

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe–Universität  
Frankfurt am Main

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski

**Wirkung von Iloprost–Aerosol auf Oxygenierung,  
Rechtsherzfunktion, pulmonale Hämodynamik und  
inflammatorische Mediatoren nach herzchirurgischen  
Operationen mit extrakorporaler Zirkulation**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Johann Wolfgang Goethe–Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Bernd Schoenes

aus St. Ingbert

Frankfurt am Main, 2009

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. B. Zwißler

Koreferent: Prof. Dr. A. Moritz

Tag der mündlichen Prüfung: 20. November 2009

Gewidmet meinen Eltern, meiner Frau und meinen Kindern

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	6
1.1	Kardiopulmonaler Bypass .....	6
1.2	Inflammatorische Reaktion .....	8
1.2.1	Komplement, Adhäsionsmoleküle, Thrombozyten .....	8
1.2.2	Arachidonsäurestoffwechsel .....	9
1.2.3	Zytokine .....	10
1.2.4	Transkriptionsfaktoren .....	13
1.3	Ischämie und Reperfusion .....	14
1.4	Hämodynamische Auswirkungen .....	15
1.5	Bisherige Therapieansätze .....	16
1.5.1	Antiinflammation .....	16
1.5.2	Therapie der hämodynamischen Auswirkungen .....	17
1.6	Iloprost .....	19
1.6.1	Chemische Struktur .....	19
1.6.2	Wirkungen von Iloprost .....	19
1.6.3	Metabolismus von Iloprost .....	21
1.6.4	Toxikologie von Iloprost .....	22
1.6.5	Zulassung .....	22
1.7	Fragestellung .....	22
2	Material und Methoden .....	24
2.1	Studiendesign .....	24
2.2	Patienten .....	24
2.3	Studienablauf .....	25
2.3.1	Randomisierung und Verblindung .....	25
2.3.2	Vorbereitungen .....	25
2.3.3	Studienprotokoll .....	28
2.4	Iloprost Applikation .....	29
2.5	Messmethoden .....	30
2.5.1	Messungen der Hämodynamik .....	30
2.5.2	Blutgasanalyse .....	37
2.5.3	Bronchoalveoläre Lavage .....	37

---

2.5.4	Zytokinbestimmungen.....	38
2.6	Verwendete Parameter .....	39
2.6.1	Gemessene Parameter.....	39
2.6.2	Berechnete Parameter.....	40
2.7	Statistische Verfahren .....	41
3	Ergebnisse .....	42
3.1	Patienten .....	42
3.2	Chirurgische Eingriffe .....	44
3.3	Medikamentöse Therapie.....	45
3.4	Beatmungsparameter.....	46
3.5	Ergebnisse der Hämodynamikmessungen.....	47
3.5.1	Blutdrücke.....	47
3.5.2	Inotropie und Pumpleistung.....	48
3.5.3	Widerstände.....	52
3.5.4	Volumina.....	54
3.6	Oxygenierung .....	59
3.6.1	Blutgasanalyse .....	59
3.6.2	Berechnete Parameter.....	67
3.7	Ergebnisse der Zytokinbestimmungen .....	70
4	Diskussion.....	75
4.1	Diskussion der Methodik .....	75
4.1.1	Patientengut.....	75
4.1.2	Iloprost–Aerosol.....	75
4.1.3	Messzeitpunkte.....	76
4.1.4	Bronchoalveoläre Lavage .....	77
4.1.5	Probenaufbereitung .....	78
4.1.6	Anästhesieverfahren.....	78
4.1.7	Hämodynamisches Monitoring .....	78
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	79
4.2.1	Hämodynamik.....	79
4.2.2	Oxygenierung und Säure–Basen–Haushalt .....	82
4.2.3	Inflammation .....	84

---

4.2.4 Nebenwirkungen von Iloprost .....	87
4.3 Schlußfolgerungen .....	88
5 Zusammenfassung .....	91
5.1 Deutsch .....	91
5.2 English.....	92
6 Abkürzungsverzeichnis .....	95
7 Literaturverzeichnis .....	97
8 Danksagung.....	112
9 Lebenslauf.....	113
10 Schriftliche Erklärung.....	114

# 1 Einleitung

Am 6. Mai 1953 operierte John Gibbon zum ersten Mal in der Geschichte eine Patientin unter Einsatz einer Herz–Lungenmaschine. Während der 45 Minuten dauernden extrakorporalen Zirkulation konnte der 18-jährigen Frau erfolgreich ein Vorhofseptumdefekt korrigiert werden. [1, 2]

Die Verwendung der Herz–Lungenmaschine hat seither eine weite Verbreitung gefunden und kardiochirurgische Eingriffe sind vielerorts zur Routine geworden. Dabei ist die komplexe Technik der extrakorporalen Zirkulation einer ständigen Weiterentwicklung und Verbesserung unterworfen. Umfangreiche wissenschaftliche Forschung ist Ausdruck des Bestrebens, diese Technik zu verbessern und ihren Einsatz immer sicherer und besser verträglich zu machen. Maßgebliche Verbesserungen stellten beispielsweise die Entwicklung moderner Membranoxygenatoren dar, die das Risiko von teilweise fatalen Luftembolien deutlich reduzierten [3]. Auch der Einsatz modifizierter Kanülen, Schlauch– und Pumpensysteme sowie von Blutfiltern senkten die Komplikationsrate [4, 5]. Ein weiterer Ausdruck der Fortentwicklung ist sicherlich auch, daß immer ältere Patienten mit zunehmender Menge und Ausprägung von Begleiterkrankungen erfolgreich behandelt werden können [6].

## 1.1 Kardiopulmonaler Bypass

Die ununterbrochene Versorgung menschlichen Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie der Abtransport verbrauchter Stoffwechselprodukte ist essentiell für die Aufrechterhaltung der Homöostase und das Funktionieren des Organismus an sich. Herz und Lunge stellen dabei wesentliche Faktoren dar. Ein einfaches Anhalten, extra zum Zweck einer Operation, ist hier nicht möglich.

Obgleich viele intrathorakale Eingriffe bei erhaltener Funktion von Herz und Lunge durchgeführt werden können, ist vor allem bei Operationen am Herzen zumeist ein Herzstillstand notwendig. Dies betrifft nicht nur die

Bypasschirurgie, sondern vor allem die Operationen, bei denen notwendigerweise eine Kardiotomie durchgeführt werden muß (z.B. Chirurgie der Herzklappen) und die thorakale Aorten Chirurgie.

In der Regel wird bei Bypassoperationen nach der Eröffnung des Thorax zunächst die linke A. thoracica interna (manchmal zusätzlich auch die rechte) freipräpariert und distal abgesetzt. Im Anschluß wird das Perikard eröffnet und nach Antikoagulation des Blutes mit Heparin jeweils eine großlumige Kanüle in Aorta ascendens (arterielle Kanüle) und in den rechten Vorhof (venöse Kanüle) eingeführt. Durch die venöse Kanüle wird das zum Herzen zurückfließende venöse Blut in einen Auffangbehälter, das Kardiotomiereservoir der Herz–Lungenmaschine (HLM) umgeleitet. Von dort wird es mittels einer Rollenpumpe durch Kunststoffschläuche und einen Membranoxygenator gepumpt, wo es per Diffusion von CO<sub>2</sub> befreit und mit Sauerstoff beladen wird. Dieses arterialisierte Blut gelangt über einen Blutfilter und die arterielle Kanüle zurück in die Aorta ascendens. Obwohl Herz und Lunge bei der extrakorporalen Zirkulation umgangen werden, schlägt das nun leere Herz zunächst noch weiter. Ist die Oxygenierung und Perfusion des Körpers über die HLM nun gewährleistet, wird mit einer Klemme die Aorta ascendens zwischen Aortenklappe und arterieller Kanüle verschlossen. Durch Spülung der Koronararterien mit der so genannten kardioplegischen Lösung, die im Wesentlichen aus hochmolarer Kaliumlösung besteht, wird der elektrische Gradient der Herzmuskelzellen und der Zellen des kardialen Reizleitungssystems zu ihrer Umgebung verringert und die Depolarisation verhindert– das nicht mehr kontraktile Myokard stellt den Herzstillstand dar.

Ist von operativer Seite ein unbewegtes Herz nicht mehr erforderlich, kann die Aortenklammer entfernt werden. Die Koronararterien werden nun wieder mit oxygeniertem Blut perfundiert und der physiologische elektrische Gradient stellt sich wieder ein. Es kommt wieder zu Depolarisationen der Herzmuskelzellen. Sind diese synchron, beginnt das Herz wieder zu schlagen. Unsynchronisierte Depolarisationen stellen das so genannte Kammerflimmern dar und sind, unter der Voraussetzung eines einigermaßen

physiologischen Milieus, gut durch einen starken Stromimpuls synchronisierbar (Defibrillation). Ist ein Herzrhythmus etabliert, wird anschließend die Pumpleistung der HLM schrittweise zurückgenommen und der Abfluss von Blut in das Kardiotomiereservoir gedrosselt, bis das Herz die gesamte Pumpleistung wieder übernimmt und der Bypass beendet werden kann. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen wird dann der Thorax verschlossen und die Operation beendet [7, 8]

Vielfältige Variationen und Ergänzungen zu diesem Vorgehen sind bekannt und werden mehr oder weniger oft angewandt. Vorerkrankungen und Ausgangssituation des Patienten sind zu berücksichtigen und komplizieren den Ablauf eines kardiochirurgischen Eingriffes oft erheblich. Das prinzipielle Vorgehen bei der extrakorporalen Zirkulation ist aber immer ähnlich dem zuvor beschriebenen.

## **1.2 Inflammatorische Reaktion**

Während der extrakorporalen Zirkulation wird Blut durch zumeist unbeschichtete Kunststoffschläuche geleitet. Sowohl durch den Kontakt von Blutkomponenten mit der relativ großen Fremdoberfläche als auch durch die Ischämie und Reperfusion kommt es zur Aktivierung endogener inflammatorischer Kaskadensysteme, die eine generalisierte Entzündungsreaktion (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) anstoßen und unterhalten können [9, 10]. Aber auch die Kardiotomie und das chirurgische Trauma selbst sind Auslöser eines SIRS [11]. Weiterhin spielen Dauer der extrakorporalen Zirkulation, vorbestehende Begleiterkrankungen aber auch die individuelle Disposition der Immunantwort eine Rolle bezüglich der Ausprägung und Komplikationen dieser Reaktion.

### **1.2.1 Komplement, Adhäsionsmoleküle, Thrombozyten**

Das Komplementsystem stellt einen Teil des körpereigenen Abwehrsystems dar. Dieses Kaskadensystem kann sowohl über den so genannten

„klassischen“ als auch den „alternativen Pfad“ aktiviert werden. Dabei aktiviert der Kontakt von Blutkomponenten mit der Fremdoberfläche des HLM-Kreislaufs den alternativen Pfad, wobei C3a und C5a freigesetzt werden. Auch bestimmte Substanzen, wie z.B. Heparin–Protamin–Komplexe oder Endotoxine führen zur Aktivierung der Komplementkaskade. Die Komplementaktivierung bewirkt eine Liberation freier Sauerstoffradikale, Histamin und lysosomaler Enzyme sowie die Aggregation neutrophiler Granulozyten und Thrombozyten.

Die Aggregation der neutrophilen Granulozyten wird weiter vermittelt durch spezifische Adhäsionsmoleküle wie z.B. CD11b/ CD18, E–Selektin und P–Selektin. Diese Adhäsionsmoleküle bewirken auch die Anhaftung von Leukozyten an der Endothelwand und so deren Durchwanderung in das umliegende Gewebe.

Die Leukozytenaktivierung bewirkt zudem die Freisetzung großer Mengen freier Sauerstoffradikale. Diese verursachen direkte Schäden an zellulären Lipidmembranen, sie sind zytotoxisch [9, 10, 12].

### **1.2.2 Arachidonsäurestoffwechsel**

Wichtige Mediatoren bei Entzündungsreaktionen sind Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene. Diese sind Derivate mehrfach ungesättigter Fettsäuren, insbesondere der Arachidonsäure (20 C–Atome) und werden daher als Eikosanoide (von griechisch εικοσ = zwanzig) bezeichnet. Sie entstehen in den meisten tierischen Geweben, wo sie eine große Zahl hormoneller und anderer Stimuli modulieren.

Arachidonsäure ist an Membranphosphoglyceride gebunden und steht dem Organismus in großer Menge zur Verfügung. Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) löst Arachidonat aus dieser Bindung. Durch die Reaktion mit Lipooxygenase entstehen Leukotriene und Lipoxine, durch die Einwirkung von Zyklooxygenase (COX) die verschiedensten Prostaglandine (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) und Thromboxane [12, 13].

Leukotriene werden vorrangig in polymorphkernigen Leukozyten, Makrophagen und Mastzellen synthetisiert. Dabei triggern inflammatorische

Reize wie Immunkomplexe und Endotoxine deren Produktion und Freisetzung. Leukotriene erhöhen die vaskuläre Permeabilität [14].

Das Thromboxan  $A_2$  wird unter anderem aus der Zellwand neutrophiler Granulozyten und der Pleuraflüssigkeit freigesetzt und besitzt neben seiner starken vasokonstriktorischen auch eine thrombozytenaggregatorische Wirkung. Seine Konzentration ist während der extrakorporalen Zirkulation regelhaft erhöht [15].

Sein Gegenspieler, das hauptsächlich aus dem Gefäßendothel stammende, Prostazyklin ( $PGI_2$ ) ist einer der stärksten bekannten endogenen Vasodilatoren und besitzt gleichzeitig antiaggregatorische und zytoprotektive Eigenschaften [16].

### 1.2.3 Zytokine

Zytokine sind interzelluläre Botschafter und werden verschiedenen Zelltypen als Antwort auf unterschiedliche Stimuli produziert und in Vakuolen gespeichert. Die Polypeptide mit Molekulargewichten zwischen 15 und 25 kDa werden nach auslösenden Reizen sehr schnell sezerniert und regulieren in ihren Zielzellen Proliferation und Differenzierung und können Migration oder Apoptosemechanismen auslösen [12]. Ihre Wirkung entfalten sie im pico- bis nanomolekularen Bereich, wobei sie auf unterschiedliche Zelltypen über spezifische Rezeptoren einwirken. Weiterhin beeinflussen sie die Wirkung anderer Zytokine additiv, synergistisch oder antagonistisch. Viele Zytokine greifen in immunologische Reaktionen ein und werden dann als Mediatoren bezeichnet. Im Wesentlichen werden vier Hauptgruppen unterschieden:

- *Interferone (IFN)* mit immunstimulierender, antiviraler und antitumoraler Wirkung.
- *Interleukine (IL)* mit pro- und antiinflammatorischen Untergruppen, die zur Kommunikation der Leukozyten untereinander dienen.
- *Koloniestimulierende Faktoren (CSF)*, die so genannten Wachstumsfaktoren mit Wirkung auf die roten und weißen Blutzellreihen.

- *Chemokine (chemotactic cytokine, CXC- und CC-Chemokine)* sind für die Immunantwort von Bedeutung. Ihre Wirkung besteht in einer Migration auslösenden Funktion.

In Bezug auf eine systemische Entzündungsreaktion unterscheidet man weiterhin pro- und antiinflammatorische Zytokine. So stellen beispielsweise Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8) proinflammatorische Mediatoren dar, die eine Entzündungsreaktion auslösen und unterhalten [17-19]. Ihre Gegenspieler, die antiinflammatorischen Mediatoren verhindern eine überschießende Inflammation. Interleukin-10 (IL-10) ist ein Vertreter dieser Gruppe [20-22].

### **1.2.3.1 Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$**

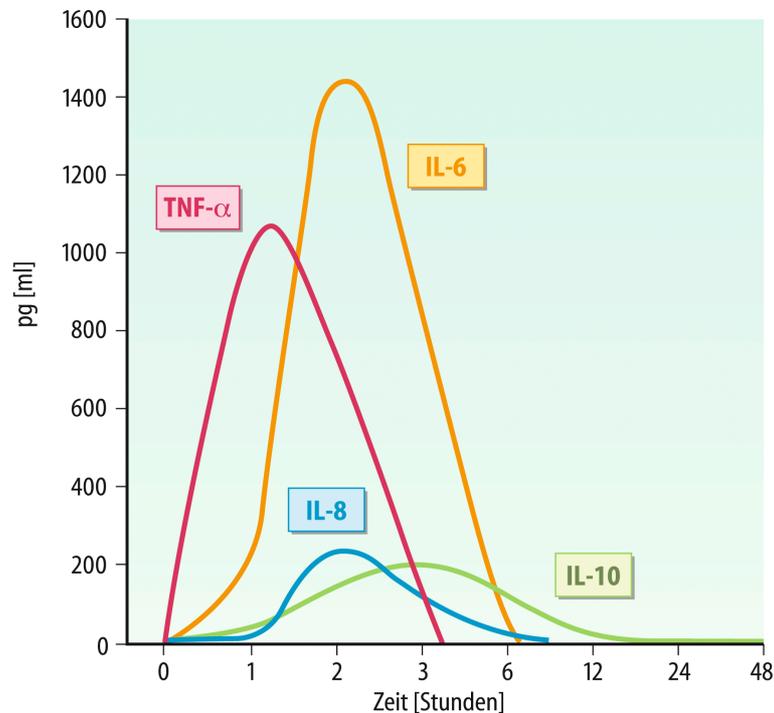
TNF- $\alpha$  ist ein proinflammatorisches Zytokin, das mehrere biologische Funktionen erfüllt. So kann es eine Neuausrichtung von Aktinfilamenten in Endothelzellen induzieren und dadurch einen Zellschaden und die Apoptose bewirken. Durch den Verlust von interzellulären Verbindungen (tight junctions) verursacht es eine Leckage der Kapillaren (capillary leak) [23]. Der negativ inotrope Effekt von TNF- $\alpha$  und dessen Folgen, nämlich Hypotension, Lungenödem und metabolische Azidose zeigen die Schlüsselrolle des Zytokins beim septischen Schock und beim Ischämie-Reperfusionssyndrom [24].

TNF- $\alpha$  wird nach Endotoxinwirkung in beträchtlichen Mengen aus Makrophagen freigesetzt und erscheint als erstes inflammatorisches Zytokin im Serum (Abbildung 1-1). Es bewirkt die Expression von IL-1, IL-6 und IL-8 und aktiviert den nukleären Faktor  $\kappa$ B (siehe Kap. 1.2.4) [25].

### **1.2.3.2 Interleukin-1**

Interleukin-1 kommt in zwei Isoformen (IL- $1\alpha$  und IL- $1\beta$ ) vor, die sich in ihren biologischen Wirkungen kaum unterscheiden. Nach Bindung an seinen spezifischen Rezeptor bewirkt es über assoziierte Proteine eine Translokation des nukleären Faktor  $\kappa$ B. Außerdem induziert IL-1 die Expression von Chemokinen, Interferon- $\gamma$ , Adhäsionsmolekülen und IL-6

und zählt daher ebenfalls zu den proinflammatorischen Zytokinen [17, 24, 25].



**Abbildung 1-1:** Serumspiegel von TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 und IL-10 nach intravenöser Gabe von LPS-Endotoxin. (Aus: Löffler, Biochemie & Pathobiochemie [25])

### 1.2.3.3 Interleukin-6

Interleukin-6 ist sowohl Marker als auch Mediator der Sepsis. Als proinflammatorisches Zytokin wird seine Produktion bei einer akuten inflammatorischen Reaktion auf Trauma, Stress oder Infektion rasch induziert. Nach Injektion von Endotoxin wird die Freisetzung von IL-6 durch TNF- $\alpha$  stimuliert und erreicht seine höchste Plasmakonzentration nach etwa 2 Stunden [26]. IL-6 ist ein guter proinflammatorischer Marker, da es verhältnismäßig lange im Plasma nachweisbar ist (Abbildung 1-1).

Darüberhinaus korreliert die Plasmakonzentration von IL-6 direkt mit der Letalität bei intraabdomineller Sepsis [27] und scheint auch im Allgemeinen ein guter Marker für das Überleben bei Sepsis zu sein [28].

IL-6 besitzt pyrogene Wirkung und ist mitverantwortlich für die Dysfunktion der gastrointestinalen Barriere bei Sepsis. Außerdem scheint IL-6 eine Verbindung zwischen Inflammation und Thrombose darzustellen [18].

#### 1.2.3.4 Interleukin–8

Ein typischer Vertreter der chemotaktischen Zytokine (Chemokine) ist Interleukin–8. Es bewirkt eine Migration inflammatorischer Zellen in das Gebiet der Inflammation (Chemotaxis).

Hauptproduzenten von IL–8 sind Makrophagen und Monozyten. Die aktive Sezernierung in das Interstitium kann entweder direkt, durch Bakteriämie oder Lipopolysaccarchidinjektion, oder durch andere proinflammatorische Zytokine wie IL–1 oder TNF– $\alpha$  ausgelöst werden [29]. Während IL–8 relativ früh während der inflammatorischen Antwort erscheint, bleibt es jedoch verhältnismäßig lange nachweisbar (Abbildung 1-1), vor allem bei lokalen Reaktionen am Ort der Infektion [30]. Hier wird ein chemotaktischer Gradient erzeugt, wodurch hauptsächlich neutrophile Granulozyten angelockt und geleitet werden [19].

#### 1.2.3.5 Interleukin–10

Die Hauptfunktion von IL-10 ist es, die Entzündungsreaktion einzudämmen, es ist ein antiinflammatorisches Zytokin und wichtiger Regulator der Funktion lymphoider und myeloider Zellen. Seine antiinflammatorische Wirkung beruht unter anderem auf der Fähigkeit, die Zytokinsynthese in Makrophagen zu blockieren und Proliferation und Differenzierung von B–Zellen und Mastzellen regulieren zu können [31]. Neben unterschiedlichen Signalwegen kann IL–10 auch die Wirkung des nukleären Faktors  $\kappa$ B (s.u.) beeinflussen. IL-10 inhibiert die IFN- $\gamma$  und TNF– $\alpha$  Produktion durch natürliche Killerzellen. Weiterhin induziert es die Lyse von infizierten Zellen .

IL–10 wird erst nach Aktivierung von T–Zellen oder Makrophagen, beispielsweise durch TNF– $\alpha$ , produziert und erscheint daher nach einem inflammatorischen Reiz erst verhältnismäßig spät im Plasma (Abbildung 1-1) [32].

### 1.2.4 Transkriptionsfaktoren

Der nukleäre Faktor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) stellt einen ubiquitär vorkommenden Transkriptionsfaktor dar, der an der Regulation vieler proinflammatorischer

Gene beteiligt ist. Normalerweise bildet NF $\kappa$ B mit einem inhibitorischen Protein, dem I $\kappa$ B einen inaktiven Komplex. TNF- $\alpha$ , IL-1, freie Sauerstoffradikale aber auch Hypoxie und Reoxygenierung, lösen diesen Komplex und ermöglichen die Translokation des NF $\kappa$ B in den Zellkern. Dort bindet es an die DNA und induziert die Expression verschiedener proinflammatorischer Substanzen wie Zytokine, der induzierbaren Stickoxid-Synthetase (iNOS) und Adhäsionsmoleküle [33, 34].

Die Aktivität von NF $\kappa$ B kann durch IL-10 und durch PGI $_2$  inhibiert werden [21, 35].

### 1.3 Ischämie und Reperfusion

Hypoxie bewirkt intrazellulär eine Umstellung auf einen anaeroben Stoffwechsel. Dabei wird die benötigte Energie durch Spaltung von Adenosintriphosphat (ATP) zu Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) gewonnen. Der Verbrauch von ATP bewirkt eine Störung der Membrandurchlässigkeit und der Funktion der energieabhängigen Na $^+$ /K $^+$ -ATPase. Es folgt eine Erhöhung der intrazellulären Natriumkonzentration, wodurch ein zelluläres Ödem entsteht. Weiter wird Hypoxanthin generiert, was einen Mangel an zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) zur Folge hat. Der Mangel an ATP ist außerdem verantwortlich für eine Zunahme der intrazellulären Kalziumkonzentration und dadurch bedingten Störungen des Glukose- und Proteinmetabolismus [36]. Es werden Phospholipasen, Proteasen und Endonukleasen aktiviert, was zur Zerstörung von DNA und zellulären Membranen führen kann. Das Ausmaß der irreversiblen Schäden ist abhängig von der Dauer der Hypoxie und der aktuellen Stoffwechselaktivität und kann konsequenterweise durch Bereitstellung von Energieträgern (ATP) oder Reduktion der Stoffwechselaktivität, beispielsweise durch Abkühlung, vermindert werden [37].

Mit dem Ende der ischämischen Phase beginnt die post-ischämische- oder Reperfusionsphase. Nun wird das entstandene Hypoxanthin durch die

Xanthinoxidase zu Xanthin und weiter zu Harnsäure abgebaut. Aus dem nun wieder vorhandenen Sauerstoff entstehen dabei Superoxidanionen ( $O_2^{\cdot-}$ ), die wiederum zu Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) und weiter zu Hydroxylionen ( $OH^{\cdot-}$ ) reduziert werden. Diese freien Sauerstoffradikale verstärken die zytotoxische Wirkung der zuvor erhöhten Kalziumkonzentration und können letztlich durch Apoptose den Gewebsuntergang verursachen [37].

Ischämie und Reperfusion sind systembedingte Probleme der Kardiochirurgie. Ab dem Moment des Verschlusses der Aorta mit der Aortenklammer werden die Koronararterien nicht mehr durchblutet. Die Zeit bis zur Wiedereröffnung der Aortenklammer und Reperfusion bedeutet für das Herz eine ischämische Phase. Noch länger ist die ischämische Phase der Lunge: sie wird, sieht man von der geringen Versorgung über die Aa. Bronchiales ab, während der gesamten Dauer der extrakorporalen Zirkulation praktisch nicht durchblutet [38, 39].

