuten. Trotz all dieser Vorbehalte ist festzuhalten, dass in zahlreichen Studien zirkulierende Zytokine gut mit klinischen Zustandsbildern und Verläufen korrelierten.

## 5.8 Schlussfolgerung

Die chronische Herzinsuffizienz und die kardiochirurgische Operation beeinflussen das Immunsystem. Kardiochirurgische Patienten sind so einem höheren Risiko ausgesetzt, eine postoperative infektiöse Komplikation zu entwickeln. Die Patienten, die eine spätere Infektion haben, unterscheiden sich in der Reaktion ihres Immunsystems gegenüber der Kontrollgruppe.

IL-6 hob sich im Vergleich deutlich von den anderen untersuchten Parametern ab. Zu allen Messzeitpunkten konnten in der Infektionsgruppe signifikant erhöhte Werte gemessen werden.

So stellte sich IL-6 als ein guter Indikationsparameter für eine Infektion heraus. Darüber hinaus hat IL-6 den besten prädiktiven prognostischen Wert bezüglich einer Infektionsentwicklung.

Direkt postoperativ ist IL-6 ein unabhängiger Risikofaktor für eine spätere Infektion. Das IL-10 reagierte spät auf eine Entzündungsentwicklung. Sowohl TNF- $\alpha$  als auch die Leukozytenzahl und das CRP versagten als Infektionsprädiktoren.

Dass die schon präoperativ signifikant erhöhte IL-6-Konzentration auf die immunologisch wichtige kardiale Insuffizienz hindeuten könnte, die diese Patienten einem höherem Infektionsrisiko aussetzt, wäre übereinstimmend mit dem Befund, dass sich auch eine niedrigere präoperative EF als ein unabhängiger Risikofaktor für eine spätere Infektion herausstellte. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass IL-6 im klinischen Alltag eine wichtige Rolle im Erkennen des Immunstatus kardiochirurgischer Patienten und der frühzeitigen Risikoabschätzung einer Infektionsentwicklung übernehmen könnte. Da anhand des IL-6 die individuelle Infektionsgefährdung früher als anhand der konventionellen Entzündungsparameter festgestellt werden kann, könnte rechtzeitig mit einer interventionellen immunmodulatorischen Therapie begonnen werden, um eine verbesserte Ausgangslage zu schaffen.

## 6. Zusammenfassung

Kardiochirurgische Patienten sind durch postoperative infektiologische Komplikationen gefährdet. Sowohl die chronische Herzkrankheit als auch der operative Eingriff mit Beteiligung eines kardiopulmonaren Bypasses führen zu immunologischen Reaktionen ihres Organismus, die eine Entwicklung einer postoperativen infektiösen Komplikation fördern könnten. Eine Dysbalance des Immunsystems zwischen Pro- und Antiinflammation ist mit einer vermehrten Freisetzung von Zytokinen und einer erhöhten Inzidenz von Infektionen, Sepsis und Mortalität assoziiert. Die vorliegende Untersuchung sollte unter Beachtung des Einflusses der chronischen Herzkrankheit und der kardiochirurgischen Intervention auf das Immunsystem den Immunstatus von Patienten, die postoperativ eine Infektion entwickelten, gegenüber Patienten ohne postoperative Infektion vergleichen, gemessen anhand der Zytokine IL-6, IL-10 und TNF- $\alpha$  und den Entzündungsparametern CRP und Leukozytenzahl. Darüber hinaus untersuchten wir die einzelnen Laborparameter auf ihren prädiktiven Wert im Hinblick auf die Entwicklung einer postoperativen Infektion.

Hierzu wurden 46 Patienten in diese prospektive Studie eingeschlossen, die sich aufgrund einer KHK und einer sekundären Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA II bis IV einer kardiochirurgischen Intervention (CABG) unterziehen mussten. Am Aufnahmetag sowie präoperativ, direkt postoperativ, am ersten, dritten und siebten postoperativen Tag wurden die Konzentrationen von IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  mittels ELISA bestimmt. Postoperativ wurde täglich das Auftreten infektiöser Komplikationen wie Wundinfektion, Katheterinfektion, Pneumonie oder Sepsis dokumentiert. Die Diagnose erfolgte anhand von international anerkannten Kriterien. Aufgrund dieses Schemas konnten 13 Patienten der Infektionsgruppe und 33 Patienten der Nichtinfektionsgruppe zugeteilt werden.