## 1.4 Hämodynamische Auswirkungen

Nach Beendigung der EKZ lässt sich häufig eine akute Dysfunktion des rechten Herzens beobachten, die abhängig von Patient, seinen Vorerkrankungen und der Dauer der extrakorporalen Zirkulation unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Es kommt dabei trotz kardioprotektiver Maßnahmen wie Hypothermie und Kardioplegiegabe zu myokardialen Ischämien, die nach erfolgreicher Reperfusion eine reduzierte Kontraktilität bewirken. Darüberhinaus nimmt nach Reperfusion der Lungenstrombahn die rechtsventrikuläre Nachlast im Rahmen einer generalisierten Inflammationsreaktion stark zu. Grund dafür ist eine Abnahme vasodilatierender Substanzen wie z.B. endogenen Prostazyklins  $PGI_2$  und die Freisetzung vasokonstringierender Mediatoren (z.B. Thromboxan  $A_2$ ).

Erhöhte Nachlast und mangelnde Kontraktilität des ohnehin schwächeren rechten Herzens führt zur Volumenbelastung und Dilatation des rechten Ventrikels. Erhöhter Sauerstoffverbrauch und Zunahme der Wandspannung sind die Folge. Kommt es dann durch den dilatierten rechten Ventrikel zur Tamponade und Behinderung der linksventrikulären Funktion mit Abnahme

von Schlagvolumen, arteriellem Mitteldruck und der koronaren Perfusion, so führt der dadurch entstehende Sauerstoffmangel zu einem circulus vitiosus, der nur schwer zu durchbrechen ist. Ein globales Pumpversagen kann die Folge sein [40].

In der Ischämiephase akkumulieren im Lungenparenchym Mediatoren und Radikale in großer Zahl und werden mit Beginn der Reperfusion systemisch verteilt. Auch diese Substanzen können ein SIRS oder eine lokale Entzündungsreaktion in der Lunge auslösen und unterhalten [39].

Mögliche postoperative Komplikationen umfassen die oben angeführten myokardialen Dysfunktionen, respiratorisches Versagen, renale und neurologische Ausfälle, Störungen der Blutgerinnung, Beeinträchtigung der Leberfunktion sowie ein Multiorganversagen (MOV) [9].

## **1.5 Bisherige Therapieansätze**

Die unterschiedlichen Therapieansätze zielten zumeist darauf ab, entweder eine Inflammationsreaktion schon im Vorfeld abzuschwächen oder die bereits eingetretenen Komplikationen zu behandeln. Dabei wurden sowohl pharmakologische als auch technische Strategien eingesetzt.

### **1.5.1 Antiinflammation**

Es wurden Versuche unternommen, die inflammatorische Antwort mit Kortikosteroiden zu blockieren, die beispielsweise die Freisetzung von Interleukin-6 und 8 oder TNF- $\alpha$  [41, 42] minimieren und die der antiinflammatorischen Zytokine wie Interleukin-10 stimulieren. Für Aprotinin konnten verschiedene antiinflammatorische Wirkungen wie Verminderung von TNF- $\alpha$  und IL-8 gezeigt werden [43, 44]. Auch durch Applikation von Phosphodiesteraseinhibitoren [45], Antioxidantien [46, 47] und monoklonalen Antikörpern gegen Komplementfaktor C5 [48] sollte die Entzündungsreaktion unter Kontrolle gebracht werden.

Ein weiterer Ansatz war die Beschichtung von Oxygenator und restlichem Schlauchsystem der Herz-Lungen-Maschine mit Heparin, wodurch der

direkte Kontakt von Blut mit Fremdoberflächen vermieden werden sollte. In klinischen Studien konnte eine verminderte Komplementaktivierung, Zytokinfreisetzung und Leukozytenaktivierung nachgewiesen werden [49, 50]. Auch der niedrigere Bedarf an systemischem Heparin und Protamin schien hierbei vorteilhaft [51].

Ebenso wurden unterschiedliche Blutpumpen und Pumpensysteme untersucht [52]. Gegenstand dieser Studien war auch, ob ein erhaltener pulsatiler Fluß die Endotoxinfreisetzung beeinflussen kann [53]. Auch der Einsatz von Ultrafiltration und Leukozytenfiltern wurde und wird noch untersucht [54, 55], genauso wie die Auswirkung unterschiedlicher Körpertemperaturen während des Bypasses [56-58].

Während die genannten Therapieansätze unterschiedlich starke antiinflammatorische Wirkungen zeigten, konnte für kein einzelnes System ein generell verbessertes Patientenoutcome oder eine geringeres Auftreten von Komplikationen bewiesen werden. Die Blockade eines einzelnen Mediators oder Pfades scheint offensichtlich nicht ausreichend zu sein, die gesamte proinflammatorische Kaskade zu unterbrechen, eine Kombination von mehreren Wirkungsansätzen erscheint sinnvoll [9, 10].

### **1.5.2 Therapie der hämodynamischen Auswirkungen**

Neben einer Optimierung der rechtsventrikulären Vorlast, der Erhöhung des rechtsventrikulären Perfusionsdruckes und der Steigerung der Kontraktilität stellt die Senkung des pulmonalarteriellen Druckes und damit der rechtsventrikulären Nachlast das zentrale Therapieprinzip bei Patienten mit pulmonaler Hypertension und rechtsventrikulärer Dysfunktion dar. Zur etablierten Therapie der pulmonalen Hypertension gehört der Einsatz intravenöser Vasodilatoren. Eine Vielzahl von Substanzen bzw. Substanzklassen, wie Nitro-Derivate, Kalziumantagonisten sowie die endogenen Prostaglandine  $\text{PGE}_1$  und  $\text{PGI}_2$  wurden in diesem Zusammenhang bislang untersucht. Es gelingt tatsächlich, durch intravenöse Applikation dieser Substanzen, die pulmonale Strombahn zu dilatieren und so den pulmonalarteriellen Druck zu senken [59, 60].

Ebenso erreichen aber diese Vasodilatoren bei intravenöser Applikation auch den Systemkreislauf und führen auch hier über eine Senkung des systemischen Gefäßwiderstandes zur Hypotension und damit zu einer verminderten Organperfusion [61]. Aber auch nicht ventilierte Lungenareale werden erreicht und eine möglicherweise durch die physiologische hypoxische pulmonale Vasokonstriktion verursachte verringerte Perfusion dieser Areale wird aufgehoben. Dies kann zu einer deutlichen Erhöhung des intrapulmonalen Shuntvolumens und so zu einem geringeren O<sub>2</sub>-Angebot führen [62, 63]. Insbesondere bei instabilen und kritisch Kranken können diese beiden Mechanismen eine rechtventrikuläre Insuffizienz weiter aggravieren und schließlich deletäre Folgen haben [64].

Die Nachteile einer systemischen Gabe vasodilatierender Substanzen werden bei der inhalativen Applikation vermieden. Idealerweise erreicht der inhalede Vasodilatator nur die ventilierten Areale der Lunge und entfaltet auch nur hier seine Wirkung. Dies bewirkt einerseits eine selektive Senkung des pulmonalarteriellen Druckes und der rechtsventrikulären Vorlast ohne systemische Nebenwirkungen (pulmonale Selektivität). Andererseits wird durch gezielte Erweiterung der pulmonalen Gefäße der ventilierten Areale der intrapulmonale rechts–links–Shunt gesenkt (intrapulmonale Selektivität). Idealerweise bleibt die hypoxische Vasokonstriktion der nichtventilierten Lungenareale erhalten und optimiert dadurch die Oxygenierung [65].

Bislang wurden Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>) bzw. sein länger wirkendes Analogon Iloprost erfolgreich zur Therapie der pulmonalen Hypertonie und der akuten Rechtsherzbelastung inhalativ eingesetzt. Dabei stellen bei der Verwendung von NO und PGI<sub>2</sub> deren kurze Halbwertszeiten, bei NO zusätzlich dessen zytotoxisches Potential und ein möglicher Rebound–Effekt beim Absetzen Probleme dar [66, 67].

## 1.6 Iloprost

### 1.6.1 Chemische Struktur

Iloprost ist ein erstmals 1981 hergestelltes, chemisch stabiles, synthetisches Carbazyklinderivat des natürlich vorkommenden Prostacyklins (PGI<sub>2</sub>, Epoprostenol).

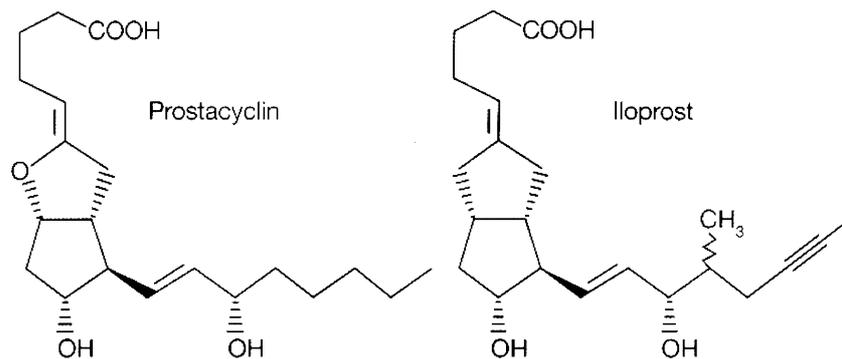


Abbildung 1-2: Struktur von Iloprost und PGI<sub>2</sub>.

Es unterscheidet sich vom PGI<sub>2</sub> darin, daß zwischen C<sub>18</sub> und C<sub>19</sub> eine Dreifachbindung besteht, daß C<sub>16</sub> eine Methylgruppe trägt und daß der Enolsauerstoff durch eine Methengruppe ersetzt wird. Die Summenformel ist C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>, das Molekulargewicht beträgt 360,48. Iloprost ist eine ölige Substanz, die nur wenig wasserlöslich ist [68]. In der hier verwendeten Form (Ilomedin, Schering-GmbH, Berlin, Deutschland) ist es daher isoton in einer Lösung aus 96% Ethanol mit einem pH von 8,0 gelöst.

### 1.6.2 Wirkungen von Iloprost

#### 1.6.2.1 Allgemeine Wirkungen von Iloprost

Eine Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels führt zur Konstriktion glatter Gefäßmuskelzellen und damit zu einer Steigerung des Vasotonus. Eine Zunahme der Konzentration von cAMP verringert durch Aktivierung der Proteinkinase A die Konzentration von freiem Kalzium im Zytosol und erzeugt eine Vasodilatation. Iloprost erhöht durch Stimulation der

Adenylatzyklase den cAMP-Spiegel und ist deshalb ein potenter Vasodilatator [69].

Bezüglich des Vasotonus spielen möglicherweise noch andere Mechanismen eine Rolle: eine Iloprost bedingte Antagonisierung der Wirkung von vasokonstriktorisch wirkendem Thromboxan A<sub>2</sub> und Leukotrienen oder des „endothelium derived constricting Factors“ (EDCF) [65].

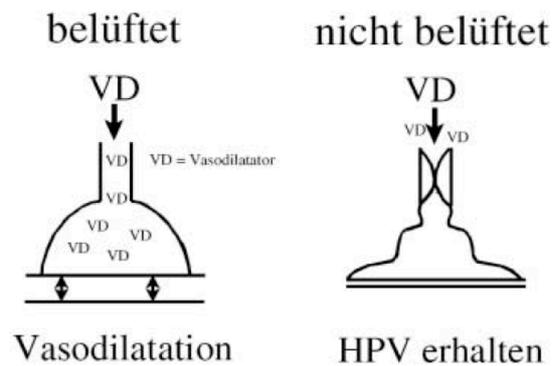
Prostazyklin-Analoga hemmen in vitro die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen aus Monozyten [70, 71]. Sie verhindern die Aktivierung des nukleären Faktors κB (NFκB) in alveolaren Makrophagen und verhindern so die Expression der pro-inflammatorischen Zytokine und des Granulozyten-makrophagen-colony-stimulating-factor (GM-CSF) [35].

Iloprost hemmt in vitro die Thrombozytenaggregation in menschlichem thrombozytenreichen Blutplasma in Konzentrationen von 10<sup>-9</sup> bis 10<sup>-10</sup> M; es ist ein genereller Hemmstoff (common-pathway inhibitor). Diese Wirkung entsteht durch Bindung an PGI<sub>2</sub>-Thrombozyten-Rezeptoren. Hierdurch wird die Adenylatzyklase aktiviert, was zu einem intrazellulären Anstieg des cAMP führt. Dies senkt die zytosolische Kalziumkonzentration und reduziert die Exposition fibrinogenbindender Rezeptoren [72].

Iloprost hemmt die durch aktivierte Thrombozyten verursachte Leukozytenaktivierung und -adhäsion. Dadurch ist Iloprost in der Lage, die Adhäsion und Aggregation polymorphkerniger Leukozyten an Gefäßwände und im menschlichen Vollblut zu verringern [73].

#### **1.6.2.2 Spezielle Wirkung inhalierten Iloprosts**

Der prinzipielle Vorteil inhalativer Vasodilatoren besteht in der selektiven Senkung einer pulmonalen Hypertension, ohne dabei den systemischen Widerstand herabzusetzen. Da der inhalierte Wirkstoff nur tatsächlich ventilerte Areale der Lunge erreicht, wird das Ventilations-Perfusionsverhältnis verbessert. Gefäße, die wegen einer Minderbelüftung und Hypoxie der entsprechenden Alveolen aufgrund des Euler-Lilljestrang-Reflexes kontrahiert sind, werden nicht erreicht und auch nicht dilatiert [65].



**Abbildung 1-3: Wirkprinzip inhalierter Vasodilatoren (aus [65])**

Da die Entfernung der alveolären Oberfläche zu den glattmuskulären Zellen pulmonaler Widerstandsgefäße höchstens 10  $\mu\text{m}$  beträgt ist es möglich, durch Inhalation von Prostanoiden den pulmonalen Vasotonus selektiv zu beeinflussen [74].

Weiterhin wurde ein positiv inotroper Effekt inhalierten Iloprosts beschrieben [75, 76]. Damit qualifiziert sich inhaliertes Iloprost als Inodilatator und scheint so besonders für die Phase nach der extrakorporalen Zirkulation geeignet, wo zugleich ein erhöhter pulmonaler Hypertonus sowie eine reduzierte linksventrikuläre Kontraktilität vorliegen.

### 1.6.3 Metabolismus von Iloprost

Die Metabolisierung von Iloprost erfolgt durch  $\beta$ -Oxidation und liefert über das Zwischenprodukt Dinor-Iloprost den Metaboliten Tetranor-Iloprost, der als Glukuronsäure oder Schwefelsäure-Konjugat ausgeschieden wird. Die Elimination der Metabolite erfolgt zu 70% renal und zu 30% biliär [68]. Unter kontinuierlicher Infusion von 1 ng/kg/min wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion [77] und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [78] eine Verringerung der Plasmaclearance gefunden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Iloprost beträgt etwa 30 Minuten [68] und ist damit deutlich länger als diejenige von Epoprostenol mit 2–3 Minuten. Die klinische Wirkdauer liegt bei 60–120 Minuten [79].

### **1.6.4 Toxikologie von Iloprost**

Im Tierversuch zeigte die intravenöse Infusion von Iloprost mit bis zu 0,5 µg/kg/d bei Ratten und mit bis zu 0,097 µg/kg/d bei Hunden über 26 Wochen keinen organotoxischen Effekt. Im Rahmen reproduktionstoxikologischer Studien wurde Wachstumsretardierung der Akren von Rattenföten beobachtet. Bei Kaninchen- und Affenföten wurde dies nicht beobachtet. Daraus leitet sich ein Anwendungsverbot von Iloprost in der Schwangerschaft und Stillzeit ab [68].

In einer klinischen Vergleichsstudie mit 203 Patienten mit pulmonalem Hypertonus erhielten 97 Patienten insgesamt 30 µg Iloprost aufgeteilt auf mehrere Einzeldosen per inhalationem über 12 Wochen. Dabei unterschied sich die Anzahl der unerwünschten Nebenwirkungen nicht von der in der Kontrollgruppe. Eine Flush-Reaktion sowie Kieferschmerzen waren jedoch in der Iloprostgruppe häufiger [80]. Vereinzelt Berichte über Übelkeit, Kopf- oder Kieferschmerzen liegen vor.

Aus den zahlreichen Erfahrungen in der Behandlung von ischämischen Erkrankungen der Extremitäten und der primären pulmonalen Hypertonie ist Iloprost als anwendungssicheres und gut verträgliches Medikament einzustufen.

### **1.6.5 Zulassung**

In der europäischen Union wurde Iloprost 2003 unter außergewöhnlichen Umständen zur Therapie der schweren primären pulmonalvaskulären Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zugelassen. Die Zulassung wurde im September 2008 verlängert [81].

## **1.7 Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Auswirkungen einer intraoperativen, prophylaktischen Inhalation des mittellang wirkenden Prostazyklin-Analogons Iloprost bei Patienten zu untersuchen, die sich einem Eingriff am offenen Herzen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

(extrakorporale Zirkulation) unterziehen müssen. Hierbei wurden einerseits hämodynamische Stabilität, Rechtsherzfunktion und pulmonale Hämodynamik untersucht. Ebenso wurden die Auswirkungen auf die perioperative Oxygenierung betrachtet.

Ein weiteres Ziel war es, zu untersuchen, ob die Inhalation von Iloprost die in diesem Patientenkollektiv regelhaft erhöhten Konzentrationen zirkulierender proinflammatorischer Mediatoren in Blutplasma und in der BAL-Flüssigkeit beeinflusst.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die Studie wurde als prospektive, randomisierte und verblindete klinische Vergleichsstudie durchgeführt. Die Ethikkommission der Goethe–Universität in Frankfurt am Main hat der Studie zugestimmt. Alle teilnehmenden Patienten wurden in einem ausführlichen Gespräch über Sinn und Zweck der Studie, den Ablauf der Untersuchung und die möglichen Risiken aufgeklärt und haben mit ihrer Unterschrift auf einem Aufklärungsbogen ihre Einwilligung und Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie dokumentiert. Kein Patient erlitt eine durch die Studie bedingte Beeinträchtigung seiner Gesundheit.

Die Untersuchung wurde in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Klinikum der Goethe–Universität in Zusammenarbeit mit der Klinik für Thorax– Herz– und thorakale Gefäßchirurgie am Klinikum der Goethe–Universität durchgeführt.

### **2.2 Patienten**

Als Studienteilnehmer wurden Patienten beider Geschlechter, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation am offenen Herzen unter Einsatz der Herz–Lungenmaschine unterzogen, ausgewählt. Die Patienten mussten mindestens 18 und höchstens 80 Jahre alt sein. Nicht aufgenommen in die Studie wurden Patienten, bei denen außer einer aortokoronaren Bypassoperation noch weitere kardiale Eingriffe durchgeführt wurden wie z.B. Klappenrekonstruktionen. Weiterhin wurden Patienten mit einer bekannten pulmonalen Hypertension, Lungenerkrankungen mit stark eingeschränktem Gasaustausch ( $\text{PaO}_2 < 50\text{mmHg}$  unter Raumluft), floriden Infektionen, präoperativer Beatmungspflichtigkeit, sowie primären oder sekundären Immundefekten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten mit einer klinisch manifesten

Blutungsneigung, einer Thrombozytopenie mit weniger als 50.000/ $\mu$ l oder einer intrazerebralen Blutung nicht in die Studie aufgenommen.

## **2.3 Studienablauf**

### **2.3.1 Randomisierung und Verblindung**

Vor Beginn der Patientenacquire wurden 40 Patientenmappen vorbereitet, die jeweils einen nummerierten Erfassungsbogen zur Datenprotokollierung sowie einen verschlossenen Verblindungsumschlag enthielten. In allen Umschlägen waren ein weiterer Umschlag sowie zwei identische Anweisungsbögen enthalten. Zwanzig der Verblindungsumschläge enthielten Anweisungen zur Vorbereitung des Studienmedikaments Iloprost (Verum), die anderen zwanzig Umschläge Anweisungen zur Vorbereitung der Kontrolle, 0,9 prozentiger Natriumchlorid-Lösung (Placebo). Einer der Anweisungsbögen verblieb, im Umschlag verschlossen, in der Patientenakte, der andere, ebenfalls verschlossen, zur Entblindung nach Studienende beim Versuchsprotokoll.

Die Randomisierung der Patienten wurde durch Zuordnung der Verblindungsumschläge zu den nummerierten Erfassungsbögen vor Beginn der Patientenuntersuchungen realisiert. Dies wurde von einer unbeteiligten Person vor Beginn der Patientenuntersuchungen durchgeführt.

### **2.3.2 Vorbereitungen**

Alle Patienten wurden unmittelbar nach Ankunft im Einleitungsraum gemäß den in der Abteilung geltenden Standards zur Anästhesie bei elektiven aortokoronaren Bypassoperationen versorgt. Nach Anlage einer venösen Infusionskanüle und eines arteriellen Druckmesskatheters sowie Anschluss an den Überwachungsmonitor (Solar 8000, Marquette Electronics, Fa. GE Healthcare, München) erfolgte die Narkoseeinleitung mit Sufentanil (0,2–0,4  $\mu$ g/kg KG), Etomidate (0,2–0,4 mg/kg KG) oder Propofol (1 – 1,5 mg/kg KG) sowie Rocuronium (0,5–0,9mg/ kg KG).

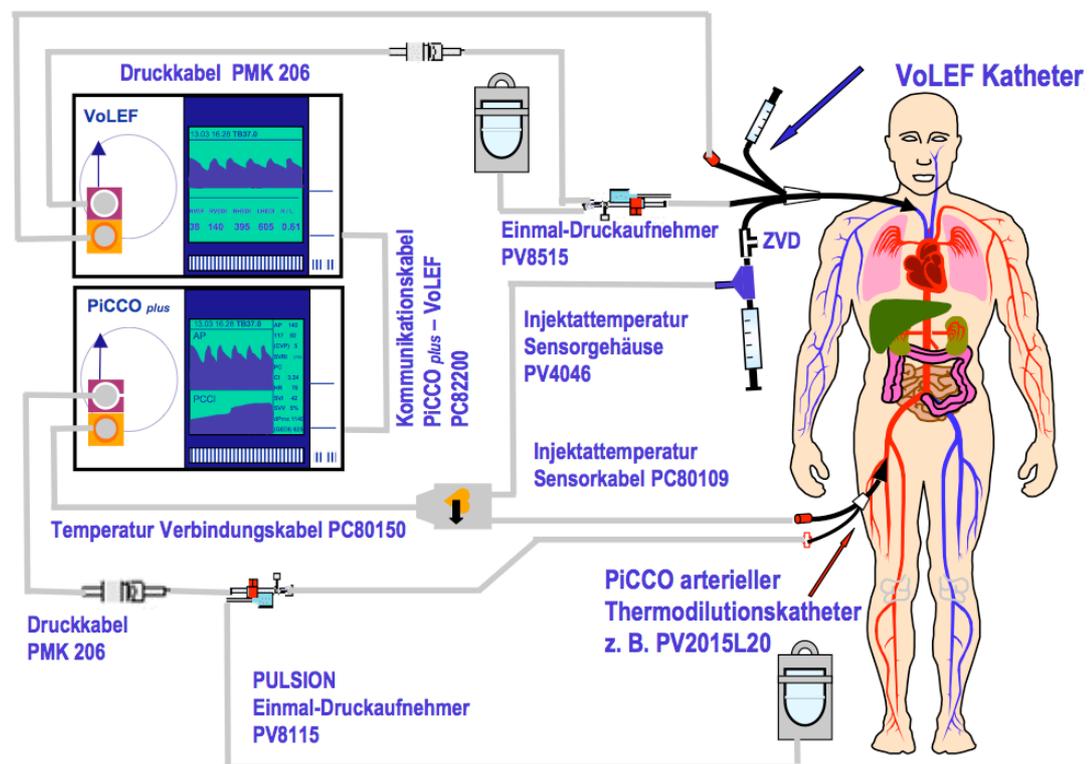
Nach Intubation wurden alle Patienten mit einer Sauerstoffkonzentration von 50% in der Einatemluft und einem Tidalvolumen von 7–8ml/ kg KG beatmet (zum Einsatz kamen folgende Geräte: Anästhesiegerät Primus, Anästhesiegerät Zeus, Intensivrespirator Evita II, Intensivrespirator Evita IV, alle: Dräger Medical AG& Co KG, Lübeck, Deutschland oder Anästhesiegerät Leon plus, Fa. Heinen & Löwenstein, Bad Ems, Deutschland). Als positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) wurde ein Wert von 5cm H<sub>2</sub>O eingestellt. Das Inspirations–Expirations–Verhältnis betrug 1:2. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte mit Sufentanil und Sevofluran (1,5–2,0 Vol%) bis zum Ende der extrakorporalen Zirkulation, danach mit Propofol (4–6 mg/kg KG).

Alle Patienten erhielten dann einen 20cm langen Pulsioath PiCCO<sup>®</sup> Katheter (PV2015L20, Fa. Pulsion, München) über die A. femoralis eingeführt, dessen Spitze in der Aorta abdominalis zu liegen kam. Dieser arterielle Thermodilutionskatheter enthält ein distales Lumen zur arteriellen Druckmessung und einen Thermistor für die Thermodilution. Nach Einleitung der Narkose wurde ein mehrlumiger Zentralvenenkatheter (ZVK) mit einer Länge von 20 cm in eine zentrale Vene eingeführt (CS–12802, Fa. Arrow Deutschland GmbH, Erding). Der ZVK wurde zur Medikamentenapplikation und zur Messung des ZVD verwendet. Weiterhin wurde ein Einführungskatheter mit Rückschlagventil und Volumenschenkel (SI–09875–E, 8,5 Fr, Fa. Arrow Deutschland GmbH, Erding) in das zentrale Venensystem gelegt. Über diese wurde unter Druckwandlerkontrolle ein spezieller pulmonalarterieller VoLEF<sup>®</sup>–Katheter (PV2047, Fa. Pulsion, München) eingeschwenkt wie in Kapitel 2.5.1.3 beschrieben. Die korrekte Lage aller Katheter wurde mittels Rückläufigkeit und aufgezeichneter Druckkurvenform kontrolliert.

Sowohl der arterielle Thermodilutionskatheter als auch das distale Lumen des VoLEF<sup>®</sup>–Katheters wurde über jeweils eine mit isotoner Kochsalzlösung gespülten Druckleitung an je einen Druckwandler angeschlossen (Monitoring–Kit PV8015, Fa. Pulsion, München).

Der elektrische Ausgang des Druckwandlers und des Thermosensors des arteriellen Katheters wurde mit den entsprechenden Anschlüssen des PiCCO®-Monitors verbunden. An das proximale Lumen des VoLEF®-Katheters wurde ein entlüftetes Injektattemperatur-Sensorgehäuse für die Injektion der Indikatorlösung angebracht, welches ebenfalls mit dem entsprechenden Kabel an den PiCCO®-Monitor angeschlossen wurde. Der elektrische Ausgang des Druckwandlers und des Thermosensors des VoLEF®-Katheters wurde mit den entsprechenden Anschlüssen des VoLEF®-Monitors verbunden. Eine Übersicht des Aufbaus zeigt Abbildung 2-1. PiCCO®-Monitor und VoLEF®-Monitor wurden gemäß den Herstellerangaben mit einem Datenkabel verbunden. Alle Druckwandler wurden auf Herzhöhe des Patienten in der mittleren Axillarebene angebracht und mit dem Luftdruck abgeglichen.

Über ein Eingabemenü wurden im PiCCO®-Monitor das Gewicht, Geschlecht und die Größe des Patienten eingegeben. Anhand dieser Daten



**Abbildung 2-1: Aufbau der erweiterten Patientenüberwachung (Fa. Pulsion, München)** berechnete der Monitor das notwendige Injektionsvolumen zur Thermodilutionsmessung.

Der Verblindungsumschlag wurde der Anästhesiepflegekraft ausgehändigt, die gemäß den darin enthaltenen Anweisungen das Studienmedikament vorbereitete und es in eine mit der Aufschrift „Vernebler“ versehene 5ml Spritze aufzog.

### 2.3.3 Studienprotokoll

Nach Lagerung und sterilem Abwaschen des Patienten für die Operation wurde, sobald ein hämodynamisch stabiler und equilibrierter Zustand erreicht war, eine Ausgangsmessung (Baseline) vorgenommen. Dazu wurden eine arterielle und eine gemischtvenöse Blutgasanalyse wie in Kapitel 2.5.2 beschrieben durchgeführt, 9ml arterielles Blut zur Zytokinbestimmung abgenommen und eingefroren (Kapitel 2.5.4.1) sowie die hämodynamischen Parameter mittels Thermodilution mit dem PiCCO<sup>®</sup>- und VoLEF<sup>®</sup>-Monitor (Kapitel 2.5.1.2 und 2.5.1.3) gemessen.

Die Ergebnisse der Blutgasanalysen und die Hämodynamik-Messwerte wurden von den entsprechenden Geräten ausgedruckt. Zusätzlich wurden handschriftlich auf einem Erfassungsbogen protokolliert: Patientendaten, Datum der Untersuchung, Uhrzeit der Messung, Atemminutenvolumen (AMV), Tidalvolumen ( $V_t$ ), Beatmungsdrücke ( $P_{peak}$ ,  $P_{mean}$ , PEEP), inspiratorische Sauerstoffkonzentration ( $F_iO_2$ ), arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $p_aO_2$ ), gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck ( $p_{gv}O_2$ ), arterielle Sauerstoffsättigung ( $S_aO_2$ ), arterieller Kohlendioxidpartialdruck ( $p_aCO_2$ ), pH-Wert (pH), Basenüberschuß (BE), Bicarbonat ( $HCO_3$ ), Hämoglobingehalt (Hb), mittlerer arterieller Druck (MAP), mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP), zentralvenöser Druck (ZVD), pulmonalarterieller Wedgedruck (PCWP), Herzzeitvolumen (HZV), enddiastolisches Volumen des rechten Ventrikels (RVEDV) und die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF).

War der Beginn der extrakorporalen Zirkulation absehbar, wurde mit der Applikation des Studienmedikaments wie in Kapitel 2.4 beschrieben begonnen.

Unmittelbar nach Ende der extrakorporalen Zirkulation wurde die erste Messung durchgeführt (Messpunkt 1), Messungen 2 bis 5 folgten in 30–

minütigen Abständen (Messpunkte 2 bis 5). Dabei wurden bei allen Messpunkten arterielle und gemischtvenöse Blutgasanalysen durchgeführt sowie die hämodynamischen Parameter mittels Thermodilution mit dem PiCCO<sup>®</sup>- und VoLEF<sup>®</sup>-Monitor (Kapitel 2.5.1.2 und 2.5.1.3) gemessen. Alle Werte wurden wie oben beschrieben protokolliert.

Zusätzlich wurde am Messpunkt 2 (30 Minuten nach Ende der EKZ) eine bronchoalveoläre Lavage mit Gewinnung von Lavageflüssigkeit (Kapitel 2.5.3) durchgeführt und an den Messpunkten 3 und 4 (60 bzw. 90 Minuten nach Ende der EKZ) wiederum 8,5ml arterielles Blut zur Zytokinbestimmung abgenommen und eingefroren.

Nach Beendigung der Operation wurde der nächste Messpunkt abgewartet und der Patient danach beatmet und unter kontinuierlicher Monitorüberwachung auf eine Intensivstation transportiert. Die elektrischen Verbindungen zu PiCCO<sup>®</sup>- und VoLEF<sup>®</sup>-Monitoren wurden der besseren Transportfähigkeit wegen entfernt und nach Ankunft auf der Station und Versorgung des Patienten wieder konnektiert.

Nach der letzten Messung wurden der Patient von PiCCO<sup>®</sup>- und VoLEF<sup>®</sup>-Monitoren diskonnektiert und der pulmonalarterielle und arterielle Thermodilutionskatheter entfernt.

## 2.4 Iloprost Applikation

Sowohl das Studienmedikament Iloprost als auch die zur Kontrolle verwendete Kochsalzlösung wurden per inhalationem appliziert. Iloprost (Ilomedin, Schering-GmbH, Berlin, Deutschland) steht als wässrige Lösung in Ampullenform (20µg/ml) zur Verfügung. Es wurden 1ml Iloprost mit physiologischer Kochsalzlösung auf 4ml verdünnt; hieraus resultiert eine Konzentration von 5µg/ml Iloprost. 3ml dieser Lösung wurden in einen Ultraschallvernebler (Optineb ON 100, Fa. Nebu-tec, Eisenfeld, Deutschland) eingefüllt, der in den inspiratorischen Schenkel des Beatmungssystems integriert wurde (Optineb ON BE 199, Fa. Nebu-tec, Eisenfeld, Deutschland). Hierbei wird das von Stoßwellen erzeugte Aerosol

dem normalen Atemhub des Ventilators zugegeben (Abbildung 2-2 zeigt den Aufbau).

Bei der Verwendung dieses Ultraschallverneblers entsteht ein Aerosol mit einer mittleren Tröpfchengröße MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter) von  $3,3\mu\text{m}$  und einer geometrischen Standardabweichung GSD von  $1,6\mu\text{m}$ . Bei dieser Größe ist eine Anlagerung in der Alveole gewährleistet; Aerosole mit kleineren Tröpfchengrößen werden wieder ausgeatmet, größere gelangen nicht in nennenswerten Konzentrationen bis in die kleinen Atemwege und Alveolen.

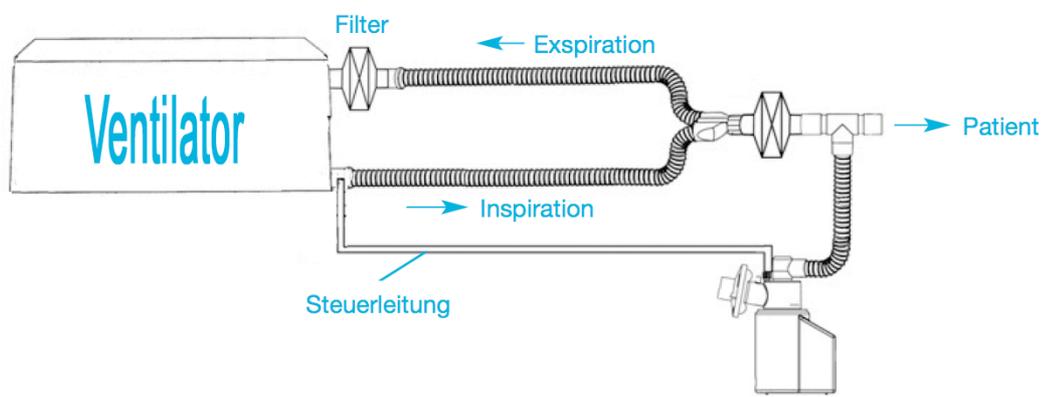


Abbildung 2-2: Aufbau des Ilovedin-Verneblers (Modifiziert nach [82])

Das Vernebeln und die Inhalation dauerten etwa 10 bis 15 Minuten, danach verblieb technisch bedingt  $0,5\text{ml}$  Lösung in der Verneblerkammer. Es wurden im Fall der Iloprost-Applikation also  $10\mu\text{g}$  Wirkstoff abgegeben.

## 2.5 Messmethoden

### 2.5.1 Messungen der Hämodynamik

#### 2.5.1.1 Allgemeines Patientenmonitoring

Im Rahmen der Untersuchung wurden alle Patienten kontinuierlich sowohl bezüglich ihrer Hämodynamik als auch der Beatmung gemäß den Bestimmungen für Narkosearbeitsplätze überwacht.

Elektrokardiogramm und Herzfrequenz, die systemischen arteriellen sowie zentralvenösen Drücke und die Pulsoximetrie wurden kontinuierlich mit dem Patientenmonitor (Solar 8000, Marquette Electronics, Fa. GE Healthcare, München) dargestellt.

Die Beatmungsparameter (endexpiratorisches CO<sub>2</sub>, Beatmungdrücke, inspiratorische Sauerstoffkonzentration, Atemfrequenz) wurden von dem jeweils verwendeten Beatmungs- oder Narkosegerät gemessen.

### **2.5.1.2 PiCCO<sup>®</sup>**

Das Pulse-Contour-Cardiac-Output-Monitoringsystem (PiCCO<sup>®</sup>, Pulsion Medical Systems AG, München) stellt ein Computermeßsystem dar, welches durch kontinuierliche und diskontinuierliche Meßverfahren hämodynamische Parameter bestimmt. Zur Berechnung dieser Parameter kommen im PiCCO<sup>®</sup>-Monitor zwei verschiedene Verfahren zur Anwendung:

- transpulmonale Thermodilution
- arterielle Pulskonturanalyse

Durch transpulmonale Thermodilution wurden in dieser Studie Herzzeitvolumen (HZV), Herzindex (HI), Schlagvolumenindex (SVI), kardialer Funktionsindex (CFI), das globale enddiastolische Volumen (GEDV) und das extravasale Lungenwasser (EVLW) ermittelt.

Als Ausgangswert für die oben aufgeführten Parameter dient das HZV. Es wird durch die Stewart-Hamilton Methode berechnet. Hierbei wird ein definiertes Indikatorvolumen über einen ZVK möglichst rasch und gleichmäßig zentralvenös injiziert. Als Indikatorlösung wurden bei jedem Patienten die vom Gerät vorgegebene Menge (15 oder 20ml, abhängig vom Patientengewicht) einer auf unter 10°C gekühlten isotonen Kochsalzlösung verwendet. Stromabwärts wird durch den PiCCO<sup>®</sup> eine Thermodilutionskurve mit Hilfe eines über die A. femoralis in die Aorta abdominalis eingebrachten Thermosensors erstellt (Abbildung 2-4).

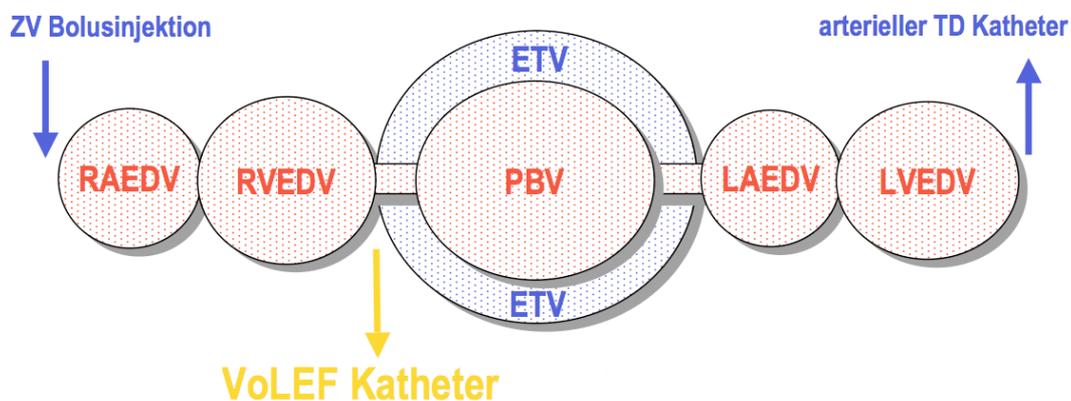
Der Temperaturverlauf zeigt sich dabei abhängig vom Fluss und dem von der Indikatorwelle durchlaufenen Volumen. Aus der Fläche der Thermodilutionskurve und weiteren Größen lässt sich das HZV nach folgender Gleichung berechnen:

$$HZV = [ ( T_b - T_i ) \cdot V_i \cdot K ] / [ \Delta T_b \cdot dt ]$$

T <sub>b</sub> :	Bluttemperatur
T <sub>i</sub> :	Temperatur des Injektats
V <sub>i</sub> :	Injektatvolumen
K :	Korrekturkonstante, berechnet aus Dichten und spezifischen Wärmekonstanten von Blut und Injektat
ΔT <sub>b</sub> • dt :	Fläche unter der Thermodilutionskurve

Da die Messung transpulmonal erfolgt, ist der zeitliche Verlauf der Thermodilutionskurve um etwa fünfmal länger als die pulmonalarteriell gemessene Thermodilutionskurve. Dadurch ist das transpulmonal ermittelte HZV so gut wie nicht von der Atemphase abhängig und repräsentiert einen Mittelwert über den Atemzyklus [83-85].

Durch die Multiplikation des HZV mit charakteristischen Zeiten aus der Thermodilutionskurve können weitere Volumina berechnet werden (Abbildung 2-4). In der Abbildung 2-3 sind alle von dem Wärmeindikator durchlaufenen Volumina abgebildet:



**Abbildung 2-3: Zusammensetzung des intrathorakalen Thermovolumens (nach [86])**

Abkürzungen:

RAEDV / LAEDV:	enddiastolisches Volumen rechter/ linker Vorhof
RVEDV / LVEDV:	enddiastolisches Volumen rechter / linker Ventrikel
EVLW:	extravasales Lungenwasser
PBV:	pulmonales Blutvolumen

PTV:	pulmonales Thermovolumen
ITBV:	intrathorakales Blutvolumen
ITTV:	intrathorakales Thermovolumen
GEDV:	gesamt–enddiastolisches Volumen

Hierbei gelten folgende Zusammenhänge:

GEDV =	RAEDV + RVEDV + LVEDV + LAEDV
ITBV =	GEDV + PBV
PTV =	EVLW + PBV
ITTV =	ITBV + EVLW

Das ITBV kann nicht direkt aus der Thermodilution berechnet werden. Bei der Verwendung eines Farbstoffes wie Indocyaningrün kann mittels Farbstoffdilution das ITBV direkt aus Multiplikation des HZV mit der mittleren Durchlaufzeit (mean transit time: MTt) errechnet werden, da der Farbstoff gebunden an Plasmaproteine das intravaskuläre System nicht verlässt.

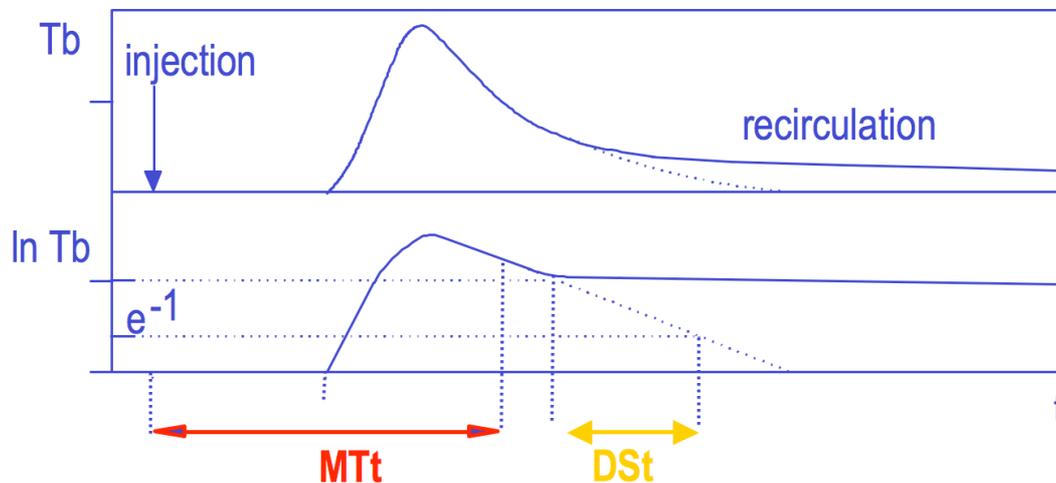


Abbildung 2-4: Thermodilutionskurve und mathematische Umwandlung (aus: [86])

Der Wärmeindikator jedoch steht durch Diffusion und Konvektion mit extravasalen Räumen in Verbindung. Den wichtigsten extravasalen Raum bildet die Lunge (EVLW), da das Gefäßsystem der Lunge eine um mehr als das 1000fache größere Wärmeaustauschfläche bildet als die Herzkammern und großen Gefäße. Das ITBV wird deshalb aus dem GEDV abgeschätzt.

Zur Berechnung des GEDV multipliziert das PiCCO®-System das Herzzeitvolumen mit charakteristischen Zeiten aus der Thermodilutionskurve:

- Das Produkt aus Herzzeitvolumen und mittlerer Durchlaufzeit (MTt) ergibt das vom Indikator durchlaufene Volumen: Volumen zwischen Injektionsort und Messung= Intrathorakales Thermovolumen (ITTV)
- Das Produkt aus Herzzeitvolumen und exponentieller Abfall-/Auswaschzeit (DSt) ergibt das vom Indikator durchlaufene größte Einzelvolumen auf der Meßstrecke Pulmonales Thermovolumen (PTV)

Für das GEDV gilt daraus:

$$\mathbf{GEDV = ITTV - PTV = HZV \cdot MTt - HZV \cdot Ddt = HZV \cdot ( MTt - Ddt )}$$

Um aus dem GEDV das ITBV abzuschätzen, wurden in verschiedenen Studien Korrelationen zwischen GEDV und ITBV, welche durch Farbstoffdilution ermittelt worden waren, gebildet. Aufgrund der sehr gut korrelierenden Beziehung zwischen den beiden Größen konnten so genannte Best-Fit-Gleichungen gebildet werden [87].

Zwischen ITBV und GEDV ergab sich daraus folgender Zusammenhang:

$$\mathbf{ITBV = GEDV \cdot 1,25}$$

Das bis zum Messort mitbestimmte Thermovolumen in der Aorta gehört eigentlich nicht zu dem ITTV, kann aber wegen des kleinen Betrags vernachlässigt werden. Die aus der Thermodilution erhaltenen Parameter wurden unter Berücksichtigung von Körpergröße und Gewicht als Indices angegeben [88].

#### *2.5.1.2.1 Pulskonturanalyse*

Einen wesentlichen Vorteil des PiCCO®-Systems stellt die Möglichkeit zur kontinuierlichen HZV-Messung durch Analyse der Pulskontur dar. Während dieser Untersuchung wurde das HZV zwar auch kontinuierlich bestimmt,

aber nicht weiter ausgewertet. Der Vollständigkeit halber wird hier dennoch auf die Funktionsweise eingegangen.

Der vom PiCCO<sup>®</sup> verwendete Algorithmus zur Pulskonturanalyse basiert auf dem von Wesseling und Kollegen entworfenen Verfahren [89]. Das arterielle System wird hierbei als ein gleichförmiger dehnbarer Schlauch mit konstantem Querschnitt gesehen. Während der Systole wird mehr Volumen in den Aortenbogen ausgeworfen als abfließt. Folglich kommt es zur Dehnung des Gefäßes mit Druckzunahme. In der Diastole kommt es durch die passive Kontraktion der Aorta, die abhängig von Volumen und Blutdruck ist, wieder zu einer Druckabnahme. Gleichzeitig wird durch diesen Mechanismus ein kontinuierlicher Blutfluss aus der Aorta in die Peripherie gewährleistet (Windkesseneffekt). Die Volumenänderung in Abhängigkeit von der Druckänderung stellt die Compliance-Funktion der Aorta dar. Das Verhältnis von Druck zur Flussänderung wird von der Compliance des Gefäßes und der spezifischen Dichte des Blutes bestimmt und als charakteristische Impedanz bezeichnet. Bei der Berechnung des HZV aus der Druckkurve nach Wesseling wird der systolische Anteil der Fläche ( $A_{sys}$ ) unter der Druckkurve durch die charakteristische Impedanz ( $Z_{ao}$ ) der Aorta dividiert. Das so erhaltene Schlagvolumen wird mit der Herzfrequenz multipliziert um das HZV zu erhalten:

$$HZV = A_{sys} \cdot Z_{ao}^{-1} \cdot HF$$

Da durch Alter, Arteriosklerose und Hypertonie sich die Compliance-Funktion der Aorta ändert, muss diese für jeden Patienten erneut bestimmt werden. Auch Änderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks führen intraindividuell zu einer Änderung der charakteristischen Impedanz. Da das Verhältnis des Blutflusses aus dem Aortenbogen und dem Druck durch die Compliance Funktion bestimmt wird, kann diese durch gleichzeitige Messung von Blutdruck und HZV nach einer pulskonturunabhängigen Methode ermittelt werden. Der PiCCO<sup>®</sup> verwendet hierzu die oben beschriebene transpulmonale Thermodilution. Zur Kalibrierung der Pulskonturanalyse

wurden in dieser Arbeit zwei bis drei transpulmonale Thermodilutionsmessungen durchgeführt.

Der systemische vaskuläre Widerstandsindex (SVRI) wurde nicht aus der Pulsconturanalyse bestimmt, sondern nach folgender Formel berechnet:

$$SVRI = (MAP - ZVD) / HI \cdot 80 [dyne \cdot sec \cdot m^2 \cdot cm^{-5}]$$

### 2.5.1.3 VoLEF<sup>®</sup>

Das Volumetric Ejection Fraction Monitorsystem (VoLEF<sup>®</sup>, Pulsion Medical Systems AG, München) ist eine Erweiterung zu dem vorbeschriebenen PiCCO<sup>®</sup>-System.

Üblicherweise wird perioperativ die links- und rechtsventrikuläre Vorlast recht ungenau anhand von Füllungsdrücken überwacht. Nach Frank und Starling ist die Vorlast aber als enddiastolische Länge myokardialer Fasern definiert [90]. Diebel et al. konnten in [91] zeigen, daß die volumetrische Vorlastbestimmung gegenüber der Bestimmung der Vorlast anhand der Füllungsdrücke das physiologischere und genauere Verfahren darstellt. Diese realisiert die Kombination von VoLEF<sup>®</sup>- und PiCCO<sup>®</sup>-System.

Dabei wird der zuvor beschriebene PiCCO<sup>®</sup>-Aufbau um einen speziellen pulmonalarteriellen VoLEF<sup>®</sup>-Katheter erweitert, der im Wesentlichen einem Swan-Ganz-Katheter entspricht (Abbildung 2-3). Beide Monitore werden dann über eine Datenleitung gekoppelt und können anhand derselben Injektion von Thermoindikator zeitgleich das transpulmonale und das pulmonalarterielle Thermodilutionsvolumen berechnet werden. Dabei lässt sich, wie in Kapitel 2.5.1.2 dargestellt, aus dem transpulmonalen Thermodilutionsvolumen das globale enddiastolische Volumen GEDV berechnen und analog dazu aus dem pulmonalarteriellen Thermodilutionsvolumen das enddiastolische Volumen des rechten Herzens RHEDV. Durch Subtraktion erhält man das enddiastolische Volumen des linken Herzens LHEDV. Analog zum Rechenmodell des PiCCO<sup>®</sup> kann auch das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen RVEDV berechnet werden [86, 92]:

$$RHEDV = HZV_{pa} * MTt_{TDpa}$$

$$RVEDV = HZV_{pa} * DSt_{TDpa}$$

$$LHEDV = GEDV - RHEDV$$

$$R / L = RHEDV / LHEDV$$

$$RVEF = SV_{pa} / RVEDV$$

### 2.5.2 Blutgasanalyse

Die arteriellen und gemischtvenösen Blutgasbestimmungen wurden mit den im OP und auf der Intensivstation vorhandenen Blutgasanalysegeräten durchgeführt (ABL 700 und 800 Serie, Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Dänemark). Alle Geräte wurden täglich kalibriert und mit eigenen Qualitätskontrollen validiert.

### 2.5.3 Bronchoalveoläre Lavage

Die bronchoalveoläre Lavage wurde zur Gewinnung von bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit (BALF) direkt im Anschluss an den Messpunkt 2, 30 Minuten nach Ende der extrakorporalen Zirkulation, durchgeführt. Dazu wurde der Patient vor der Bronchoskopie über mindestens 5 Minuten mit 100% Sauerstoff beatmet. Mit einem Bronchoskop (Karl Storz, Deutschland) wurde der rechte Mittellappenbronchus aufgesucht und durch die Spitze des Bronchoskops verschlossen. Dann wurden 10ml physiologischer Kochsalzlösung über den Arbeitskanal injiziert und nach 5 Sekunden wieder in eine Sekretfalle abgesaugt. Anschließend wurde dieses Vorgehen wiederholt.