Es war bei allen Patienten ein Serumbasisspiegel von IL-6, IL-10 und TNF- $\alpha$  nachweisbar. Der Basisspiegel von CRP ( $<5\text{mg/l}$ ) und den Leukozyten ( $6,49/\mu\text{l}$ - $7,78/\mu\text{l}$ ) war unauffällig. Alle gemessenen Zytokine waren zu allen Messzeiten in der Infektionsgruppe erhöht, wobei sich IL-6 zu allen Zeitpunkten und IL-10 am 3. postoperativen Tag gegenüber der Nichtinfektionsgruppe signifikant unterschied. Der Vergleich von CRP und den Leukozyten innerhalb der Gruppen zeigte weder einen einheitlichen Verlauf noch einen signifikanten Unterschied auf. IL-6 stellte sich im Vergleich zu jeder Zeit als bester Infektionsindikator heraus. Schon präoperativ war IL-6 mit einer AUC von 0,71 prädiktiv für eine Infektion. Das IL-10 als antiinflammatorisches Interleukin (mit einer AUC 0,77 am 3. postoperativen Tag) reagierte spät auf eine Entzündungsentwicklung. Da die Infektion zu diesem Zeitpunkt schon klinisch erfassbar war,

hatte es keinen prädiktiven Wert mehr. Sowohl TNF- $\alpha$  als auch die konventionellen Laborparameter Leukozytenzahl und CRP waren in unserem Setting ungeeignet, eine postoperative Infektion zu detektieren.

Sowohl in unserer Studie als auch in der Literatur spiegelt IL-6 im Vergleich zu den anderen Parametern den Einfluss der chronischen Herzkrankheit und der kardiochirurgischen Intervention auf den Immunstatus am einheitlichsten wieder. Der IL-6-Spiegel korreliert gut mit der Inzidenz einer postinfektiösen Komplikation. Obwohl IL-6 aufgrund seiner individuellen Streubreite sicherlich nicht der perfekte Test ist, scheint er von den erhobenen Parametern am besten geeignet zu sein, im klinischen Alltag eine Rolle im Erkennen des Immunstatus kardiochirurgischer Patienten und der frühzeitigen Risikoabschätzung einer Infektionsentwicklung zu übernehmen. Somit könnte frühzeitiger als bisher anhand der konventionellen Laborparameter eine Infektionsgefährdung des einzelnen Patienten erkannt und mit Hilfe einer interventionellen immunmodulatorischen Therapie eine verbesserte Ausgangslage geschaffen werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT: A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 517-526
2. Adrie C, Pinsky MR: The inflammatory balance in human sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 364-37
3. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbieta-Echezarreta M, González-Arencibia C: C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 331-336
4. 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: 864-874
5. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ: Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1426-1430
6. Asimakopoulos G: Systemic inflammation and cardiac surgery: un update. *Perfusion* 2001; 16:353-360
7. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, et al.: Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 3171-6
8. Baigry RJ, Lamont PM, Whiting S, Morris PJ: Portal endotoxin and cytokin responses during abdominal aortic surgery. *Am J Surg* 1993; 166: 248-251
9. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P: C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J* 2003; 145: 1094-1101
10. Biffl WL, Moore EE., Moore FF, Peterson VM: Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg* 1996; 224:647-664
11. Blackwell TS, Christmann JW: Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* 1996; 77: 110-117
12. Blake GJ, Ridker PM: Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Int Med* 2002; 252: 283-294
13. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Hafner G, Meyer J: Die Rolle von Inflammation und Infektion bei akutem Koronarsyndrom. *Herz* 2001; 26: 9-18

14. Blum A, Miller H: Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. *Annu Rev. Med* 2001; 52: 15-27
15. Boeken U, Feindt P, Zimmermann N, Kalweit G, Petzold T, Gams E: Increased preoperative C-reactive protein-values without signs of infection and complicated course after cardiopulmonary bypass operations. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1998; 13: 541-545
16. Bone RC: The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-469
17. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society Critical Care of Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655
18. Bone RC: Toward a theory regarding the pathogenesis if the systemic inflammatory response: What we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996,24; 1:163-172
19. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA: Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-243
20. Brix-Christensen V, Vestergaard C, Johnson CK, Andersen SK, Dreyer K, Hjortdal VE, Ravn HB, Tonnesen E: Plasma cytokines do not reflect expression of pro- and anti-inflammatory cytokine mRNA at organ level after cardiopulmonary bypass in neonatal pigs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 525-531
21. Brun-Boisson C, Doyon F, Carlet J, et al.: Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274: 968-74.
22. Brun-Boisson C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl. 1: S64-74
23. Brunner E, Domhof S, Langer F: Non-parametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. John Wiley & Sons, 2002.
24. Burzotta F, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Gliela F, Luciani N, Zamparelli R, Schiavello R, Donati MB, Maseri A, Possati GF, Andreotti F: Relation of the -174 G/C polymorphism of Interleukin-6 to Interleukin-6 plasma levels and to length of hospitalization after surgical coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1125-1128
25. Casey LC, Balk RA, Bone RC: Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:771-778

26. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D: Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Inf Dis* 2003; 35: 535-544
27. Cruickshank AM, Fraser WD, Burus HJG et al.: Response of serum Interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Colch)* 1990; 79: 161-165
28. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, Lamy M: Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 15: 357-361
29. Deliargyris EN, Raymond RJ, Theoharides TC, Boucher WS, Tate DA, deHemmer GJ: Sites of Interleukin-6 release in patients with acute coronary syndromes and in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 913-918
30. De Winter RJ, Heyde GS, Koch KT, Fischer J, van Straalen JP, Bax M, Schotborgh CE, Mulder KJ, Sanders GT, Piek JJ, Tjissen JGP: The prognostic value of pre-procedural plasma C-reactive protein in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2002; 23: 960-966
31. Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT, Kunkel SL, Burdick MD, Armstrong I et al.: The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1996; 125: 191-196
32. Drabe N, Zünd G, Grünenfelder J, Sprenger M, Hoerstrup SP, Bestmann L, Maly FE, Turina M: Genetic predisposition in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery is associated with an increase of inflammatory cytokines. *Eur J Cardio Thorac Surgery* 2001; 20: 609-613
33. Ferrari R: The role of TNF in cardiovascular disease. *Pharmacological Research* 1999; Vol.40,2:97-103
34. Fransen EJ, Maessen JG, Elenbaas TW et al.: Enhanced preoperative C-reactive protein plasma levels as a risk factor for postoperative infections after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 134-138
35. Fraunberger P, Walli AK, Seidel D: Zytokinanalytik. Was ist machbar-was ist sinnvoll? *Internist* 2001; 42: 35-46
36. Friedland S, Porter JC, Daryanani S, Bland JM, Screatton J, Vesely MJJ, Griffin GE, Bennett ED, Remick DG: 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, Vol. 24; 11: 1775-1780

37. Friedman G, Jankowski S, Marchant A, et al.: Blood interleukin-10 levels parallel the severity of septic shock. *J Crit Care* 1997; 12: 183-187
38. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54
39. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC Definitions for nosocomial infections 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140
40. Genth-Zotz S, Bolger AP, Anker SD: Tumor-Nekrose-Faktor alpha bei chronischer Herzinsuffizienz. Klinische Manifestation und therapeutische Möglichkeiten. *Herz* 2001; 26: 437-446
41. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ et al.: General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1995; 221: 372-380
42. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A: Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Inf Dis* 2000; 181: 176-180
43. Groeneveld PHP, Kwappenberg KMC, Langermanns JAM, Nibbering PH, Curtis L: Relation between pro- and antiinflammatory cytokines and the production of nitric oxide (NO) in severe sepsis. *Cytokine* 1997, Vol. 9; 2: 138-142
44. Grossman GB, Rohde LE, Clausell N: Evidence for increased peripheral production of tumor necrosis factor- $\alpha$  in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 88: 578-580
45. Grover FL, The Society of Thoracic Surgeons National Database: Current status and future directions. *Ann Thorac Surg* 1999; 68 (2): 367-73
46. Haidari M, Javadi E, Sadeghi B, Hajilooi M, Ghanbili J: Evaluation of C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, as a risk factor for stable coronary artery disease. *Clin Biochem* 2001; 33: 309-315
47. Hanley JA, McNeill BJ: The meaning and use of the area under a receiver operating curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36
48. Haupt W, Riese J, Mehler C, Weber K, Zowe M, Hohenberger W: Monocyte function before and after surgical trauma. *Dig Surg* 1998; 15: 102-104
49. Hauser GJ, Ben-Ari J, Colvin MP, Dalton HJ, Hertzog JH, Bearb M, Hopkins RA, Walker SM: Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Intensive Care Med* 1998; 24: 481-486