Die gewonnene BALF wurde unmittelbar im Anschluß auf fünf Eppendorff-Küvetten zu jeweils 500µl aliquotiert und bei -70°C bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren.

## 2.5.4 Zytokinbestimmungen

### 2.5.4.1 Aufbereitung

Zur Zytokinbestimmung wurde den Patienten an den jeweiligen Messpunkten 9ml arterielles Blut in zuvor heparinisierte Probengefäße (S-Monovette Neutral 9ml, Sarstedt AG & Co, Nümbrecht, Deutschland) abgenommenen. Dieses Blut wurde im Anschluss an die Entnahme bei 4000U/min für 10 Minuten zentrifugiert. Der Blutplasmaüberstand wurde dann auf fünf Eppendorff-Küvetten zu jeweils 500µl aliquotiert und bei  $-70^{\circ}\text{C}$  bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren.

### 2.5.4.2 Analyse

Zur Bestimmung von  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{IL-8}$  und  $\text{IL-10}$  wurde ein Labordiagnosegerät zur immunometrischen Chemieluminiszenzmessung (Immulate, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, USA) eingesetzt.

Eine Immulate-Testeinheit ist mit einem ligand-gebundenen Antikörper gegen das zu testende Zytokin beschichtet. Patientenproben und ein zweiter enzymgebundener (Phosphatase) monoklonaler Antikörper werden dazugegeben (Abbildung 2-5, Fig. 1). Während der folgenden 30-minütigen Inkubation bildet sich auch hier ein „Sandwich-Komplex“ zwischen dem vorhandenen Zytokin und den beiden Antikörpern (Abbildung 2-5, Fig. 2). Ungebundene Substanzen werden im nächsten Schritt, dem Waschen, entfernt (Abbildung 2-5, Fig. 3). Nun wird chemolumineszenzmarkiertes Substrat (Phosphatester) zugegeben und zehn Minuten lang erneut inkubiert. Das Substrat wird in der Anwesenheit des Enzyms hydrolysiert, wodurch Licht freigesetzt wird, welches im Luminometer gemessen wird (Abbildung 2-5, Fig. 4). Der mit dem Luminometer gemessene Photonenausstoß ist proportional zum vorhandenen Zytokin.

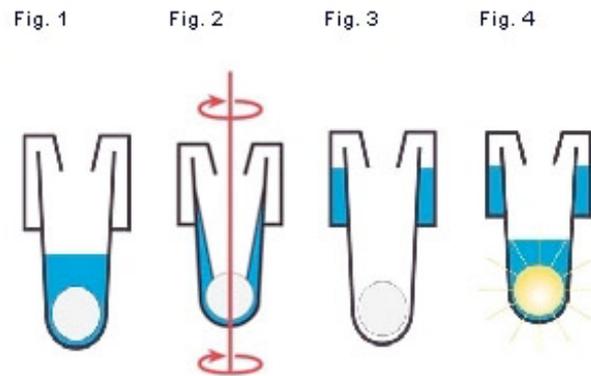


Abbildung 2-5: Immulite Messverfahren

Das Immulite-System regelt automatisch die Zugabe der Reagenz, des Substrates, den Inkubations- und Waschvorgang sowie die Messung des Photonenstoßes. Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens entsprechen dabei laut Herstellerangaben den gängigen Referenz-Verfahren (ELISA).

## 2.6 Verwendete Parameter

### 2.6.1 Gemessene Parameter

Beatmungsparameter:

- Atemminutenvolumen AMV
- Tidalvolumen  $V_t$
- Inspiratorische Sauerstoffkonzentration  $F_iO_2$
- Beatmungsdrücke  $P_{peak}$ ,  $P_{mean}$ , PEEP

Hämodynamische Parameter:

- Herzzeitvolumen HZV
- Mittlerer arterieller Blutdruck MAP
- Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck MPAP
- Zentralvenöser Druck ZVD
- Pulmonalkapillärer Wedgedruck PCWP
- Herzfrequenz HF
- Globales enddiastolisches Volumen GEDV

- Intrathorakales Blutvolumen ITBV
- Extravaskuläres Lungenwasser (Index) EVLW (I)
- Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion RVEF
- Rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck RVEDV
- Maximale Steilheit der Pulsdruckkurve dPmax

#### Blutgasanalyse:

- arterieller Sauerstoffpartialdruck  $p_aO_2$
- gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck  $p_{gv}O_2$
- arterieller Kohlendioxidpartialdruck  $p_aCO_2$
- gemischtvenöse Sauerstoffsättigung  $S_{gv}O_2$
- pH-Wert pH
- Basenüberschuß, Base excess BE
- Bikarbonat  $HCO_3$
- Hämoglobingehalt Hb

#### Zytokinbestimmungen:

- Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  TNF- $\alpha$
- Interleukin-1 $\beta$  IL-1 $\beta$
- Interleukin-6 IL-6
- Interleukin-8 IL-8
- Interleukin-10 IL-10

## 2.6.2 Berechnete Parameter

#### Hämodynamische Parameter

- Herzindex HI (HZV/KÖF)
- Kardialer Funktionsindex CFI (HI/GEDVI)
- Systemisch-vaskulärer Widerstandsindex SVRI
- Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex PVRI
- Schlagvolumenindex SVI

#### Oxygenierungsparameter

- Oxygenierungsindex OI ( $p_aO_2 / F_iO_2$ )
- Arterioalveoläre  $O_2$ -Differenz AaDO<sub>2</sub>
- art. Sauerstoffgehalt  $C_aO_2$

---

• gemischtvenöser Sauerstoffgehalt	$C_{gv}O_2$
• arterio–gemischtvenöse $O_2$ –Differenz	$avDO_2 (C_aO_2 - C_vO_2)$
• $O_2$ –Aufnahme	$VO_2 (avDO_2 \cdot HZV)$
• $O_2$ –Angebot	$DO_2 (C_aO_2 \cdot HZV)$
• $O_2$ –Extraktionsrate	$(VO_2/DO_2)$

## 2.7 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SigmaStat 3.1 (Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA) sowie mit Excel (Microsoft Excel 2004 für Macintosh, Version 11.0. Microsoft Corporation, Redmond, Ca, USA).

Die Daten wurden auf Normalverteilung überprüft und mit Hilfe des Student'schen t–Tests (einseitig homoskedastisch) auf Signifikanz untersucht. Die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  war auf 5% festgelegt, bei  $p < 0,05$  wurde die zugehörige Nullhypothese „kein Unterschied zwischen den Gruppen“ verworfen.

Die Darstellung der hämodynamischen und respiratorischen Ergebnisse wurde als Mittelwert mit Standardfehler (Standardabweichung  $\cdot n^{-2}$ ) dargestellt, die Ergebnisse der Zytokinbestimmungen als Median mit 1. und 3. Quartil.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten

Insgesamt wurden jeweils 20 Patienten in Studien- und Kontrollgruppe eingeschlossen. In der Studiengruppe waren 5 Patienten Frauen und 15 Männer, in der Kontrollgruppe waren 3 Frauen und 17 Männer.

Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt, 1,72m groß und 83,6kg schwer. Der jüngste Patient war 41, der älteste 77 Jahre alt, ihre Körpergrößen lagen zwischen 1,57 und 1,83m, die Körpergewichte zwischen 52 und 127kg. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich Alter, Körpergröße, Gewicht und Body-Mass-Index ist nicht zu erkennen (Tabelle 3-1).

**Tabelle 3-1: Patientendaten**

Gruppe	Alter [a]		Größe [cm]		Gewicht [kg]		BMI [kg·m <sup>-2</sup> ]	
	S	K	S	K	S	K	S	K
×	62,6	65,4	172,6	171,60	81,1	86,1	27,3	29,3
±SEM	1,99	1,73	1,75	1,48	3,04	2,89	1,13	0,95
p	0,1048		0,3706		0,1564		0,1269	

S Studiengruppe, K Kontrolle, × Mittelwert, SEM Standardfehler, p Wahrscheinlichkeit (t-Test)

Auch bezüglich ihrer Vorerkrankungen und häuslichen Medikation waren die Patientenkollektive vergleichbar wie Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 zeigen. Die meisten der Patienten, nämlich 90% litten an einer arteriellen Hypertonie, einen insulinpflichtigen oder nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus wiesen 35%, eine Arteriosklerose 22,5% der Patienten auf.

Zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) wurden die zum Teil in externen Kliniken erhobenen Vorbefunde verwendet. Dabei lagen bei einigen Patienten echosonographische Befunde vor, während bei anderen die LVEF im Rahmen einer Linksherzkatheteruntersuchung bestimmt worden war. Häufig wurde dabei kein numerischer Wert angegeben, sondern die LVEF nur abgeschätzt und als „gut“ oder

„ausreichend“ beschrieben. Dies ging in die Berechnung als LVEF von 50% ein. Die angegebenen Werte sind daher lediglich eine Abschätzung.

**Tabelle 3-2: Vorerkrankungen**

Gruppe	Arterielle Hypertonie [Anteil]		Diabetes [Anteil]		Arteriosklerose [Anteil]		COPD [Anteil]		Ejektionsfraktion [%]	
	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
×	0,85	0,95	0,35	0,32	0,20	0,26	0,10	0,20	59	58
±SEM	0,08	0,05	0,11	0,11	0,09	0,10	0,07	0,09	—	—
p	0,1649		0,5000		0,3741		0,1649		—	

S Studiengruppe, K Kontrolle, × Mittelwert, SEM Standardfehler, p Wahrscheinlichkeit (t-Test)

Die Einnahme von  $\beta$ -Blockern, Kalziumantagonisten, Diuretika, Nitraten und Insulin war in beiden Gruppen ähnlich, lediglich der Anteil der Patienten, die einen ACE-Hemmer einnahmen war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Studiengruppe (85 gegenüber 55%).

**Tabelle 3-3: häusliche Medikation**

Gruppe	ACE-Hemmer [Anteil]		$\beta$ -Blocker [Anteil]		Kalzium Antagonisten [Anteil]		Diuretika [Anteil]		Nitrate [Anteil]		Insulin [Anteil]	
	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
×	0,55	0,85	0,85	0,80	0,10	0,05	0,15	0,35	0,25	0,25	0,15	0,20
±SEM	0,11	0,08	0,08	0,09	0,07	0,05	0,08	0,11	0,10	0,10	0,08	0,09
p	0,0276		0,3578		0,2885		0,1071		0,5000		0,3578	

S Studiengruppe, K Kontrolle, × Mittelwert, SEM Standardfehler, p Wahrscheinlichkeit (t-Test)

Gängige Risikoscores wie die anästhesiologische ASA-Klassifikation und der kardiochirurgische Euroscore zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Dabei wurde der sowohl additiver als auch logistischer Euroscore [93, 94] berechnet (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Risikoscores

Gruppe	ASA-Klassifikation		additiver Euroscore		logistischer Euroscore	
	S	K	S	K	S	K
×	3,00	3,10	2,75	3,10	2,46	2,59
±SEM	0,07	0,07	0,46	0,39	0,43	0,41
p	0,1649		0,2983		0,4274	

S Studiengruppe, K Kontrolle, × Mittelwert, SEM Standardfehler, p Wahrscheinlichkeit (t-Test)

### 3.2 Chirurgische Eingriffe

Entsprechend der operativen Indikation litten alle Patienten an einer koronaren Herzerkrankung. Bei 39 Patienten wurde eine koronare Dreifäß- und bei einem Patienten eine Zweifäßkrankung behandelt. Bei allen Patienten wurde eine aortokoronare Bypassoperation am offenen Herzen unter Einsatz der Herz-Lungen-maschine durchgeführt. Ebenfalls bei allen eingeschlossenen Patienten wurde eine Anastomose der linken Arteria thoracica interna auf den Ramus interventrikularis anterior (RIVA) durchgeführt sowie mindestens eine, meistens mehrere arterielle oder venöse Anastomosen auf Äste des Ramus circumflexus oder die rechte Koronararterie.

Die durchschnittlich benötigte Zeitdauer der extrakorporalen Zirkulation (78,5 Minuten) war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich: 74,9 Minuten in der Kontrollgruppe und 82,2 Minuten in der Studiengruppe ( $p=0,1532$ ). Die kürzeste EKZ-Zeit betrug 31 Minuten, die längste 126.

Keiner der Patienten trug einen durch die studienbedingten Untersuchungen und Messungen oder die Iloprost-Applikation bedingten gesundheitlichen Schaden davon, sieht man von reversiblen Hämatomen an der arteriellen Einstichstelle ab. Operationsbedingt kam es jedoch bei einem Patienten postoperativ zu einem Pneumothorax und zu einem interventionsbedürftigen Hämatom an der Venenentnahmestelle. Bei einem anderen Patienten trat ebenfalls postoperativ ein Pleuraerguß auf, der eine respiratorische Insuffizienz bedingte und drainiert wurde. Bei diesem Patienten kam es auch zu einem Unterschenkelhämatom mit Kompartmentsyndrom, das noch am

gleichen Tag entlastet wurde. Ein Patient erlitt zwei Tage postoperativ eine Pneumonie, die eine erneute Aufnahme auf die Intensivstation notwendig machte, im Weiteren jedoch folgenlos ausheilte. Ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern konnte bei wieder einem anderen Patienten bis zur Krankenhausentlassung nicht terminiert werden.

### 3.3 Medikamentöse Therapie

Alle Patienten erhielten zur Kreislaufunterstützung kontinuierlich und in niedrigen Dosierungen Noradrenalin über eine Spritzenpumpe (Perfusor fm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Die Laufrate wurde im operativen und postoperativen Verlauf permanent an den Bedarf des Patienten angepasst, so daß ein arterieller Mitteldruck (MAP) zwischen 70 und 80mmHg eingehalten wurde. Für die Studie wurde die Laufrate des Katecholamins nach Patientenübergabe an die Intensivstation (ITS) und Equilibrierung der hämodynamischen Verhältnisse protokolliert (Tabelle 3-5). Die absoluten Laufraten unterschieden sich knapp signifikant voneinander. In der Studiengruppe benötigten die Patienten nach der Übergabe auf die ITS im Mittel 2,47µg/min Noradrenalin, in der Kontrollgruppe 3,82µg/min ( $p=0,0419$ ). In der körpergewichtskorrigierten Angabe jedoch (0,032µg/kg/min gegenüber 0,045µg/kg/min) liegt das Konfidenzintervall mit 0,0729 knapp außerhalb der Signifikanz.

Keiner der Patienten benötigte hochdosiertes Noradrenalin, ein zusätzliches Katecholamin oder sonstige positiv inotrope Medikation.

**Tabelle 3-5: Katecholaminbedarf**

Gruppe	Noradrenalin [µg/min]		Noradrenalin [µg/kg/min]	
	S	K	S	K
×	2,47	3,82	0,032	0,045
±SEM	0,43	0,54	0,01	0,01
p	0,0419		0,0729	

S Studiengruppe, K Kontrolle, × Mittelwert, SEM Standardfehler, p Wahrscheinlichkeit (t-Test)

### 3.4 Beatmungsparameter

Die Tabelle 3-6 zeigt die Beatmungsparameter. Da im volumenkontrollierten Modus Atemfrequenz und Hubvolumen voreingestellt wurden, waren signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hier nicht zu erwarten. Beatmungsmitteldruck und Beatmungsspitzenndruck unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant.

**Tabelle 3-6: Beatmungsparameter**

	Baseline		Messpunkt 1		Messpunkt 2		Messpunkt 3		Messpunkt 4		Messpunkt 5	
Atemminutenvolumen (AMV) [l/min]												
Gruppe	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
×	6,00	5,85	6,34	6,07	6,32	6,05	6,25	6,27	6,84	6,98	6,75	7,12
±SEM	0,19	0,17	0,23	0,18	0,20	0,14	0,21	0,18	0,37	0,33	0,26	0,32
p	0,2908		0,1854		0,1402		0,4653		0,3926		0,1871	
Tidalvolumen (Vt) [ml]												
×	606,50	580,60	628,60	595,90	633,65	608,70	622,85	602,50	598,84	626,70	626,25	642,05
±SEM	18,47	19,03	19,71	18,52	20,90	16,50	17,21	17,92	35,36	24,30	26,17	26,55
p	0,1736		0,1230		0,1834		0,2148		0,2638		0,3409	
Beatmungsspitzenndruck (P <sub>peak</sub> ) [mmHg]												
×	17,90	17,20	16,80	16,60	19,25	17,65	19,65	18,80	20,53	18,70	19,95	19,90
±SEM	0,78	0,88	0,81	0,95	0,99	0,80	0,84	0,79	1,03	0,70	0,98	0,72
p	0,2819		0,4384		0,1141		0,2384		0,0790		0,4841	
Beatmungsmitteldruck (P <sub>mean</sub> ) [mmHg]												
×	8,63	8,30	8,26	8,15	9,05	8,65	9,16	8,90	9,41	9,11	9,33	9,26
±SEM	0,28	0,27	0,25	0,20	0,37	0,19	0,34	0,24	0,44	0,26	0,33	0,25
p	0,2041		0,3651		0,1718		0,2726		0,2766		0,4345	

S Studiengruppe, K Kontrolle, × Mittelwert, SEM Standardfehler, p Wahrscheinlichkeit (t-Test)

## 3.5 Ergebnisse der Hämodynamikmessungen

### 3.5.1 Blutdrücke

Die Patienten unterschieden sich nicht hinsichtlich des mittleren arteriellen Drucks und der Herzfrequenz (Abbildung 3-1). Dabei wurde der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) durch kontinuierliche Anpassung der Noradrenalinosis im Bereich zwischen 70 und 80mmHg gehalten.

Der auffällige Verlauf der Herzfrequenz kam durch den regelhaften Einsatz eines Herzschrittmachers ab Ende der extrakorporalen Zirkulation zustande. Üblicherweise wurde eine Frequenz von  $80\text{min}^{-1}$  eingestellt. Daher waren diese Daten auch nicht normalverteilt.

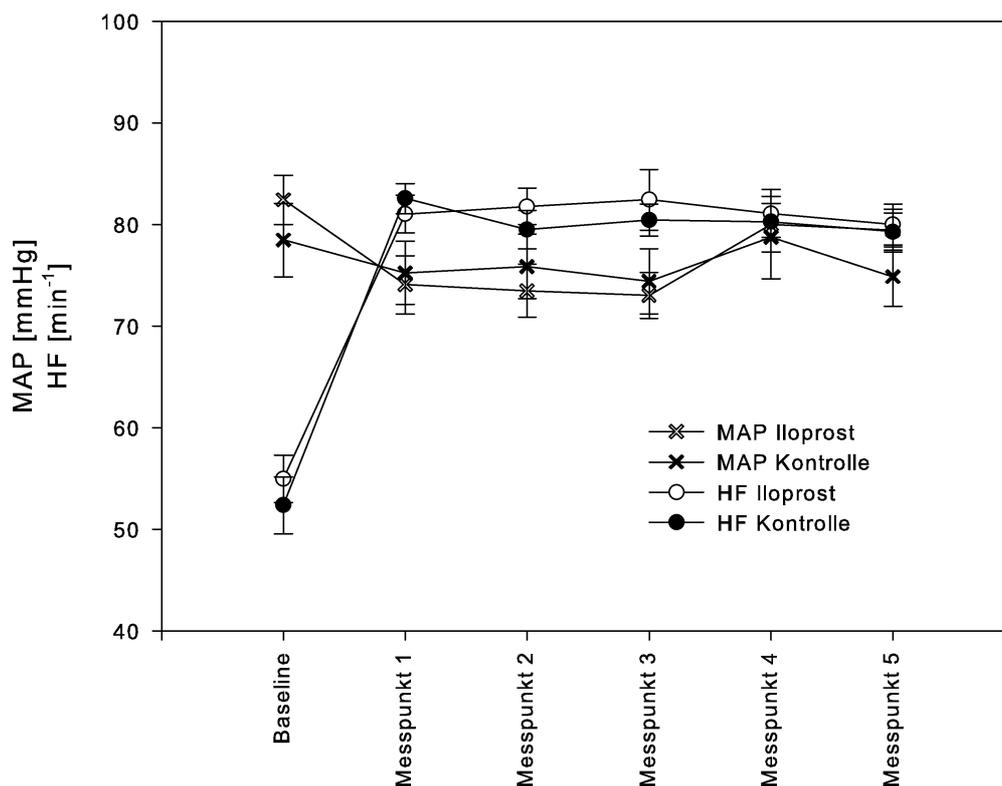


Abbildung 3-1: Arterieller Mitteldruck MAP und Herzfrequenz HF. Mittelwerte und Standardfehler.

**Abbildung 3-2:** Pulmonalarterieller Mitteldruck MPAP, zentralvenöser Druck ZVD, pulmonalkapillärer Verschußdruck PCWP. Mittelwerte und Standardfehler.

Der mittlere pulmonalarterielle Druck der Studiengruppe war zwar an den Messpunkten durchgehend niedriger als der der Kontrollgruppe, eine Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. Ähnliches galt für den pulmonalkapillären Verschußdruck. Die zentralvenösen Drücke waren annähernd kongruent (Abbildung 3-2).

### **3.5.2 Inotropie und Pumpleistung**

Ab dem Messpunkt 2, also 30 Minuten nach Ende der extrakorporalen Zirkulation war das Herzminutenvolumen in der Studiengruppe signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht (Abbildung 3-3 und Tabelle 3-7). Gleiches galt für den gewichtskorrigierten Herzindex (Abbildung 3-3 und Tabelle 3-8).

**Tabelle 3-7: Herzzeitvolumen ( $l \cdot \text{min}^{-1}$ )**

Gruppe	Baseline		Messpunkt 1		Messpunkt 2		Messpunkt 3		Messpunkt 4		Messpunkt 5	
	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
×	4,07	3,62	5,26	4,89	5,81	4,93	5,57	4,84	5,60	4,61	5,43	4,51
±SEM	0,20	0,22	0,33	0,20	0,30	0,28	0,30	0,30	0,32	0,27	0,25	0,24
p	0,0796		0,1775		0,0210		0,0486		0,0147		0,0075	

S Studiengruppe, K Kontrolle, × Mittelwert, SEM Standardfehler, p Wahrscheinlichkeit (t-Test)

**Tabelle 3-8: Herzindex ( $l \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ )**

Gruppe	Baseline		Messpunkt 1		Messpunkt 2		Messpunkt 3		Messpunkt 4		Messpunkt 5	
	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
×	2,10	1,84	2,66	2,47	2,95	2,47	2,83	2,42	2,84	2,32	2,75	2,26
±SEM	0,10	0,12	0,16	0,11	0,17	0,13	0,16	0,13	0,17	0,13	0,14	0,11
p	0,0550		0,01794		0,0171		0,0329		0,0113		0,0051	

S Studiengruppe, K Kontrolle, × Mittelwert, SEM Standardfehler, p Wahrscheinlichkeit (t-Test)

**Tabelle 3-9: dPmax ( $\text{mmHg} \cdot \text{sec}^{-1}$ )**

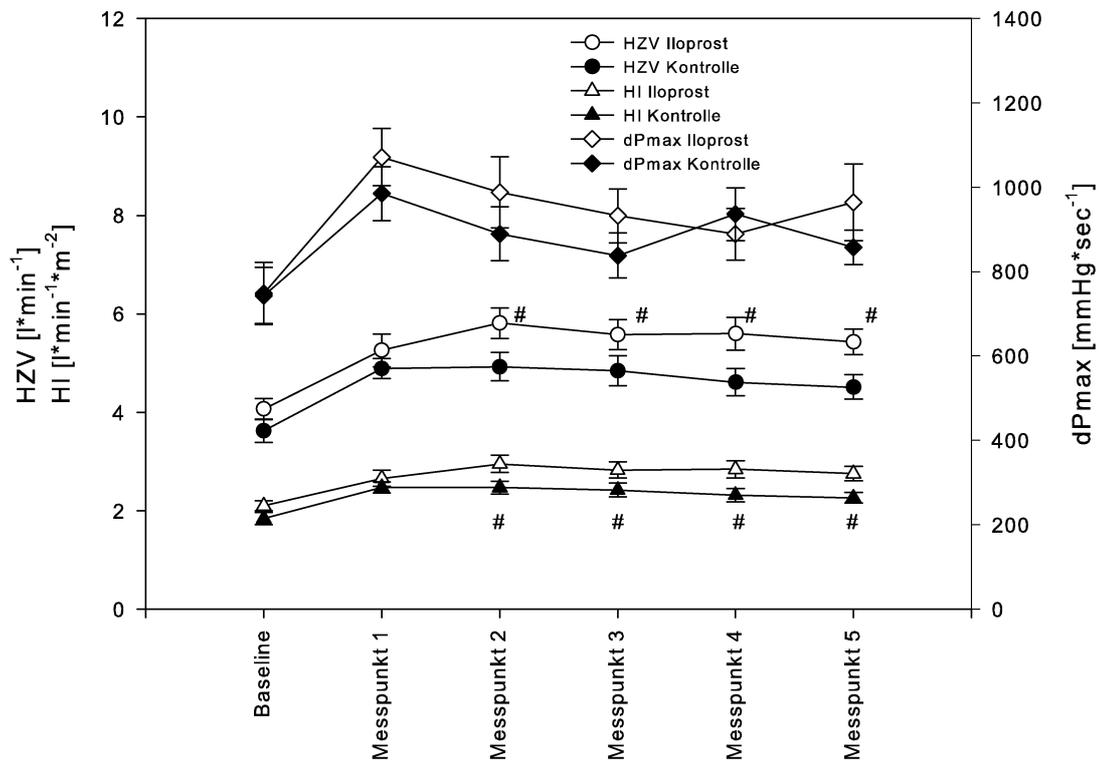
Gruppe	Baseline		Messpunkt 1		Messpunkt 2		Messpunkt 3		Messpunkt 4		Messpunkt 5	
	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
×	748,5	743,2	1071,5	974,7	988,0	8893,5	932,0	838,4	889,0	935,9	964,2	857,9
±SEM	71,9	64,7	66,0	62,1	82,1	62,6	62,7	52,0	59,7	60,7	88,2	39,9
p	0,4788		0,1790		0,1811		0,1364		0,2982		0,1461	