50. Hayward R, Nossuli TO, Scalia R, Lefer AM: Cardioprotective effect of Interleukin-10 in murine myocardial ischemia reperfusion. *Eur J Pharmacol* 1997; 334: 157-163
51. Herrera-Garza EH, Stetson SJ, Cubillos-Garzon A, Vooletich MT, Farmer JA, Torre-Amione G: Tumor necrosis factor- $\alpha$ , a mediator of disease progression in the failing heart. *CHEST* 1999; 115: 1170-1174
52. Kell R, Haunstetter A, Dengler TJ, Zugck C, Kübler W, Haass M: Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? *Eur Heart J* 2002; 23: 70-78
53. Kishimoto T: The biology of Interleukin-6, *Blood* 1989; 71: 1-10
54. Klava A, Windsor ACJ, Farmery SM, Woodhouse LF, Reynolds JV, Ramsden CW, Boylston AW, Guillou PJ: Interleukin-10, a role in the development of postoperative immunosuppression. *Arch Surg* 1997; 132: 425-429
55. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-828
56. Knuefermann P, Nemoto S, Baumgarten G, Misra A, Sivasubramaniam N, Carabello B, Vallejo J: Cardiac inflammation and innate immunity in septic shock. *CHEST* 2002; 121: 1329-1336
57. Kubota T, Miyagishima M, Alvarez RJ, Kormos R, Rosenblum WD, Demetris AJ et al.: Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: comparison of recent-onset and end-stage congestive heart failure. *J Heart Lung Trans* 2000; Vol.19; 9: 819-824
58. Küster H, Weiss M, Willeitner AE et al.: Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 1998; 352: 1271-1277
59. Lannergard A, Hersio K, Larsson A, Pauksen K, Venge P, Stahle E, Friman G: Evaluation of laboratory markers for the detection of infections in open-heart surgery patients. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 121-126
60. Lekkou A, Karakantzka M, Mouzaki A, Kalfarentzos F, Gogos CA : Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections. *Clin Diagn Labor Immunol* 2004; 1: 161-167
61. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-241
62. Lin E, Calvano SE, Lowry SF: Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117-126

63. Llewelyn M, Cohen J: Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: S10-S32
64. Mac Gowan GA, Mann DL, Kormos RL et al.: Circulating Interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1128-1131
65. Maeda K, Tsutamoto T et al.: High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *JACC* 2000; 36: 1587-93.
66. Majetschak M, Obertacke U, Waydhas C, Nast-Kolb D, Schade FU: Mediatorenmodulation bei Sepsis und Multiorganversagen. *Unfallchirurg* 2000; 103: 903-907
67. Mann DL, Young JB: Basic mechanism in congestive heart failure: recognizing role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994; 105: 897-904
68. Marchant A, Deviere J, Byl B et al.: Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet* 1994 ;343 : 707-708
69. Matot I, Sprung CL : Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001 ;27 : S3-S9
70. Mc Bride WT, Armstrong MA, Crockard AD, et al.: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *BR J Anaesth* 1995; 75: 724-33.
71. Metz CE: Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978;8:283-98.
72. Mokart D, Capo C, Blache JL, Delperro JR, Houvenaeghel G, Martin C, Mege JL: Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *British J Surg* 2002; 89: 1450-1456
73. Moore KW, Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A: Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683-765
74. Moskovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrmann A, Kilpatrick L: Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994; 22: 1102-1107
75. Müller-Werdan U: Septischer Schock und systemisches Entzündungsreaktions-Syndrom – Diagnostik. *Dtsch med Wochenschr* 2003; 2368-2371
76. Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Callahan US, Gilbert EM: Circulating concentrations of proinflammatory Cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 723-727

77. Naldini A, Borelli E, Carraro F, Giomarelli P, Toscano M: Interleukin-10 production in patients undergoing of cardiolumnonary bypass: evidence of inhibition of Th-1-type responses. *Cytokine* 1999; 1: 74-79
78. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJS, 5 SD: Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1838-1842
79. Niebauer J: Inflammatory mediators in heart failure. *Int J Cardiol* 1999; 72: 209-213
80. Oberholzer A, Oberholzer C, Lyle L, Moldawer: Interleukin-10: A complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Mrd* 2002; Vol. 30: S58-63
81. Oka Y, Murata A, Nishijima J. et al.: Circulating interleukin-6 as a usefull marker for predicting postoperative complications. *Cytokine* 1992; 4: 298-304
82. Ono S, Aosasa S, Tsujimoto H, Ueno C, Mochizuki H: Increased monocyte activation in elderly patients after surgical stress. *Eur Surg Res* 2001; 33: 33-38
83. Orús J, Roig E, Perez-Villa F, Paré C, Azqueta M, Filella X, Heras M, Sanz G : Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transpl* 2000 ; Vol.19, 5 : 419-425
84. Pan J, Fukuda K, Saito M, Matsutzaki J, Kodoma H, Sano M, Takahaski T, Kato T, Ogawa S: Mechanical stretch activates the JAK/STAT pathways in rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1999; 84: 1127-1136
85. Paparella D, Yau TM, Young E: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J of Cardio-thoracic Surg* 2002, 21; 232-244
86. Perez Bota D, Mélot C, Lopes Ferriera F, Vincent JL: Infection Probabilità Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2579-2584
87. Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M: Predictive value of procalcitonin and interleukin-6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1220-1225
88. Pilz G, Kaab S, Kreuzer E, Appell R, Werdan K: Early sepsis treatment with immunglobulin after cardiac surgery in score-identified high-risk patients. *Chest* 1994; 105: 76-82

89. Plenz G, Song ZF, Tjan TDT, Koenig C, Baba HA, Erren M, Flesch M, Wichter T, Scheld HH, Deng MC: Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 415-421
90. Qureshi SS, Lewis SM, Gant VA et al.: Increased distribution and expression of CD64 on blood polymorphnuclear cells from patients with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 258-65.
91. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY: Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002; 30: 529-535
92. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Berg K: C-reactive protein predicts death in patietns with previous premature myocardial infarction - a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis* 2002; 160: 433-440
93. Ridker PM: High-sensivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol* 2003; 92(suppl): 17K-22K
94. Rauchhaus M, Müller-Werdan U: Zytokine bei Herzerkrankungen. *Internist* 2001; 42: 75-84
95. Roth-Isigkeit A, Hasselbach L, Ocklitz E, Brückner S, Ros A, Gehring H: Inter-individual differences release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 80-88
96. Sablotzki A, Mann V, Simm A, Czeslick E: Veränderungen des Zytokin-Netzwerkes bei eskalierendem SIRS nach herzchirurgischen Operationen. *Anästhsiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36: 552-559
97. Sablotzki A, Mühling J, Dehne MG, Zickmann B, Silber RE, Friedrich I: Treatment of sepsis in cardiac surgery: role of immunoglobulins. *Perfusion* 2001; 16: 113-120
98. Sablotzki A, Friedrich I, Muhling J et al.: The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion* 2002; 17: 103-9
99. Sasayama S, Matsumori A, Kihara Y: New insights into the pathophysiological role for cytokines in heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 557-564
100. Schroeder S, Börger N, Wrigge H, Welz A, Putensen C, Hoeft A, Stüber F: A tumor necrosis factor gene polymorphism influences the inflammatory response after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 534-537

101. Seino Y, Ikeda U, Ikeda M et al.: Interleukin-6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions. *Cytokine* 1994; 6: 87-91
102. Selzmann CH, McIntyre JC, Shames BD, Whitehill TA, Banerjee A, Harken AH: Interleukin-10 inhibits human vascular smooth muscle proliferation. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 889-896
103. Shenkin A, Fraser WD, Series J et al.: The serum Interleukin-6 response to elective surgery. *Lymphokine Res* 1989; 8: 123-127
104. Shimokawa H, Kuroiwa-Matsumoto M, Takeshita A: Cytokine generation capacities of monocytes are reduced in patients with severe heart failure. *Am Heart J* 1998; 136: 991-1002
105. Slotwinski R, Olszewski WL, Chaber A, Slodkowski M, Zalewska M, Krasnodebski IW: The soluble tumor necrosis factor receptor-I is an early predictor of local infective complications after colorectal surgery. *J Clin Immun* 2002; 22.5:289-296
106. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM: Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1008-1016
107. Spies CD, Kern H, Schröder T, Sander M, Sepold H, Lang P, Stangl K, Behrens S, Sinha P, Schaffartzik W, Wernecke KD, Kox WJ, Jain U: Myocardial ischemia and cytokine response are associated with subsequent onset of infections after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2002; 95: 9-18
108. Tang GJ; Kuo CD, Yen TC, Kuo HS, Chan KH, Yien HW, Lee TY: Perioperative plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in infected patients. *Crit Care Med* 1996; 24(3): 423-428
109. Tønnesen E, Christensen VB, Toft P: The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol* 1996; Suppl.53: S1-S10
110. Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A, Wasslavik C, Bengtsson A, Ricksten SE: Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 944-949
111. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al.: Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *L Am Coll Cardiol* 1996; 5: 1291-1296
112. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A et al.: Interleukin.6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and high plasma level of

- Interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 391-398
113. Ueo H, Inoue H, Honda M et al.: Production of Interleukin-6 at operative wound sites in surgical patients. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 326-332
114. Volk T, Döpfmer UR, Schmutzler M, Rimpau S, Schnitzler H, Konertz W, Hoefflich C, Döcke WD, Spies CD, Volk HD, Kox WJ: Stress induced IL-10 does not seem to be essential for early monocyte deactivation following cardiac surgery. *Cytokine* 2003; 24: 237-243
115. Wan S, Yim APC: Cytokines in myocardial injury: impact on cardiac surgical approach. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1999; 16: S 107-S111
116. Wollert K, Drexler H: The renin angiotensin system and experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 838-849
117. Wortel CH, von Deventer SJH, Aarden LA et al.: Interleukin-6 mediates host defense response induced by abdominal surgery. *Surgery* 1993; 114: 564-570
118. Yamada T, Hisanaga M, Nakajima Y, Kanehiro H, Watanabe A, Ohyama T, Nishio K, Sho M, Nagao M, Harada A, Matsushima K, Nakano H: Serum Interleukin-6, Interleukin-8, hepatocyte growth factor, and nitric oxide changes during thoracic surgery. *World J Surg* 1998; 22: 783-790

## **8. Lebenslauf**

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

## 9. Danksagung

Es ist mir ein besonderes Bedürfnis, mich bei den nachfolgend aufgeführten Personen zu bedanken:

Ein besonderer Dank geht an meine Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, Klinikdirektorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité, Virchowklinikum und Campus Charité Mitte, der Universitätsmedizin Berlin für die Überlassung des Dissertationsthemas, die Planung der Studie sowie für die Finanzierung und die Einholung der gesetzlich erforderlichen Voten und Genehmigungen zur Durchführung dieser Studie. Weiterhin danke ich für die uneingeschränkt engagierte Betreuung und die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Mein allerherzlichster Dank für die stets motivierende und unermüdliche Betreuung und Beratung bei der Durchführung und Durchsicht meiner Arbeit geht an Dr. med. Michael Sander, Oberarzt und Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité, Virchowklinikum und Campus Charité Mitte, der Universitätsmedizin Berlin.

Weiterhin großen Dank bin ich Herrn Prof. Dr. Konertz, Leiter der Klinik für Kardiochirurgie des Universitätsklinikums Charité, Campus Charité Mitte, der Universitätsmedizin Berlin verpflichtet, der es mir ermöglichte, einen Teil der Untersuchungen in seiner Klinik durchzuführen.

Ich bedanke mich darüber hinaus bei dem ärztlich und pflegerisch tätigen Personal der entsprechenden Abteilungen für die Kooperation und Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen, sowie insbesondere bei Frau Egerer, MTA der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité, Virchowklinikum und Campus Charité Mitte, Universitätsmedizin Berlin, für die hervorragende Unterstützung im Labor.

Besonders bedanke ich mich bei Frau Dipl.-Math. G. Siebert, Wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für Biomedizin des Universitätsklinikums Charité, Campus Charité Mitte der Universitätsmedizin Berlin und bei Prof. Dr. K.-D. Wernecke (Sostana GmbH) für die gute Beratung bei der statistischen Analyse der Ergebnisse.

Abschließend möchte ich allen Patienten, die sich an dieser Studie beteiligten und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der aufgeführten Kliniken und Institute, die mir in jeglicher Art und Weise geholfen haben, meinen Dank aussprechen, ohne dass ich sie persönlich namentlich aufführen kann.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie für die verständnisvolle Unterstützung und großzügige Förderung bei der Durchführung dieser Arbeit.

## **Erklärung**

„Ich, Corinna Spaethe, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:  
-Erhöhtes Interleukin 6 nach kardiochirurgischen Operationen ist prädiktiv für Infektion-  
selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die  
Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

München, den 14.03.2009