S Studiengruppe, K Kontrolle, × Mittelwert, SEM Standardfehler, p Wahrscheinlichkeit (t-Test)

**Tabelle 3-10: kardialer Funktionsindex CFI ( $\text{min}^{-1}$ )**

Gruppe	Baseline		Messpunkt 1		Messpunkt 2		Messpunkt 3		Messpunkt 4		Messpunkt 5	
	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
×	3,24	30,1	4,69	4,30	4,98	4,48	4,99	4,43	4,80	4,00	4,68	3,96
±SEM	0,16	0,23	0,22	0,21	0,26	0,25	0,22	0,24	0,21	0,21	0,20	0,17
p	0,2130		0,1103		0,0924		0,0513		0,0070		0,0048	

S Studiengruppe, K Kontrolle, × Mittelwert, SEM Standardfehler, p Wahrscheinlichkeit (t-Test)

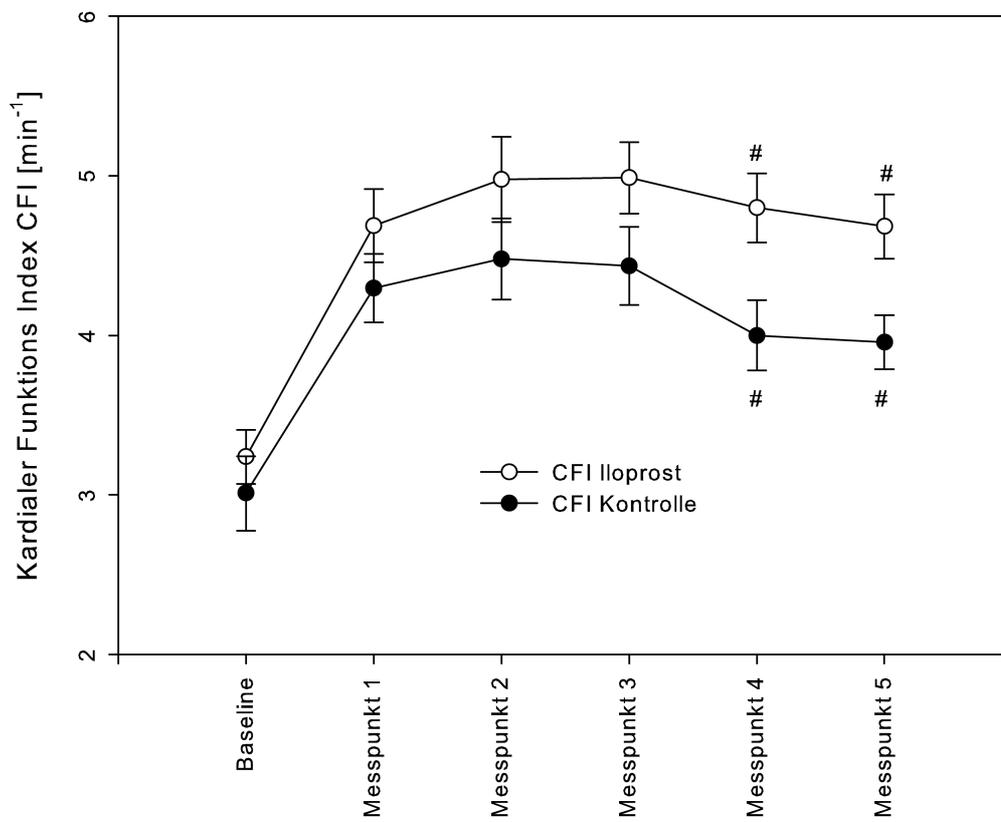


**Abbildung 3-3:** Herzminutenvolumen HZV, Herzindex HI und maximale Anstiegsgeschwindigkeit der Pulsdruckkurve dPmax. #  $p < 0,05$ , Iloprost vs. Kontrolle. Mittelwerte und Standardfehler.

Die maximale Anstiegsgeschwindigkeit der Pulsdruckkurve ( $dP_{max}$ ) als Parameter der Inotropie war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Abbildung 3-3 und Tabelle 3-9).

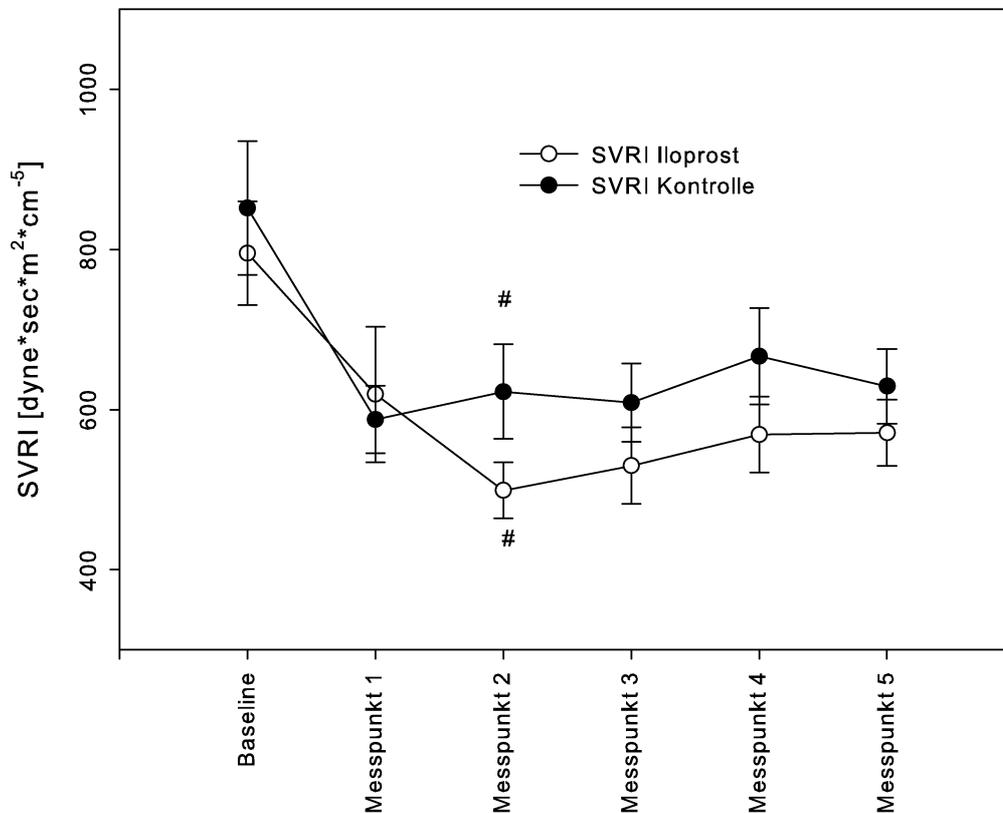
Ein vorlastunabhängiger Parameter der linksventrikulären Inotropie ist der kardiale Funktionsindex CFI [95] (Abbildung 3-4 und Tabelle 3-10). Hierbei zeigten sich durchweg höhere Werte in der Studiengruppe, signifikant wurde dies allerdings erst ab dem Messpunkt 4.

Sowohl bei Pumpleistung als auch bei den Inotropie-Parametern, war nach Ende der extrakorporalen Zirkulation ein Anstieg zu erkennen.



**Abbildung 3-4:** Kardialer Funktionsindex CFI ( $\text{min}^{-1}$ ). #  $p < 0,05$ , Iloprost vs. Kontrolle.  
Mittelwerte und Standardfehler.

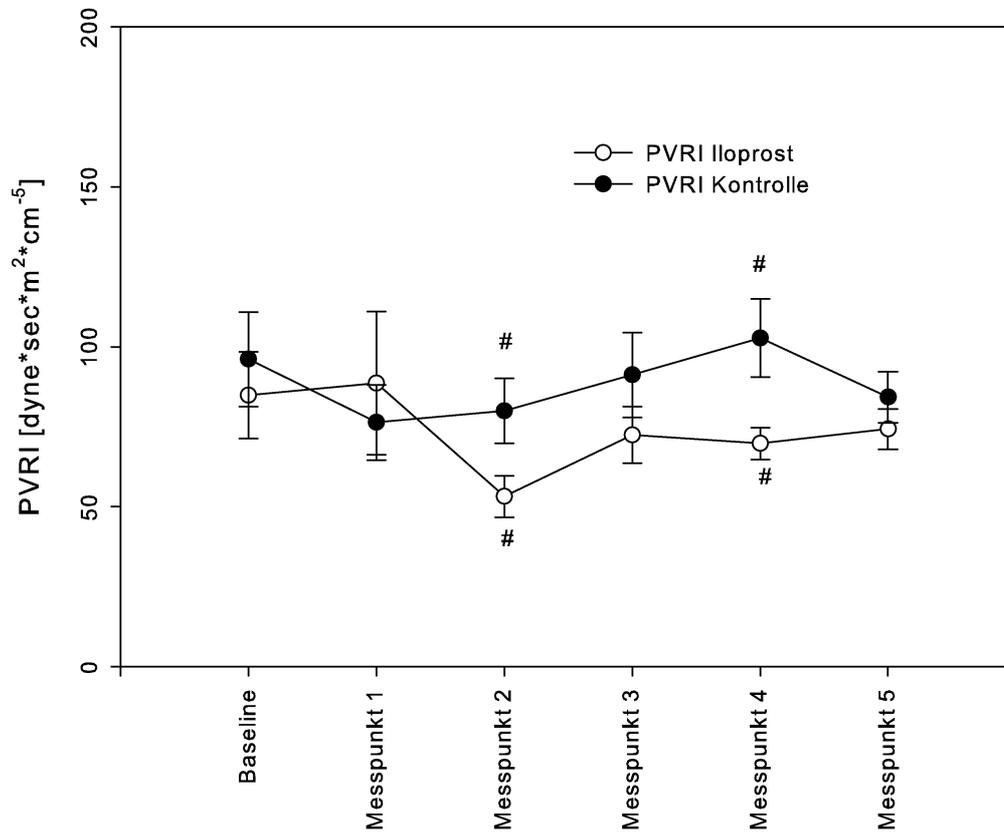
### 3.5.3 Widerstände



**Abbildung 3-5:** Systemischer Gefäßwiderstandsindex SVRI. #  $p < 0,05$ , Iloprost vs. Kontrolle. Mittelwerte und Standardfehler.

Nach Beendigung des Bypasses war der systemische Gefäßwiderstandsindex bei beiden Gruppen deutlich niedriger als der Ausgangswert. 30 Minuten nach Ende der EKZ war der systemische Gefäßwiderstandsindex in der Kontrollgruppe höher als in der Studiengruppe. Signifikant mit  $p = 0,0407$  war dies allerdings nur bei Messpunkt 2 mit 622,4 gegenüber 499,1  $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{cm}^{-5}$  (Abbildung 3-5). Ähnlich waren die Verhältnisse beim pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandsindex (Abbildung 3-6). Hier waren die Widerstände in der Kontrollgruppe ab dem zweiten Messpunkt höher als in der Studiengruppe. Signifikant war dies bei Messpunkt 2 und 4 mit 80,0 gegen

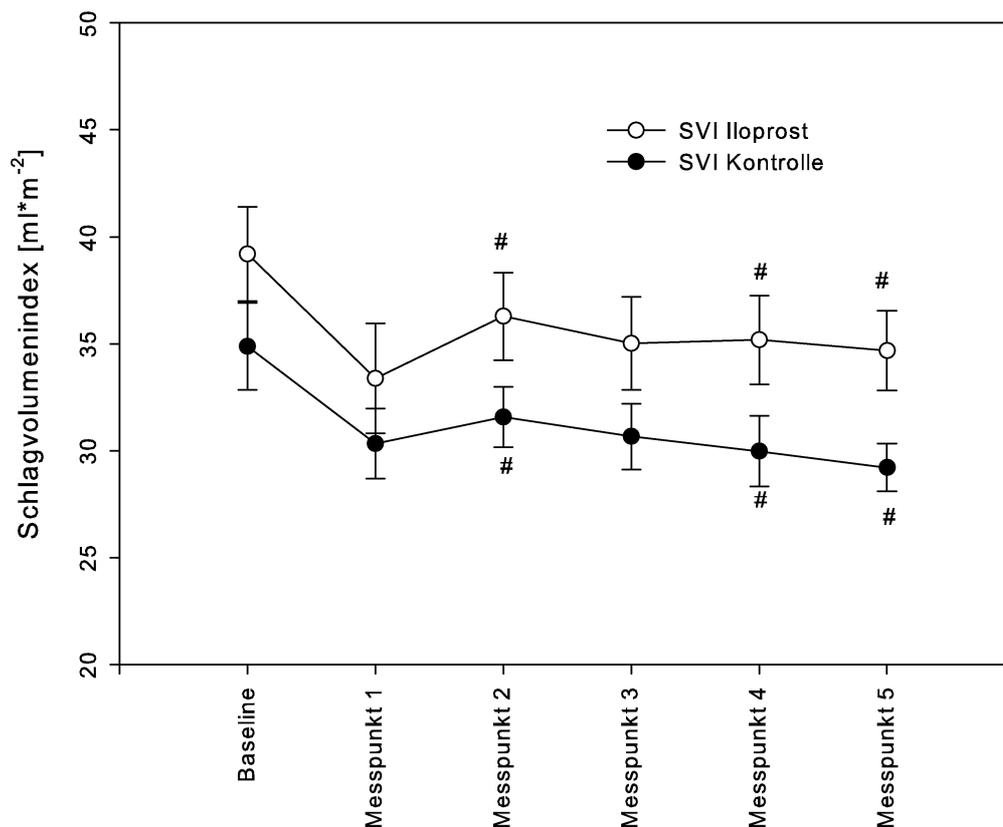
56,3  $\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{m}^2\cdot\text{cm}^{-5}$  (Messpunkt 2,  $p=0,029$ ) und 102,8 gegenüber 69,7  $\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{m}^2\cdot\text{cm}^{-5}$  (Messpunkt 4,  $p=0,01$ ).



**Abbildung 3-6:** Pulmonalarterieller Gefäßwiderstandsindex PVRI. #  $p < 0,05$ , Iloprost vs. Kontrolle. Mittelwerte und Standardfehler.

### 3.5.4 Volumina

Das gewichtskorrigierte Schlagvolumen (Schlagvolumenindex, SVI) war in der Studiengruppe durchweg höher als in der Kontrollgruppe (Abbildung 3-7). Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch nur bei Messpunkt 2 ( $p=0,034$ ), Messpunkt 4 ( $p=0,029$ ) und Messpunkt 5 ( $p=0,009$ ).

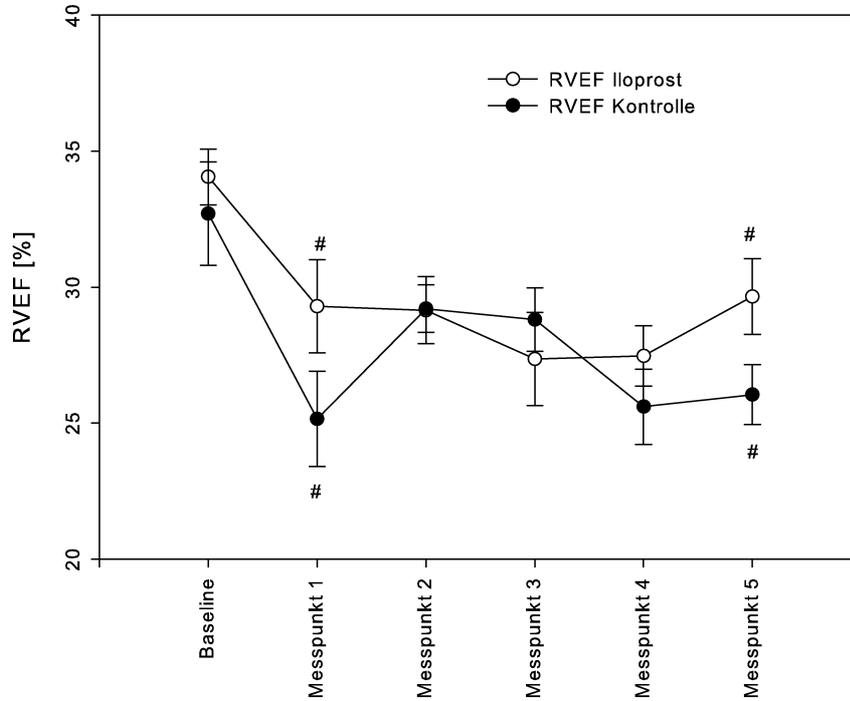


**Abbildung 3-7:** Schlagvolumenindex SVI. #  $p < 0,05$ , Iloprost vs. Kontrolle. Mittelwerte und Standardfehler.

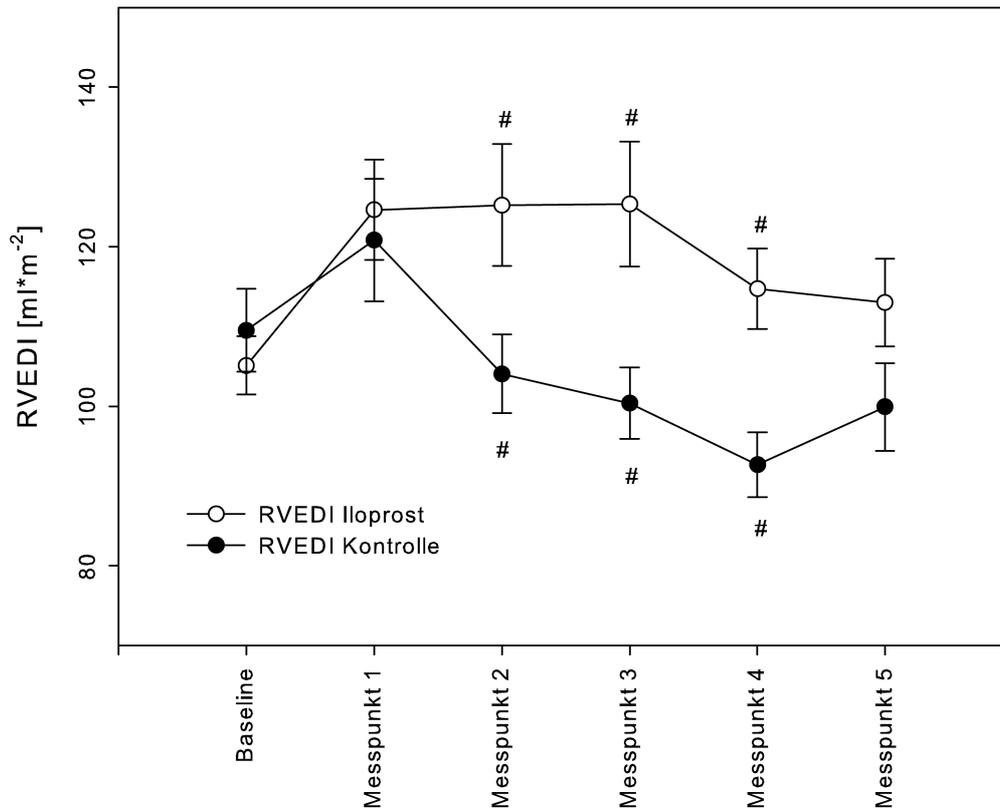
Ein uneinheitliches Bild zeigte die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (Abbildung 3-8). Zwar war bei den Messpunkten 1 und 5 eine signifikant höhere RVEF zu sehen, dazwischen war bei den Messpunkten 2 bis 4 kein Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen.

Der rechtsventrikuläre enddiastolische Volumenindex (Abbildung 3-9) als Parameter der rechtsventrikulären Vorlast und des Volumenstatus war ab

dem Messpunkt 2 höher in der Studiengruppe, davon waren die Messpunkte 2 bis 4 signifikant erhöht (Tabelle 3-11).



**Abbildung 3-8:** Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion RVEF. #  $p < 0,05$ , Iloprost vs. Kontrolle.  
Mittelwerte und Standardfehler.



**Abbildung 3-9:** Rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex RVEDI. # p<0,05, Iloprost vs. Kontrolle. Mittelwerte und Standardfehler.

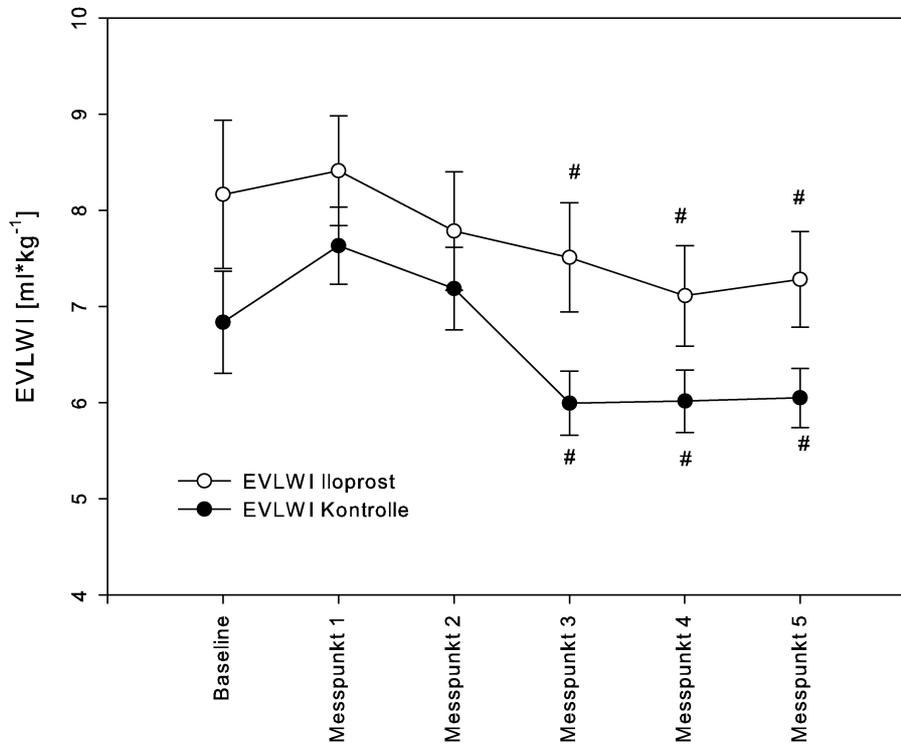
**Tabelle 3-11:** Rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex RVEDI [ml\*m<sup>-2</sup>]

Gruppe	Baseline		Messpunkt 1		Messpunkt 2		Messpunkt 3		Messpunkt 4		Messpunkt 5	
	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
x	105,12	109,50	124,63	120,84	125,22	104,06	125,33	100,38	114,75	92,69	112,99	99,92
±SEM	3,55	5,05	6,09	7,50	7,44	4,79	7,61	4,35	4,91	3,93	5,36	5,36
p	0,2449		0,3515		0,0146		0,0048		0,0009		0,0510	

S Studiengruppe, K Kontrolle, x Mittelwert, SEM Standardfehler, p Wahrscheinlichkeit (t-Test)

Der Index des extravaskulären Lungenwassers ELWI (Abbildung 3-10) war in der Studiengruppe durchweg höher als in der Kontrollgruppe, allerdings war dieser Unterschied erst ab Messpunkt 3 signifikant (Tabelle 3-12). Die höchsten durchschnittlichen Werte wurden in beiden Gruppen mit 8,41ml/m<sup>2</sup> (Studiengruppe) und 7,63ml/m<sup>2</sup> (Kontrolle) unmittelbar nach der

extrakorporalen Zirkulation gemessen. Ab dem Messpunkt 3 lagen sie im Mittel unter den Ausgangswerten (Baseline).



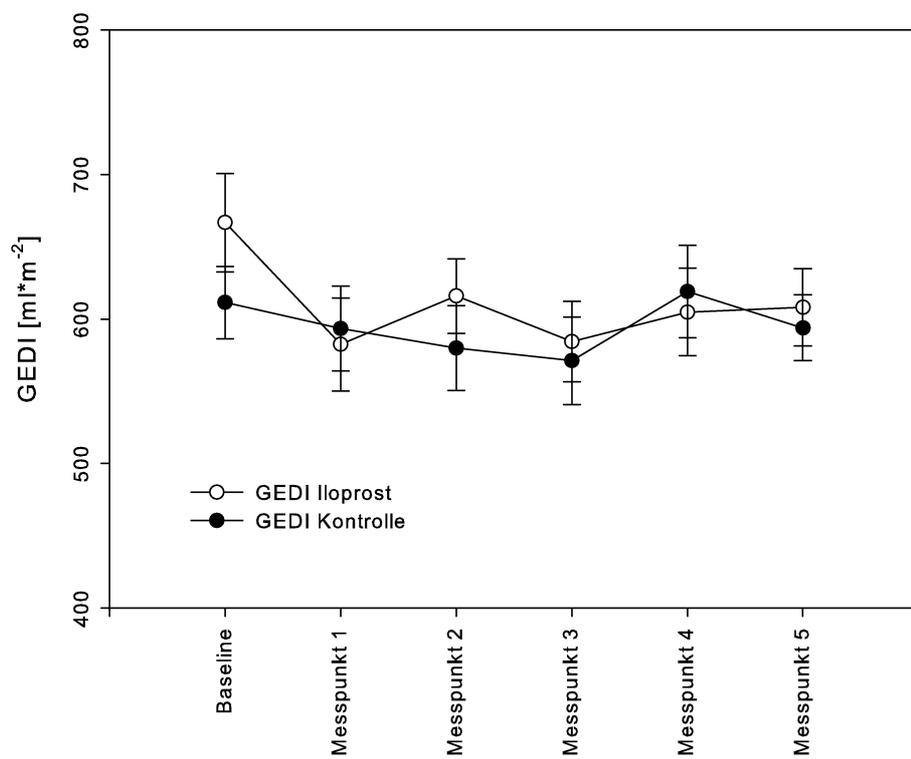
**Abbildung 3-10:** Extravaskulärer Lungenwasserindex EVLWI. #  $p < 0,05$ , Iloprost vs. Kontrolle. Mittelwerte und Standardfehler.

**Tabelle 3-12:** Extravaskulärer Lungenwasserindex EVLWI [ml/m<sup>2</sup>]

Gruppe	Baseline		Messpunkt 1		Messpunkt 2		Messpunkt 3		Messpunkt 4		Messpunkt 5	
	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
×	8,17	6,84	8,41	7,63	7,78	7,19	7,51	5,99	7,11	6,02	7,28	6,05
±SEM	0,75	0,52	0,55	0,39	0,60	0,42	0,55	0,32	0,51	0,32	0,48	0,30
p	0,0840		0,1371		0,2177		0,0141		0,0422		0,0220	

S Studiengruppe, K Kontrolle, × Mittelwert, SEM Standardfehler, p Wahrscheinlichkeit (t-Test)

Mit Mittelwerten zwischen 571 und 667 ml/ m<sup>2</sup> waren beim gewichtskorrigierten globalen enddiastolischen Volumenindex (Abbildung 3-11) keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellbar.



**Abbildung 3-11:** Globaler enddiastolischer Volumenindex GEDI. Mittelwerte und Standardfehler.

## 3.6 Oxygenierung

### 3.6.1 Blutgasanalyse

Der Kurvenverlauf des arteriellen Sauerstoffpartialdruck (Abbildung 3-12) spiegelte die Praxis wider, vor der EKZ mit einer  $F_iO_2$  von 0,5 und unmittelbar danach sowie zur bronchoalveolären Lavage (Messpunkte 1 und 2) mit einer  $F_iO_2$  von 1,0 zu beatmen. Ab dem Messpunkt 3 wurde die  $F_iO_2$  üblicherweise wieder auf 0,5 reduziert, auf Station teilweise auf 0,4. Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich nicht.

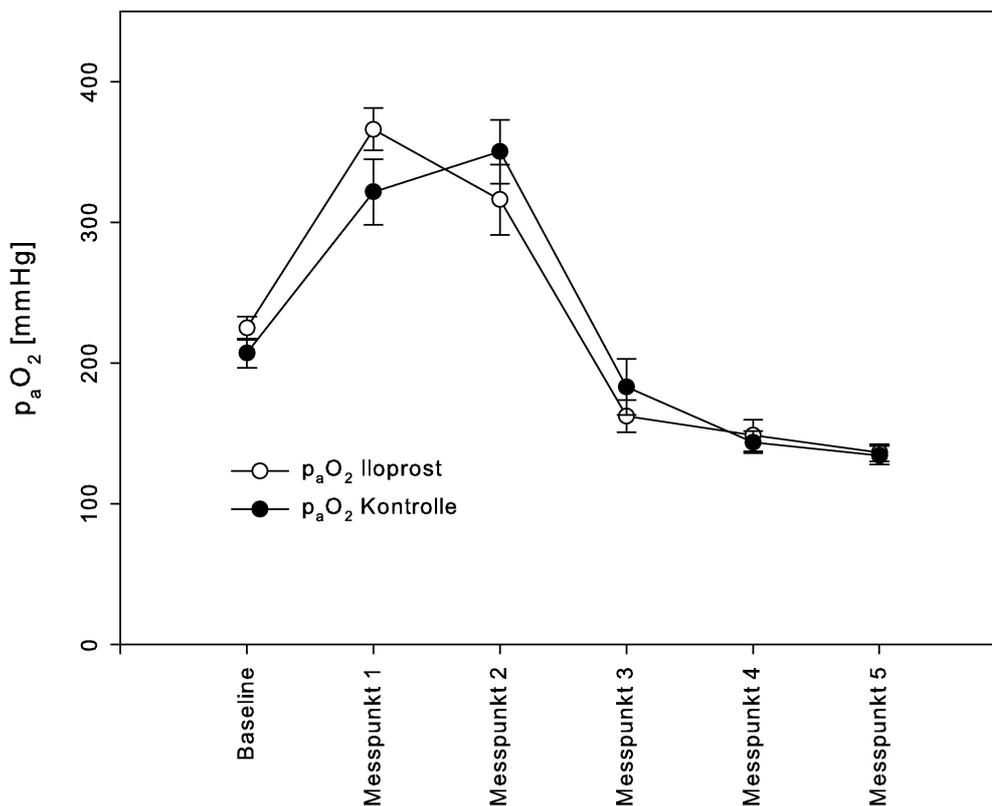
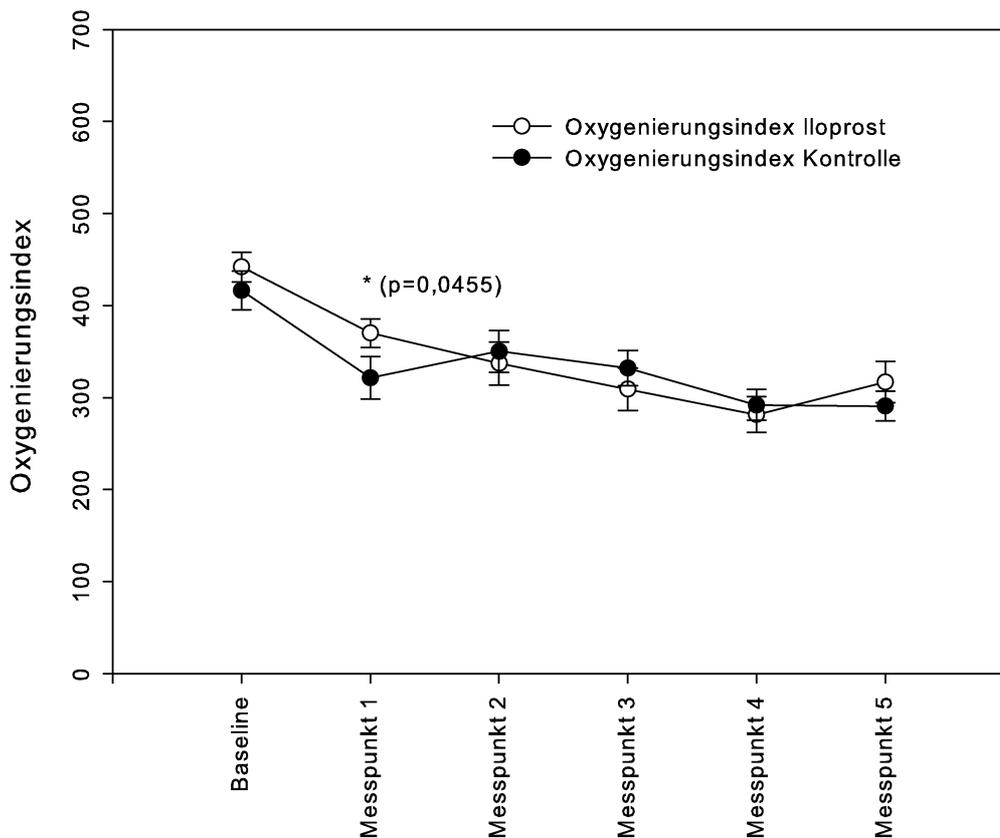


Abbildung 3-12: arterieller Sauerstoffpartialdruck  $p_aO_2$ . Mittelwerte und Standardfehler.

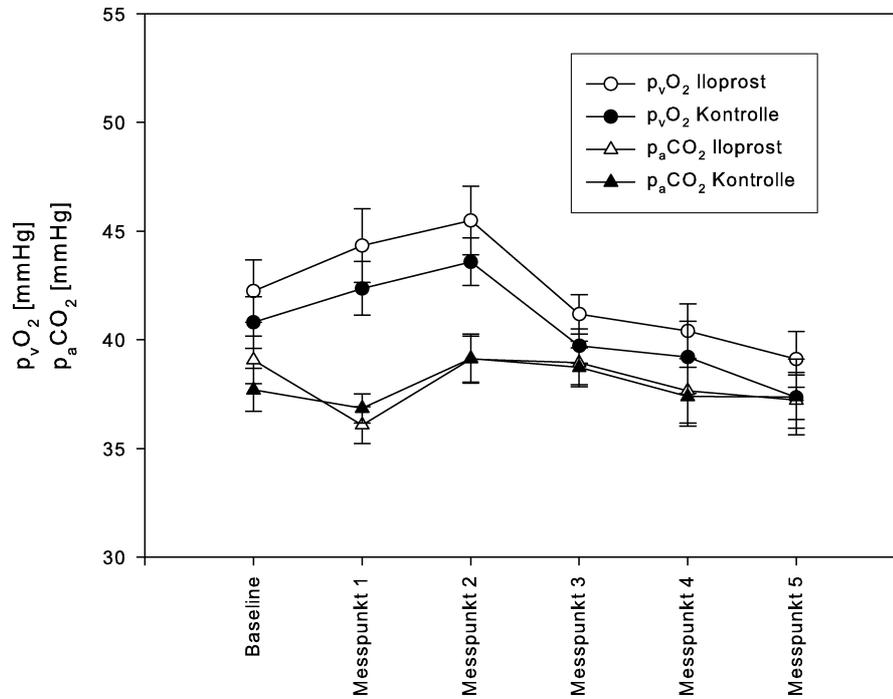
Der Oxygenierungsindex (Abbildung 3-13) war in der Studiengruppe unmittelbar nach Ende der EKZ am Messpunkt 1 wenig signifikant höher ( $p=0,0455$ ) als in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied bestätigte sich im weiteren Verlauf nicht, die Werte lagen eng beieinander. Insgesamt zeigten sich aber leicht abfallende Oxygenierungsindizes: von 442 bzw. 417 (Studien- vs. Kontrollgruppe) vor EKZ auf 317 bzw. 291 am Messpunkt 5.



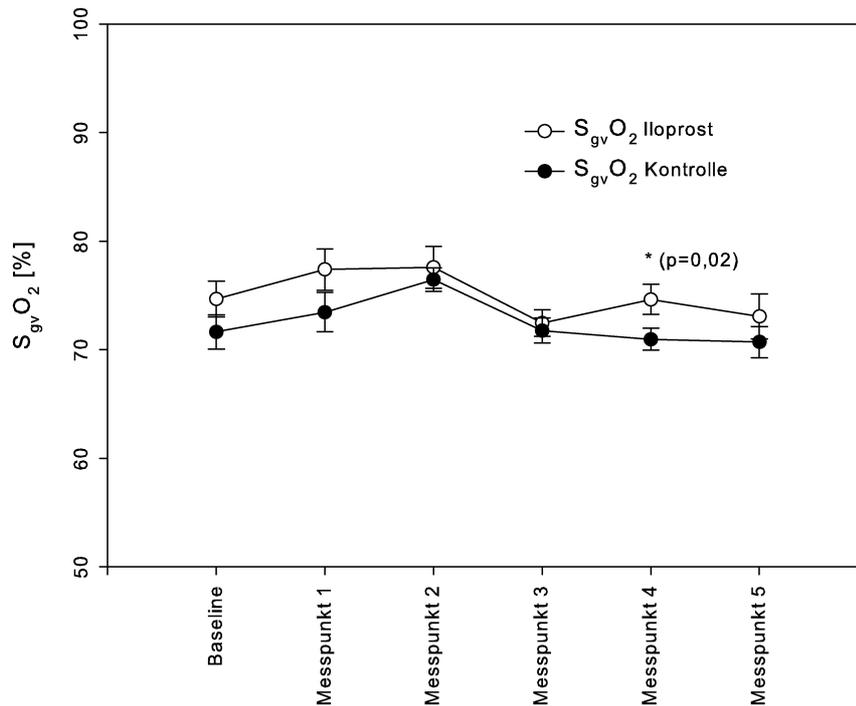
**Abbildung 3-13:** Oxygenierungsindex. •  $p < 0,05$  Iloprost vs. Kontrolle. Mittelwerte und Standardfehler

Der gemischtvenöse Sauerstoffpartialdruck  $p_vO_2$  (Abbildung 3-14) lag im Mittel zwischen 37,4 und 45,5 mmHg, wobei die Studiengruppe ein etwas, aber nicht signifikant höheres Niveau gegenüber der Kontrollgruppe zeigte. Die oben erwähnte Reduktion der  $F_iO_2$  stellte sich zwischen Messpunkt 2 und 3 als Knick im Kurvenverlauf dar.

Bei dem arteriellen  $\text{CO}_2$ -Partialdruck (ebenfalls Abbildung 3-14) erwiesen sich die Mittelwerte von Studiengruppe und Kontrollgruppe als annähernd deckungsgleich und ohne signifikante Unterschiede.

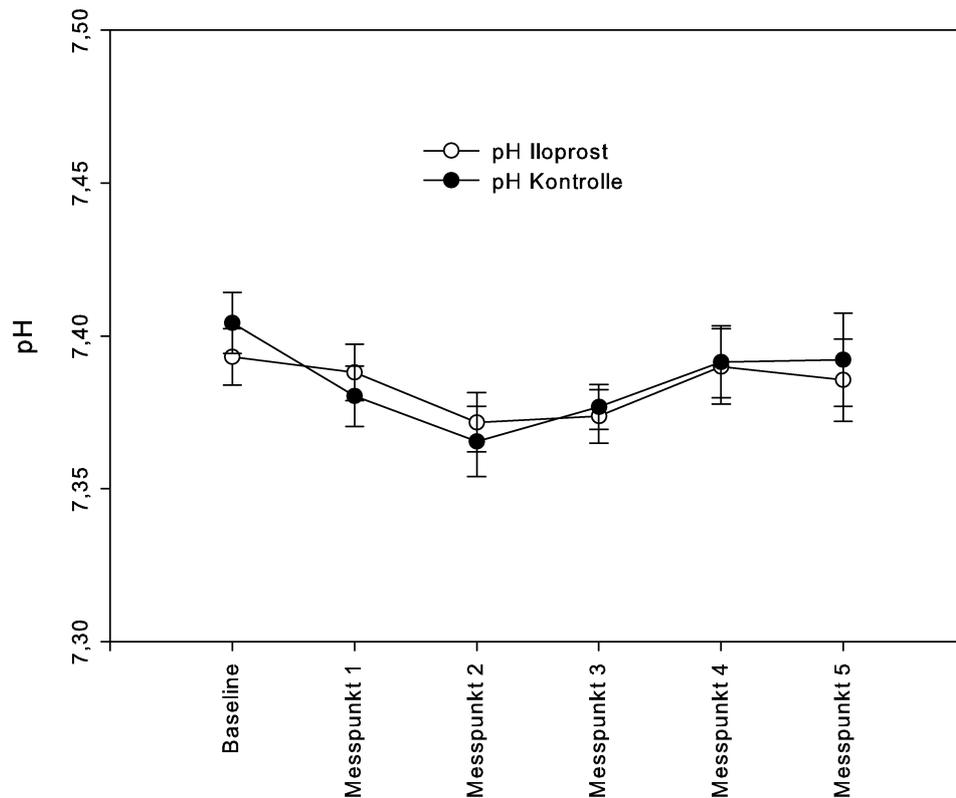


**Abbildung 3-14:** gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck  $p_v\text{O}_2$ , arterieller  $\text{CO}_2$ -Partialdruck  $p_a\text{CO}_2$ . Mittelwerte und Standardfehler.



**Abbildung 3-15:** gemischtvenöse Sauerstoffsättigung  $S_{gv}O_2$ . Mittelwerte und Standardfehler.

Die Mittelwerte der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung  $S_{gv}O_2$  (Abbildung 3-15) lagen alle über 70,7%. Ähnlich der  $p_vO_2$  war das Niveau in der Studiengruppe etwas, aber nicht signifikant höher als das der Kontrollgruppe. Eine Ausnahme fand sich bei Messpunkt 4, hier ist der Mittelwert der Iloprost-Gruppe mit 74,64% signifikant höher als der der Kontrollgruppe mit 70,95%. Auch hier war die oben erwähnte Reduktion der  $F_iO_2$  zwischen Messpunkt 2 und 3 als leichter Knick im Kurvenverlauf sichtbar.



**Abbildung 3-16:** pH-Wert. Mittelwerte und Standardfehler.

Die pH-Werte von Studien- und Kontrollgruppe (Abbildung 3-16) lagen im Mittel alle zwischen 7,37 und 7,40. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht vorhanden.

Auch bei der Auswertung der Bikarbonat-Konzentration (Abbildung 3-17) waren keine signifikanten Unterschiede erkennbar. Auffällig war ein Abfall der Bikarbonatkonzentration nach dem Ende der EKZ von durchschnittlich 23,24 (Iloprost-Baseline) und 23,80 (Kontrolle-Baseline) auf 21,64 und 21,83mmol/L bei Messpunkt 1. Nach Messpunkt 1 stieg die Konzentration langsam wieder an, ohne jedoch die Ausgangswerte zu erreichen.

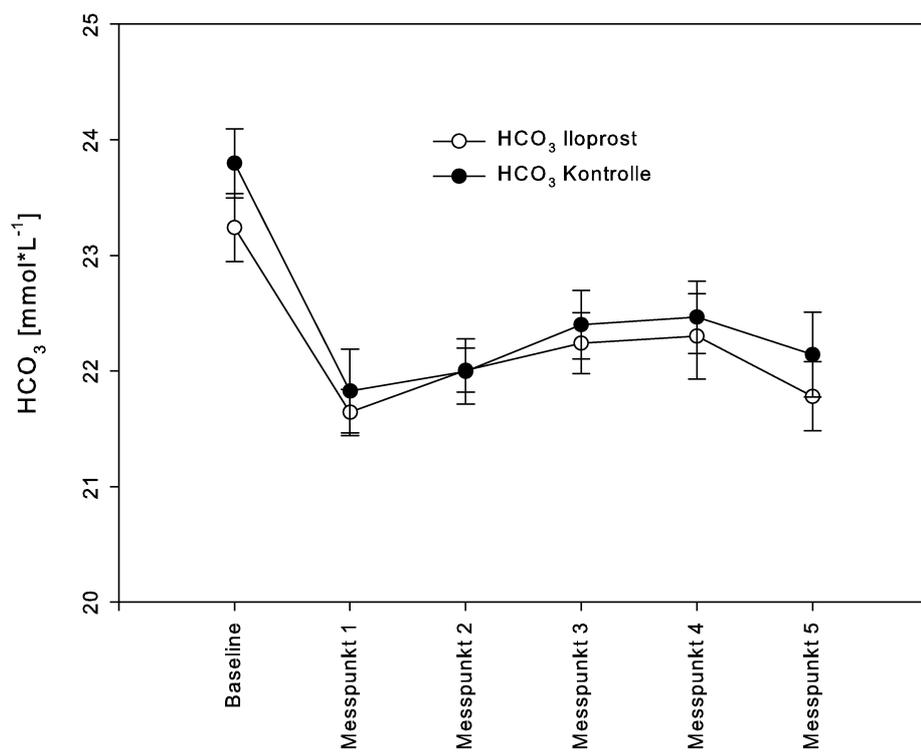
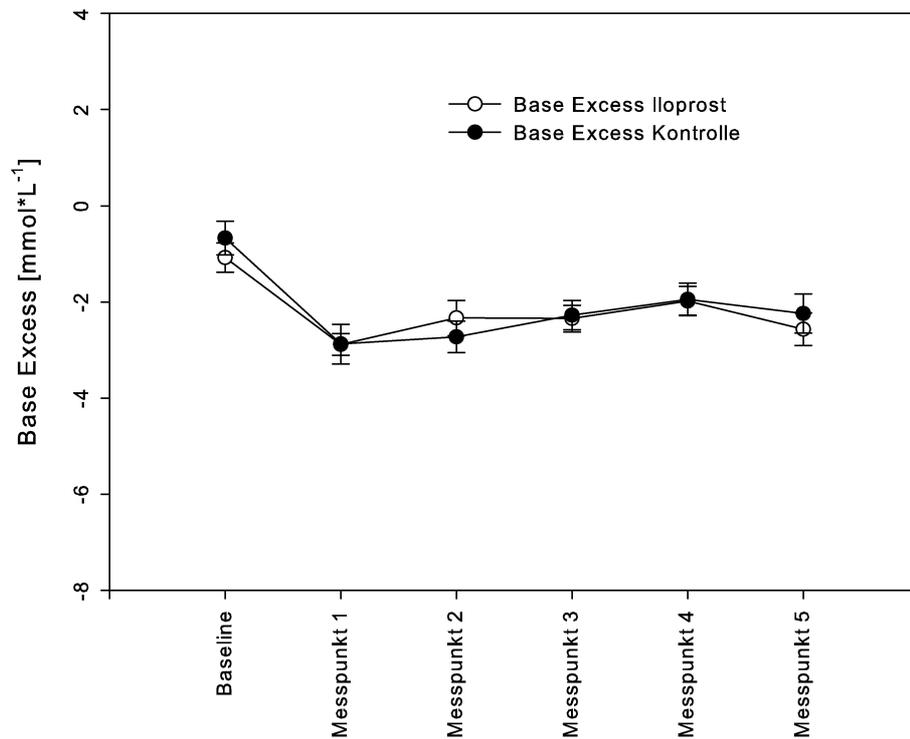


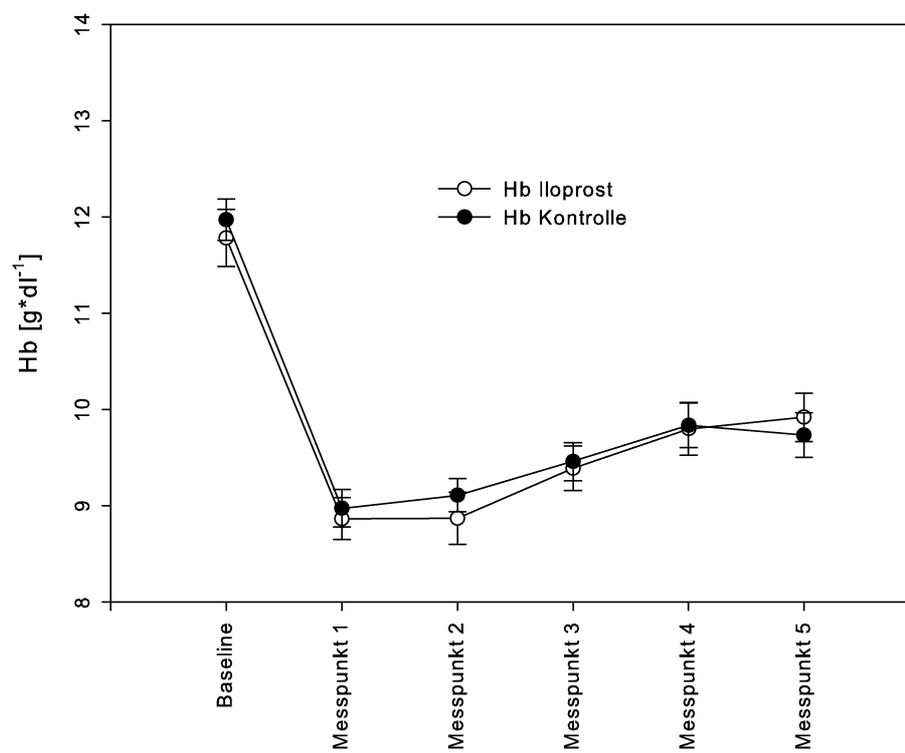
Abbildung 3-17: Bikarbonat  $\text{HCO}_3^-$ . Mittelwerte und Standardfehler.



**Abbildung 3-18:** Basenüberschuß BE. Mittelwerte und Standardfehler.

Ähnliche Verhältnisse zeigten die Messwerte des Basenüberschusses (Abbildung 3-18). Auch hier waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen.

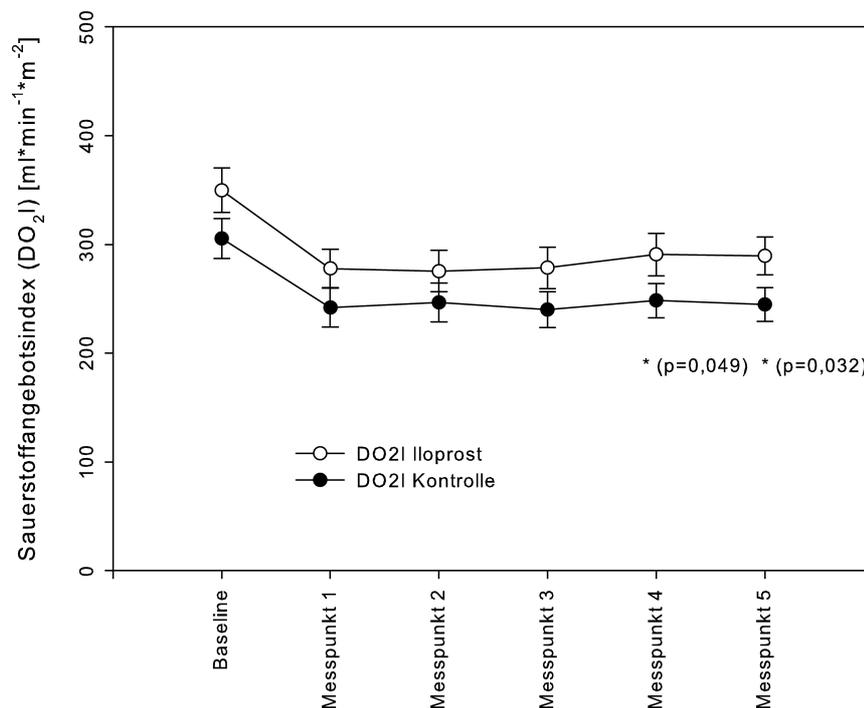
Auch bei der Hämoglobinkonzentration zeigte sich ein Abfall zwischen der Baseline-Messung und Messpunkt 1: von 11,78 (Iloprost) und 11,97 (Kontrolle) auf 8,87 und 8,98mg/dl. Diese Veränderung geht einher mit der Verdünnung des Gesamtblutvolumens durch die HLM. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten auch hier nicht festgestellt werden.



**Abbildung 3-19:** Hämoglobinkonzentration Hb. Mittelwerte und Standardfehler.

### 3.6.2 Berechnete Parameter

Der Index des Sauerstoffangebots  $DO_2I$  (Abbildung 3-20) lag im Mittel zwischen 239,9 und 349,7  $ml/min/m^2$  und war in der Studiengruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe. Signifikant unterschiedliche Werte lagen bei Messpunkt 4 (Iloprost 290,3, Kontrolle 248,3  $ml/min/m^2$ ,  $p=0,049$ ) und Messpunkt 5 (Iloprost 289,4, Kontrolle 244,7  $ml/min/m^2$ ,  $p=0,032$ ).

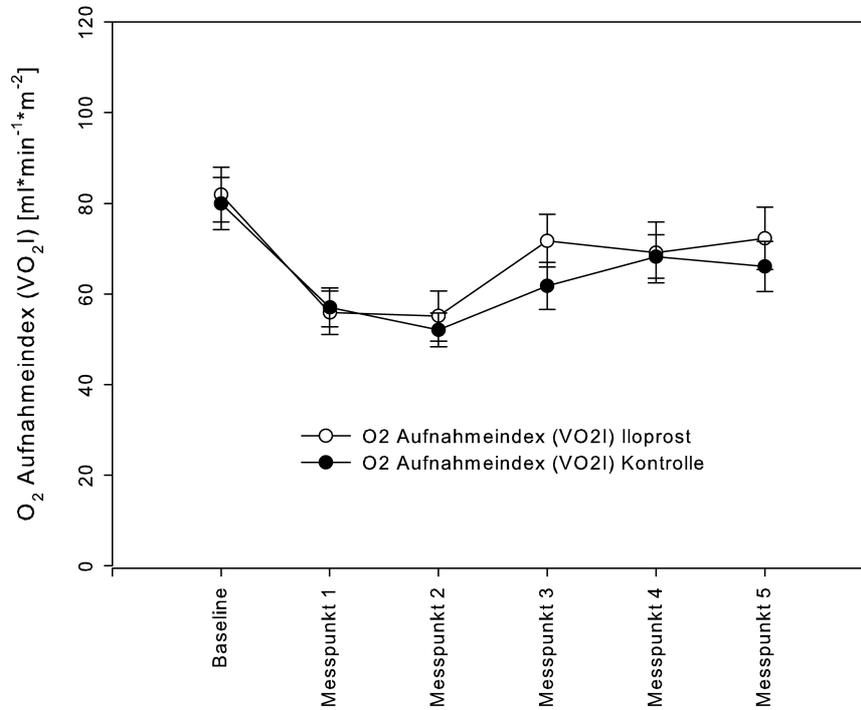


**Abbildung 3-20:** Sauerstoffangebotsindex  $DO_2I$ . \*:  $p < 0,05$ , Iloprost vs. Kontrolle. Mittelwerte und Standardfehler.

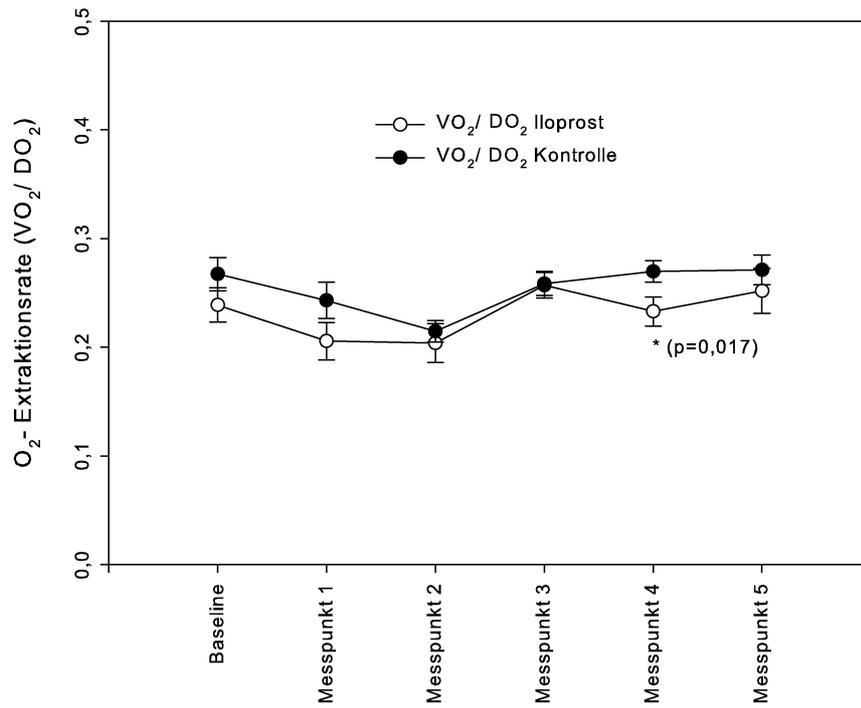
Bei dem Sauerstoffaufnahmeindex  $VO_2I$  (Abbildung 3-21) konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Mittelwerte lagen zwischen 81,9 und 52,1  $ml/min/m^2$ . Nach Ende der extrakorporalen Zirkulation waren die gemessenen Werte am niedrigsten, erholten sich aber im Verlauf, jedoch ohne die Ausgangswerte zu erreichen.

Die Sauerstoffextraktionsrate  $VO_2/DO_2$  zeigt Abbildung 3-22. Mit Ausnahme von Messpunkt 4, wo die Extraktionsrate in der Kontrollgruppe mit 25%

höher war als in der Studiengruppe mit 23% ( $p=0,017$ ), konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.



**Abbildung 3-21:** Sauerstoffaufnahmeindex VO<sub>2</sub>I. Mittelwerte und Standardfehler.



**Abbildung 3-22:** Sauerstoffextraktionsrate VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub>. \*: p<0,05, Iloprost vs. Kontrolle.  
Mittelwerte und Standardfehler.

### 3.7 Ergebnisse der Zytokinbestimmungen

Die Auswertung von Blutplasma und bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit (BALF) zeigte für Interleukin-1 $\beta$  (Abbildung 3-23) keine regelhaft erhöhten Werte. Bei den Blutplasmaanalysen lag kein Wert oberhalb der Nachweisgrenze. Nur einzelne Proben der BALF lagen darüber (9 Proben in der Studiengruppe, 6 in der Kontrolle). Der Mittelwert ( $\pm$  Standardfehler) der Studiengruppe lag bei  $10,14 \pm 5,5$  pg/ml, bei der Kontrollgruppe  $6,56 \pm 2,07$  pg/ml. Unterschiede zwischen den Gruppen waren aufgrund der hohen Variabilität nicht signifikant.

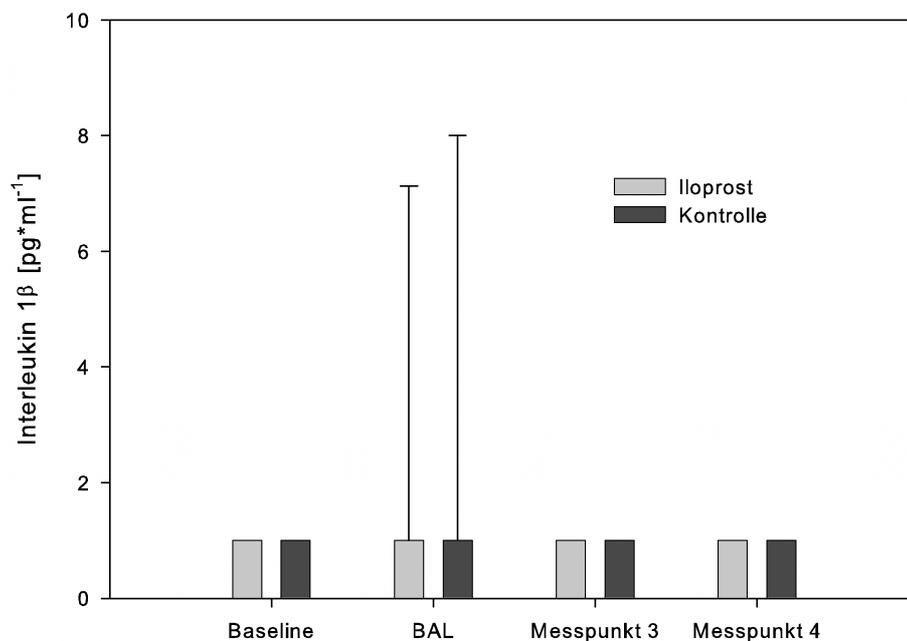
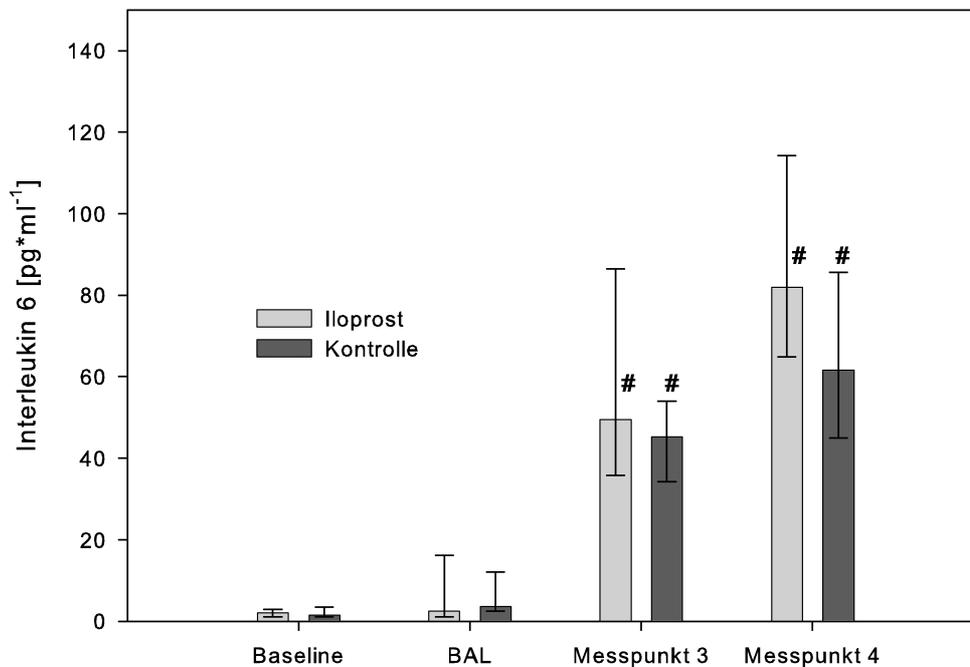
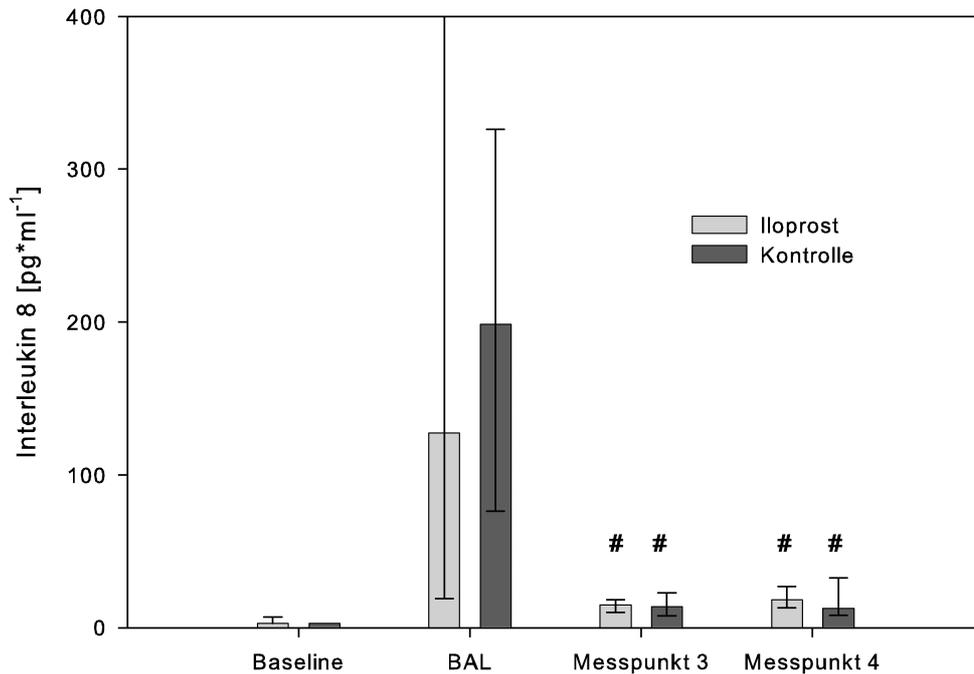


Abbildung 3-23: Interleukin-1 $\beta$ . Median, 1. und 3. Quartil.

Ein deutlicher Anstieg nach Ende der EKZ war bei der Konzentration von Interleukin-6 (Abbildung 3-24) zu sehen: Plasmaspiegel waren in beiden Gruppen signifikant gegenüber der Baseline angestiegen (Baseline gegenüber Studien- und Kontrollgruppe bei Messpunkt 3 und 4 jeweils  $p < 0,001$ ). Ausgangswerte von 2,0 und 1,5 pg/ml (Median, Studien- und Kontrollgruppe) waren bei Messpunkt 3 auf 49,5 und 45,3 pg/ml angestiegen und erreichten bei Messpunkt 4 Werte von 89,3 und 69,8 pg/ml. Die Konzentration in der BALF war mit 2,5 und 3,6 pg/ml deutlich niedriger. Zwischen den Gruppen allerdings konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

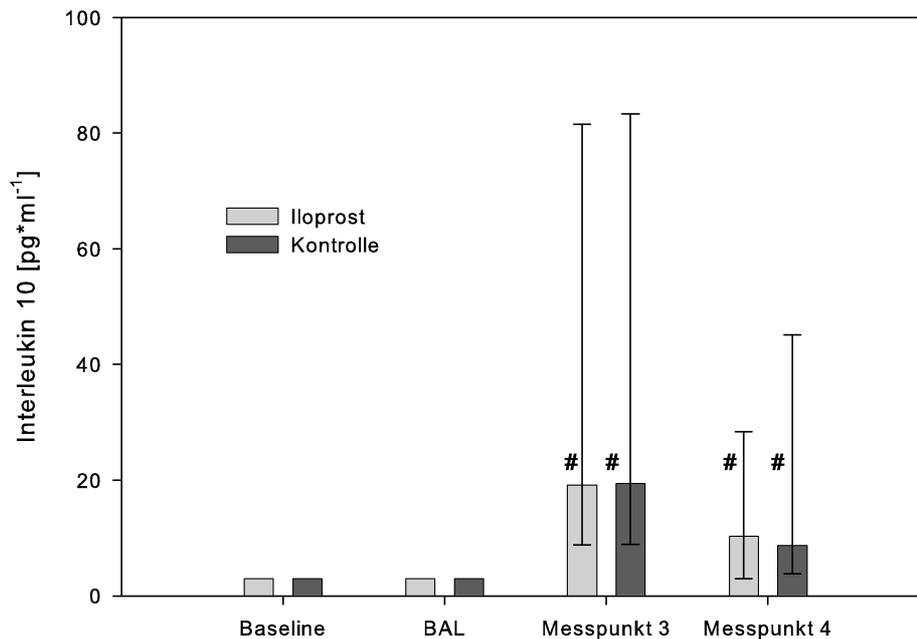


**Abbildung 3-24:** Interleukin-6. Median, 1. und 3. Quartil. #:  $p < 0,001$  gegenüber Baseline



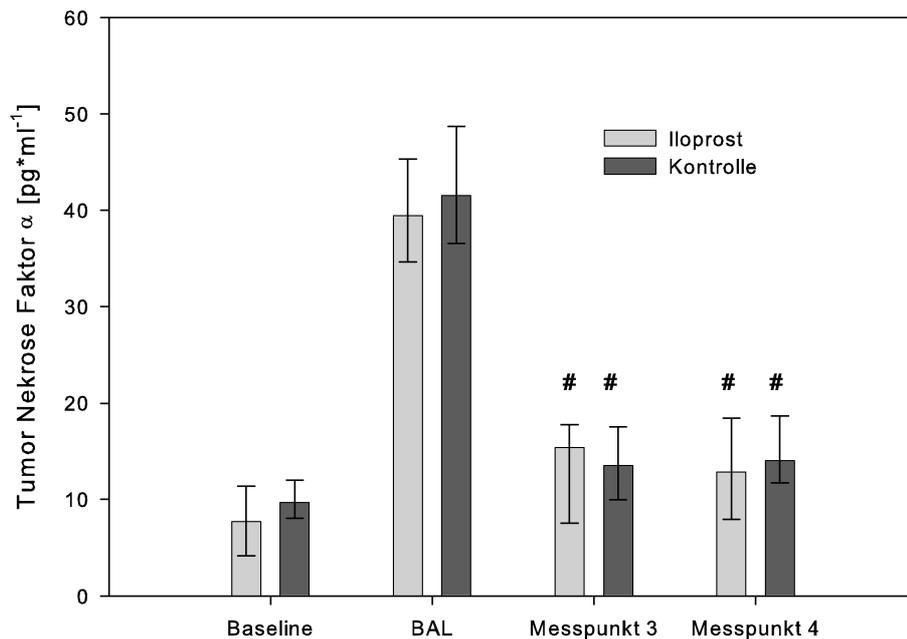
**Abbildung 3-25:** Interleukin–8. Median, 1. und 3. Quartil. #:  $p < 0,001$  gegenüber Baseline

Bei den Messungen von Interleukin–8 (Abbildung 3-25) wiederum waren hohe Konzentrationen in der BALF nachweisbar: 127,3 und 198,5 pg/ml (Median, Studien– und Kontrollgruppe). Spitzenwerte lagen bei 6997 und 2794 pg/ml. Im Blutplasma waren die Konzentrationen niedriger: Ausgangswerte lagen jeweils nahe der Nachweisgrenze von 3 pg/ml und stiegen bei Messpunkt 3 signifikant gegenüber der Baseline auf 14,8 und 13,7 pg/ml und bei Messpunkt 4 auf 18,3 und 12,7 pg/ml an (Baseline gegenüber Studien– und Kontrollgruppe bei Messpunkt 3 und 4 jeweils  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 3-26:** Interleukin-10. Median, 1. und 3. Quartil. #:  $p < 0,05$  gegenüber Baseline

Auch bei den Messungen von Interleukin-10 (Abbildung 3-26) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Ausgangswerte waren bis auf eine Ausnahme in der Studiengruppe alle unterhalb der Nachweisgrenze von 3 pg/ml (Patient 25, 28,7 pg/ml). Ebenso waren fast alle BALF Bestimmungen unter 3 pg/ml (außer bei 2 Patienten in der Kontrollgruppe mit 5 bzw. 8 pg/ml). Blutplasmaanalysen ergaben bei Messpunkt 3 fast die gleichen Mediane (Iloprost Gruppe 19,2, Kontrollgruppe 19,5 pg/ml) und bei Messpunkt 4 schon wieder abgefallene Konzentrationen (10,3 und 8,7 pg/ml). Die Plasmakonzentrationen waren in Studien- und Kontrollgruppe signifikant gegenüber der Baseline angestiegen (Messpunkt 3:  $p=0,002$  und  $0,004$ , Baseline gegen Studien- und Kontrollgruppe und Messpunkt 4:  $p=0,011$  und  $0,004$ ).



**Abbildung 3-27:** Tumor–Nekrose–Faktor– $\alpha$ . Median, 1. und 3. Quartil.

#:  $p < 0,005$  gegenüber Baseline.

Die Konzentration von Tumor–Nekrose–Faktor– $\alpha$  (Abbildung 3-27) unterlag sowohl im Blutplasma als auch in der BALF der geringsten Variabilität. In der Iloprostgruppe stieg die Konzentration signifikant von 7,7 pg/ml (Baseline) auf 15,4 pg/ml (Messpunkt 3,  $p=0,003$ ) und 12,9 pg/ml (Messpunkt 4,  $p=0,002$ ) an. In der Kontrollgruppe stieg die Konzentration ebenfalls signifikant von 9,7 pg/ml auf 13,5 pg/ml (Messpunkt3,  $p=0,001$ ) und auf 14,1 pg/ml (Messpunkt 4,  $p=0,003$ ) an. Dennoch konnten auch hier zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Methodik**

#### **4.1.1 Patientengut**

Die hier untersuchten Patienten in Kontroll- und Studiengruppe waren vergleichbar hinsichtlich Alter, Körpergröße, Gewicht und Body-Mass-Index. Auch bezüglich Vorerkrankungen und Risikoscores konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Im Vergleich mit einer epidemiologischen Studie von Roques [96], die den prädiktiven Wert der Euroscore Klassifikation an europäischen Patientenpopulationen mit herzchirurgischen Eingriffen untersucht, entsprechen die hier untersuchten Patienten bezüglich ihres Alters dem deutschen Durchschnitt (63,5 Jahre). Der Anteil der Frauen unter den Studienpatienten liegt etwas unter dem deutschen Durchschnitt (26,7%), bei der Einteilung der Studienpatienten nach Euroscore zeigt sich eine deutlich geringere Risikoeinstufung (additiver Euroscore 2,4 bzw. 2,5 in Studien- und Kontrollgruppe gegenüber einem Bundesdurchschnitt von 3,7). Aufgrund der Einschlusskriterien (isolierter Koronareingriff ohne vorbestehende pulmonalarterielle Hypertonie) entspricht dies aber den Erwartungen an das Patientengut.

#### **4.1.2 Iloprost-Aerosol**

Die Herstellung, Applikation und Dosierung eines geeigneten Aerosols aus der Iloprost-Lösung ist nicht unproblematisch. Zur Inhalationstherapie des Erwachsenen wird eine mittlere Partikelgröße (MMAD) zwischen 2 und 6µm benötigt- kleinere Teilchen werden wieder abgeatmet, größere erreichen nicht die Alveole [65]. Der in dieser Untersuchung verwendete Vernebler stellt die erforderliche Partikelgröße mittels Ultraschall her [82]. Hierbei versetzt ein Piezokristall die Medikamentenlösung in Schwingungen und

durch ein Abreißen der Wassermoleküle an der Flüssigkeitsoberfläche bildet sich das Aerosol. Aufgrund der Energieeinwirkung, u. a. in Form von Wärme auf das zu vernebelnde Pharmakon ist eine Beschädigung der Iloprost-Moleküle nicht ausgeschlossen. Dies wurde bereits für Insulin [97], Interferon [98] und Surfactant [99] beschrieben, scheint aber eher bei der Dauertherapie ein Problem darzustellen. Bei einer vergleichsweise kurzen Betriebsdauer des Verneblers von 10 bis 15 Minuten sollten daher keine derartigen Probleme zu erwarten sein.

Für eine Verneblung mittels Ultraschall gegenüber einem Jetvernebler-System spricht auch die zuverlässigere und vom Beatmungsmuster unabhängige Abgabe [100] sowie die konstantere Tröpfchengröße [101].

Ebenso ist technisch bedingt nur ungefähr abschätzbar, wieviel des aerosolisierten Wirkstoffs tatsächlich die Alveolen erreicht. Zum einen verbleibt eine Menge von 0,5 ml im Vernebler zurück [82], zum anderen kondensiert eine unbekannte Menge im Faltenschlauch, der zum Patienten führt. Zusätzliche Faktoren wie die Atemwegsgeometrie, Feuchtigkeit und Mucussekretion in der Lunge sowie pathologische Veränderungen der Atemwege verändern das Depositionsverhalten des Aerosols [102].

Bei der Festlegung der zu applizierenden Dosis wurde wegen der letztlich unbekanntem Menge alveolär deponierten Aerosols auf Empfehlungen zurückgegriffen [103]. Durch Verwendung gleicher Materialien und gleicher Schlauchlängen wurde versucht, die Abweichungen gering zu halten.

#### **4.1.3 Messzeitpunkte**

Die Bestimmung der Ausgangswerte (Baseline) war nicht unproblematisch. Nach der Narkoseeinleitung sollte einerseits eine Äquilibration der Patientenhämodynamik abgewartet werden, andererseits aber sollte die Messung vor dem ersten inflammatorischen Reiz (Sternotomie) und Veränderung der intrathorakalen Drucke (Thoraxeröffnung) durchgeführt werden.

Ebenso sollte die Applikation des Studienmedikaments möglichst kurz vor Beginn des Bypasses erfolgen. Hier entstand eine gewisse Streuung durch unterschiedlich schnelle Präparation der Aa. mammae.

Auch die Dauer der extrakorporalen Zirkulation und damit die Stärke des inflammatorischen Reizes [104] variierte abhängig von Eingriff und Operateur erheblich (siehe Kapitel 3.2: Chirurgische Eingriffe).

Durch die unterschiedlich langen Bypass-Zeiten variierte auch der Abstand des ersten Messpunktes vom Beginn der Inflammationsreaktion, so daß vermutet werden kann, daß bei längerer Bypassdauer auch schon mehr Zytokine freigesetzt wurden oder unter Umständen die Konzentrationen der früh im Plasma erscheinenden Zytokine (siehe Abbildung 1-1) bereits wieder abgefallen sein könnten.

Nicht unproblematisch war darüber hinaus der erste Meßzeitpunkt. Dieser lag unmittelbar nach Bypass-Ende. Als Folge hiervon waren die Patienten zumeist noch in einem hämodynamisch instabilen Zustand und die gemessenen Werte besitzen auch wegen der größeren Streuung nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

#### **4.1.4 Bronchoalveoläre Lavage**

Obgleich die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BALF) unter Narkose bei gesichertem Atemweg ein vergleichsweise sicheres Verfahren darstellt, ist sie dennoch nicht frei von Risiken. Mögliche Schädigungen umfassen Schleimhautläsionen, Blutungen, Bronchospasmen und eine nicht adäquate Ventilation während und nach der Untersuchung. Auch eine Perforation von Trachea oder Lunge ist nicht ausgeschlossen [105]. Des Weiteren wurde von Krause et al. in [106] eine durch bronchoalveoläre Lavage verursachte signifikante Steigerung der Blutplasmakonzentrationen von Zytokinen beschrieben.

Eine Messreihe mit wiederholter Entnahme von BALF erschien uns hier daher nicht sinnvoll und dem Patienten nicht zumutbar.

Die Bestimmung der Zytokinkonzentrationen aus der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) ist schwierig. Dies liegt an der nicht konstanten

Wiedergewinnungsrate (Recovery) und an der daher unbekanntem Verdünnung der BALF.

#### **4.1.5 Probenaufbereitung**

Als maximale Zeitdauer von Blutentnahme bis zum Einfrieren der aliquotierten Proben waren 30 Minuten vorgegeben. Obwohl diese Vorgabe mit hohem personellem Aufwand weitgehend eingehalten wurde, gab es eine gewisse Variabilität (zwischen 15 und 35 Minuten) bei der Aufbereitung der Proben. Allerdings erscheint eine durch Instabilität bedingte Ungenauigkeit bei der Zytokinbestimmung bei den in Abbildung 1-1 gezeigten Kinetiken eher unwahrscheinlich.

#### **4.1.6 Anästhesieverfahren**

Die zur Narkoseführung verwendeten Substanzen und Dosierungen (Kapitel 2.3.2) in Form einer opiatlastigen, balancierten Anästhesie entsprechen dem derzeitigen klinischen Standard [107, 108]. Die Verwendung von Sevofluran hat sich wegen seiner vergleichsweise geringen kardiovaskulären Nebenwirkungen bei koronarchirurgischen Eingriffen als vorteilhaft erwiesen [109, 110]. Aufgrund der als „Präkonditionierung“ beschriebenen Kardioprotektion durch Inhalationsanästhetika (Überblick bei [111]) wird die Weiterführung der balancierten Anästhesie mit Sevofluran während extrakorporaler Zirkulation vom Arbeitskreis Kardioanästhesie der DGAI empfohlen [112].

#### **4.1.7 Hämodynamisches Monitoring**

Die intraoperative Monitorüberwachung mit EKG, invasiver Blutdruck- und ZVD-Messung, Pulsoxymetrie und Temperaturmessung entsprachen dem gegenwärtigen Standard bezüglich des untersuchten Patientenkollektivs. [107, 108].

Die Erweiterung der hämodynamischen Überwachung mittels kontinuierlicher Pulscontouranalyse (PiCCO<sup>®</sup>) ist ein nicht nur zur postoperativen, sondern

auch zunehmend zur intraoperativen Überwachung eingesetztes, valides Messverfahren [113-115]. Die Ergänzung des PiCCO<sup>®</sup>-Systems um einen Rechtsherzkatheter mit dem VoLEF<sup>®</sup>-System zur Bestimmung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion ist ein ebenfalls valides, jedoch hauptsächlich in klinischen Studien eingesetztes Verfahren [116, 117]. Darüberhinaus erlaubt der eingesetzte Rechtsherzkatheter die Bestimmung der pulmonalarteriellen Drücke und des pulmonalvaskulären Widerstandes.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

Entsprechend den Zielen der Untersuchung wurden hämodynamische Stabilität, Rechtsherzfunktion und pulmonale Hämodynamik nach Iloprost-Inhalation untersucht. Ebenso wurden die Auswirkungen auf die perioperative Oxygenierung und die Inflammationsreaktion betrachtet.

### **4.2.1 Hämodynamik**

In der Studiengruppe lagen sowohl das Herzminutenvolumen (HZV) als auch der Herzindex (Abbildung 3-3) ab dem Messpunkt 2 signifikant höher. Diese HZV-Steigerung nach Iloprost-Inhalation wurde bereits 2000 von Hoepfer et al. an 35 Patienten mit primärem pulmonalem Hypertonus [118] beschrieben. Einen direkten, prostanoid-vermittelten, positiv inotropen Effekt nach Iloprost-Inhalation durch Anhebung des intrazellulären cAMP-Spiegels konnten Kisch-Wedel et al. tierexperimentell am Schwein [75] nachweisen. In dieser Untersuchung lagen zwei Indikatoren für die linksventrikuläre Inotropie vor: zum einen die maximale Anstiegsgeschwindigkeit der Blutdruckkurve dPmax, zum anderen der kardiale Funktionsindex CFI. Während sich bei dPmax keine signifikante Änderung zeigte, war am CFI bei den letzten beiden Messpunkten eine signifikant höhere Inotropie zu sehen. An ebendiesen Messpunkten 4 und 5, also im Mittel 175 bzw. 205 Minuten nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation (entsprechend etwa 6 bis 7 Halbwertszeiten von Iloprost), sollte entsprechend der Halbwertszeit der Substanz die direkt inotrope Wirkung des Iloprost abgeklungen sein. Eine

direkte Wirkung der Substanz zu diesem späten Zeitpunkt ist möglicherweise durch fehlenden Abtransport des Wirkstoffes aus der Lunge während der Ischämiezeit und eine systemische Verteilung und direkte Wirkung an myokardialen Prostaglandinrezeptoren ( $EP_3$ ) nach Wiederaufnahme der Spontanzirkulation zu erklären [119].

Ob hier ein sekundärer Effekt zu sehen ist, beispielsweise eine reflektorische Aktivierung sympathischer kardialer Afferenzen durch Barorezeptoren wie von Kisch–Wedel in [75] vermutet, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Weniger spezifisch ist auch der Schlagvolumenindex. Dennoch unterstützen die signifikant höheren Schlagvolumina in der Studiengruppe an den Messpunkten 2, 4 und 5 die oben getroffenen Schlüsse (Abbildung 3-7).

Aber auch für die von Hoeper et al. und Kisch–Wedel et al. konstatierte reflektorische HZV–Erhöhung durch Abfall des systemischen vaskulären Widerstandes SVRI findet sich in dieser Untersuchung Hinweise: der SVRI ist ab dem Messpunkt 2 in der Studiengruppe niedriger als in der Kontrollgruppe. Eine Signifikanz besteht dabei aber lediglich für Messpunkt 2 (Abbildung 3-5).

Der niedrigere SVRI könnte allerdings auch durch den Übertritt geringer Mengen des alveolär applizierten Iloprosts in den systemischen Kreislauf und einer dadurch verursachten systemischen Vasodilatation, wie schon von Hardy et al. in [120] beschrieben, verursacht sein.

In beiden Gruppen waren signifikante Unterschiede weder beim mittleren arteriellen Blutdruck noch bei der Herzfrequenz zu erkennen. Dies könnte dadurch erklärt werden, daß zum einen der Blutdruck mittels kontinuierlich angepasster Applikation eines Vasopressors (Noradrenalin) in engen Grenzen eingestellt wurde, zum anderen nach Ende der Kardioplegie regelhaft ein epikardialer Herzschrittmacher zur Kontrolle der Herzfrequenz eingesetzt wurde.

Ähnliche Verhältnisse ergaben sich bei der Betrachtung der pulmonalen Widerstände und der Rechtsherzfunktion:

Gemäß der Wirkungsweise von Iloprost konnte in der Studiengruppe ein niedrigerer pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (PVRI) gegenüber der Kontrolle festgestellt werden. Bei durchweg niedrigeren Mittelwerten ab dem Messpunkt 2 ergab sich aber nur bei Messpunkt 2 und 4 eine Signifikanz (Abbildung 3-6). Am Messpunkt 5 ist kein Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen. Möglicherweise ist hier die vasodilatierende Wirkung von Iloprost am Wirkort abgebildet, dessen Wirkung am Messpunkt 5, also im Mittel etwa 200 Minuten nach Inhalation, wieder abgeklungen ist.

Bei der Auswertung der mittleren pulmonalen Drücke (MPAP) war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu sehen (Abbildung 3-2). Allerdings befanden sich die gemessenen mittleren pulmonalen Drücke (die Mittelwerte lagen zwischen 14,94 und 20,43mmHg) auch im Normalbereich. Dies erklärt sich einerseits durch den Ausschluß von Patienten mit vorbestehender pulmonaler Hypertonie bei dieser Untersuchung, und andererseits durch eine wie in den Kapiteln 3.7 und 4.2.3 gezeigte nur geringe Inflammationsreaktion bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv.

Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion zeigte außer bei den Messpunkten 1 und 5 keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 3-8). Dabei soll aber erneut auf die Tatsache hingewiesen werden, daß der Messpunkt 1 derjenige mit der geringsten Validität ist, da, wie bereits in Kapitel 4.1.3 dargelegt, hier die größte hämodynamische Variabilität vorliegt. Daher ist zuverlässig nur Messpunkt 5 als signifikant höhere RVEF in der Studiengruppe zu sehen. Dies korreliert mit der oben besprochenen und anhand des CFI dargestellten höheren Inotropie wie bereits am Kapitelanfang beschrieben.

Entsprechend verhält sich auch der rechtsventrikuläre enddiastolische Volumenindex RVEDI. Dieser zeigt signifikant höhere Werte an den Messpunkten 2 bis 4 in der Studiengruppe. Bei höherem Schlagvolumen (Abbildung 3-7) und gleicher RVEF ist das enddiastolisch verbleibende Volumen in der Studiengruppe ebenfalls größer. Erst an Messpunkt 5 steigt die RVEF in der Studiengruppe signifikant an und das enddiastolische Volumen in der rechten Kammer nimmt im Verhältnis ab.

Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte bei den rechts- und linksventrikulären Vorlastparametern ZVD und PCWP nachgewiesen werden (Abbildung 3-2). Auch der globale enddiastolische Volumenindex GEDI (Abbildung 3-11), der näherungsweise mit dem Faktor 1,25 dem intrathorakalen Blutvolumenindex entspricht [87] und daher wie von Lichtwarck–Aschoff et al. in [121] gezeigt, als ventilationsunabhängiger, linksventrikulärer Vorlastparameter gilt, zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies bestätigt ein bei beiden Gruppen vergleichbares intraoperatives Volumenmanagement.

Der Index des extravaskulären Lungenwassers ELVI korreliert eng mit dem interstitiellen Lungenödem [122]. In dieser Untersuchung war das ELVI ab dem Messpunkt 3 in der Studiengruppe signifikant höher als in der Kontrolle (Abbildung 3-10). Insgesamt jedoch nimmt sowohl in der Studiengruppe als auch in der Kontrollgruppe der ELVI nach Bypassende ab. Eine höhere Gefäßpermeabilität in der Pulmonalstrombahn kann daher nicht vermutet werden, Hinweise auf ein durch Iloprost–Inhalation verursachtes Lungenödem sind bislang auch nicht beschrieben. Verschiedene Studien zeigten eher einen gegenteiligen Effekt sowohl bei vorgeschädigten [123] als auch bei gesunden Lungen [124].

#### **4.2.2 Oxygenierung und Säure–Basen–Haushalt**

Bei der Auswertung der Blutgasanalysen ergaben sich bezüglich des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen (Abbildung 3-12). Der Kurvenverlauf spiegelt die im Verlauf der Untersuchung unterschiedlichen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen wider. Zur Beurteilung des transpulmonalen Sauerstoffaustauschs dient der Oxygenierungsindex nach Horovitz [125]. Mit Ausnahme des ersten Messpunktes, bei dem in der Studiengruppe ein knapp signifikant höherer Wert erreicht wurde ( $p=0,0455$ , Abbildung 3-13), sind die Ergebnisse annähernd deckungsgleich. Erkennbar in beiden Gruppen ist ein Abwärtstrend ab der Baselinemessung bis zum Messpunkt 5. Dies ist am

ehesten durch die Beatmung in Rückenlage während der Operation verursacht [126].

Unter der Voraussetzung einer regelrechten Sauerstofftransportkapazität (Herzzeitvolumen, Hämoglobingehalt und Sauerstoffpartialdruck) ist eine gemischtvenöse Sauerstoffsättigung  $s_{gv}O_2$  (Normalwert beim Gesunden: 70–75%) ein guter Globalparameter für eine suffiziente Sauerstoffversorgung von Organen und Geweben [127]. Da in dieser Studie die erwähnten Voraussetzungen erfüllt waren (Kapitel 3.5 und 3.6), lagen die gemessenen Werte durchweg über 70% (Abbildung 3-15). Auch sind die unterschiedlichen inspiratorischen  $O_2$ -Konzentrationen ( $F_iO_2$ ) im Kurvenverlauf abgebildet, insbesondere am Kurvenknick zwischen Messpunkt 2 und 3, wo die  $F_iO_2$  von 1,0 auf 0,5 reduziert wurde. Im Gegensatz zum gemischtvenösen Sauerstoffpartialdruck  $p_{gv}O_2$  (Abbildung 3-14) ist die  $s_{gv}O_2$  in der Studiengruppe am Messpunkt 4 signifikant höher. Der Effekt ist am Messpunkt 5 nicht mehr darzustellen, was auch hier möglicherweise durch die abklingende Wirkung des Iloprost zu erklären ist.

Die Darstellung von Sauerstoffangebot  $DO_2$  (Abbildung 3-20), Sauerstoffaufnahme  $VO_2$  (Abbildung 3-21) und deren Verhältnis zueinander, der Sauerstoffextraktionsrate  $VO_2/DO_2$  (Abbildung 3-22) zeigen ein etwas präziseres Bild: während sich die  $VO_2$  zwischen den Gruppen nicht unterscheidet, ist beim  $DO_2$  ab dem 4. Messpunkt ein signifikant höheres Sauerstoffangebot in der Studiengruppe zu erkennen ( $p=0,013$  am Messpunkt 4 sowie  $p=0,005$  am Messpunkt 5). Die Sauerstoffextraktionsrate ist allerdings nur am Messpunkt 4 in der Studiengruppe signifikant erniedrigt. Dies entspricht den schon beim  $sgvO_2$  gesehenen Verhältnissen und zeigt, daß als Ursache für die erhöhte  $sgvO_2$  am Messpunkt 4 ein besseres  $O_2$ -Angebot in der Studiengruppe ist.

Die Zusammenschau der Verläufe von pH, Basenüberschuß, Bikarbonat und  $p_aCO_2$  (Abbildung 3-14 sowie Abbildung 3-16 bis Abbildung 3-18) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Kurvenverlauf entspricht am Baseline-Messpunkt noch einem ausgeglichenen Säure-Basen-Haushalt, am Messpunkt 1 einer metabolischen Azidose, die sich im

Verlauf wieder etwas normalisiert. In Kombination mit dem Verlauf der Hämoglobinkonzentration (Abbildung 3-19) ist von einer Dilutionsazidose auszugehen, die durch den extrakorporalen Kreislauf bedingt wird und sich nach dessen Ende wieder normalisiert.

### **4.2.3 Inflammation**

#### **4.2.3.1 Interleukin-1 $\beta$**

Bei der Auswertung der Interleukin-1 $\beta$  Blutplasmaspiegel fanden sich weder in der Kontrollgruppe noch in der Studiengruppe nachweisbare Konzentrationen (Abbildung 3-23). Auch in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) waren nur vereinzelte Proben mäßig positiv. Die beispielsweise bei der Sepsis erreichten Konzentrationen im Nanogrammbereich [17] wurden bei weitem nicht erreicht.

Risnes et al. fanden in [128] bei vergleichbaren kardiochirurgischen Eingriffen perioperative IL-1 $\beta$  Spiegel im Bereich von 0,3 und 1 pg/ml, also deutlich unter der hier gegebenen Nachweisgrenze. Obwohl hier ein messbarer Anstieg schon intraoperativ sichtbar war, wurde die Spitzenkonzentration erst nach einem Tag erreicht. Hinzu kommt, daß der Nachweis von Interleukin-1 $\beta$  durch die sehr kurze Plasmahalbwertszeit von 6 Minuten erschwert wird [129].

#### **4.2.3.2 Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  ist ein ähnlich schnell erscheinender proinflammatorischer Marker wie IL-1 $\beta$ . Mit Normalwerten bis 8,1 pg/ml und einer Halbwertszeit von 20 Minuten [129] ist TNF- $\alpha$  allerdings unter den hier gegebenen Bedingungen besser nachweisbar. Im Vergleich zur Baseline-Messung waren die Konzentrationen nach der EKZ innerhalb der jeweiligen Gruppe signifikant auf leicht übernormale Werte (im Mittel zwischen 12,9 und 15,4 pg/ml) angestiegen, die BALF-Konzentrationen waren ebenfalls erhöht. Ein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Studiengruppe bestand allerdings nicht (Abbildung 3-27).

Die hier gefundenen Werte für TNF- $\alpha$  entsprechen denen vergleichbarer Untersuchungen zu Zytokin-Konzentrationen bei kardiochirurgischen Eingriffen [128, 130, 131]. Dabei unterliegen die Werte der bronchoalveolären Lavage methodenbedingt einer deutlich höherer Streuung.

#### 4.2.3.3 Interleukin-6

TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  induzieren die Produktion von IL-6, welches daher etwas später detektierbar wird. Seine Halbwertszeit ist mit 60 Minuten aber deutlich länger als die von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ .

Obgleich auch hier zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu erkennen waren, zeigte sich dennoch bei beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg in der Blutplasmakonzentration nach dem Bypass (Abbildung 3-24). Im Vergleich zur Baseline-Messung stiegen die Spiegel um das 25 bis 40-fache an und sind im Verlauf und bezüglich der absoluten Konzentrationen ebenfalls vergleichbar mit den Ergebnissen ähnlicher Studien: 29–33 pg/ml bei Risnes et al. [128], 100–110 pg/ml bei Wrigge et al. [131] und 20–100 pg/ml bei Zupancich [132].

Wan et al. konnten zeigen, daß bei Bypassoperationen ohne extrakorporale Zirkulation zwar IL-8 und IL-10, nicht jedoch IL-6 gegenüber Operationen mit EKZ reduziert waren [133]. Sie folgerten daraus, daß IL-6 eher ein Marker des operativen Traumas an sich ist und nicht durch die EKZ induziert zu sein scheint.

Die IL-6 Spiegel in der BALF unterliegen in den vorliegenden Publikationen mit vergleichbarem Patientenspektrum und Operationen einer großen Streuung: Wrigge et al. fanden vorwiegend niedrige Werte nahe der Nachweisgrenze, allerdings mit einigen Ausreißern mit Werten bis über 5000 pg/ml [131], bei Zupancich et al. lagen die Mediane abhängig vom Messzeitpunkt zwischen 600 und 1300 pg/ml [132]. Die hier gefundenen Werte ähneln den Ergebnissen von Wrigge et al. und ordnen sich dort am unteren Bereich ein.

#### 4.2.3.4 Interleukin-8

Interleukin-8 erreicht in dieser Studie die höchsten gemessenen Konzentrationen in der BALF (Abbildung 3-25). Werte über 2000 pg/ml wie bei Zumpancich et. al. [132] werden jedoch nur bei einzelnen Patienten erreicht, der Median liegt mit 198 bzw. 127 pg/ml (Kontroll- und Studiengruppe) deutlich niedriger. Sowohl Median als auch die Streuung der Messwerte entsprachen den Ergebnissen von Wrigge et al. in [131]. Aufgrund der großen Variabilität ist auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen.

Zytokinbestimmungen in der Lungenvene zeigten einen Zusammenhang zwischen erhöhten TNF- $\alpha$ - und IL-8-Spiegeln und einer Schädigung von Lungengewebe [39]. Die hier gezeigten Spiegel dieser Zytokine in der BALF sind daher als ein Hinweis auf eine pulmonale Inflammation zu sehen.

Ebenfalls vergleichbar mit den oben erwähnten Untersuchungen ist der Anstieg des Medians der Blutplasmaspiegel um das 4 bis 6-fache bei den Messpunkten 3 und 4 gegenüber der Baselinemessung [128, 130, 133]. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war allerdings auch hier nicht zu erkennen.

#### 4.2.3.5 Interleukin-10

IL-10 ist ein antiinflammatorisches Zytokin und gilt als genereller Suppressor der Inflammationsreaktion. Die hier gemessenen Konzentrationsanstiege von unterhalb der Nachweisgrenze auf niedrig positive Werte (Abbildung 3-26) spiegeln die erwartete Gegenreaktion auf die induzierte Inflammationsreaktion wieder. Die gemessenen Werte entsprechen ebenfalls den Verläufen in bereits erwähnten vergleichbaren Untersuchungen [128, 133], signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren allerdings auch hier nicht zu erkennen.

Der bereits zwischen Messpunkt 3 und 4 einsetzende Abfall der Blutplasmakonzentrationen ist ein Hinweis auf eine sehr frühe Induktion von IL-10. Dies ist daher bemerkenswert, da man bei einer sekundären Induktion von IL-10 durch TNF- $\alpha$  (Kapitel 1.2.3.5) einen langsameren und

gleichmäßigeren Verlauf annehmen sollte. Risnes et al. haben dies ebenfalls beobachtet [128] und auf eine zusätzliche, frühe Induktion durch Prostaglandin E<sub>2</sub> zurückgeführt. Shinomiya et al. konnte 2001 an Mäusen eine Stimulation von IL-10 sowohl durch Prostaglandin E<sub>2</sub> als auch durch Prostaglandin I<sub>2</sub> zeigen [134]. Möglicherweise hat also die prophylaktische Gabe von Iloprost zur Induktion des antiinflammatorischen IL-10 geführt. Die niedrigen IL-10 Konzentrationen in der BALF korrelieren mit den Ergebnissen von Wrigge et al. in [131].

#### **4.2.3.6 Zusammenschau der Zytokinmessungen**

Die Konzentrationen von IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 IL-10 und TNF- $\alpha$  im Blutplasma und in der BALF entsprechen den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen bei kardiovaskulären Bypassoperationen unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation.

Zur besseren Einordnung der Konzentrationsverläufe wären deutlich mehr Messungen, v.a. im weiteren Verlauf wünschenswert gewesen, was aber einerseits in der vorliegenden Untersuchung nicht vorgesehen war und andererseits, zumindest was eine wiederholte Entnahme von BALF angeht, aus den in Kapitel 4.1.4 genannten Gründen nicht möglich war.

Da zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe bei keinem Parameter ein signifikanter Unterschied darzustellen war, kann man davon ausgehen, daß für das vorliegende Patientenkollektiv eine prophylaktische Inhalation von Iloprost-Aerosol keinen laborchemisch nachweisbaren Effekt, weder positiv noch negativ, auf die durch den Eingriff verursachte Inflammationsreaktion darstellt.

#### **4.2.4 Nebenwirkungen von Iloprost**

Bedingt durch einen Übertritt von Iloprost in das Gefäßsystem kann es zu einer systemischen Vasodilatation und zu einem Abfall des systemvaskulären Widerstands kommen [120]. Bei fehlender endogener Gegenreaktion oder unterlassener Vasopressorgabe könnte dies einen Blutdruckabfall bewirken.

Im Rahmen dieser Studie konnte ein akuter, therapiebedürftiger Blutdruckabfall unmittelbar nach Applikation des Studienmedikaments bei keinem Patienten beobachtet werden.

Allerdings war nach Beendigung des Bypasses am Messpunkt 2 in der Studiengruppe ein signifikant niedrigerer systemischer Widerstandsindex zu sehen (Abbildung 3-5), so daß von einer geringfügigen vasodilatatorischen Wirkung von inhaliertem Iloprost unmittelbar nach Applikation auszugehen ist. Bei gleichzeitig erhöhtem Herzminutenvolumen und Herzindex (Abbildung 3-3) führte dies jedoch zu keinem Abfall des systemischen Blutdrucks (Abbildung 3-1).

Eine weitere, in der Literatur beschriebene Nebenwirkung von Iloprost ist die Hemmung der Thrombozytenaggregation [72].

Die Thrombozytenfunktion wurde hier nicht explizit untersucht. Allerdings zeigte kein Patient intra- oder postoperativ eine Blutungsstörung, die eine Transfusion von Thrombozyten notwendig machte. Laut Stellungnahme der European Medicines Agency (EMA) ist es bislang fraglich, ob durch Inhalation von Iloprost ausreichende Plasmaspiegel erreicht werden, um einen antiaggregatorischen Effekt zu erreichen [68]. Ebenfalls wurde hier nicht untersucht, ob die antiaggregatorische Wirkung von Iloprost bei extrakorporaler Zirkulation einen Vorteil darstellt, beispielsweise hinsichtlich der Bildung von Mikroembolien.

Weitere Nebenwirkungen oder toxische Wirkungen, die mit Iloprost in Zusammenhang stehen könnten, wurden im Verlauf der Studie nicht beobachtet.

### **4.3 Schlußfolgerungen**

Kardiochirurgische Koronarrevaskularisierungen sind hochkomplexe Operationen mit einer Vielzahl von Variablen, Einflußmöglichkeiten und auch potentiellen Fehlerquellen. Eine der wesentlichen Herausforderungen der vorliegenden Studie war es daher, durch weitestgehende Standardisierung des Studienprotokolls diese Variabilitäten zu minimieren. Obgleich dies nicht bis ins letzte realisierbar war – beispielsweise bedingten unterschiedlich lang

dauernde Operationsabschnitte deutliche Unterschiede in dem Abstand der Ausgangsmessung zu den Folgemessungen – erscheinen die dargestellten Messwerte gut reproduzierbar und reihen sich gut in die Ergebnisse anderer Untersuchungen ein, die sich mit ähnlichen Themen befassen.

Die Auswertung ergab bei vielen der beobachteten Parameter von Hämodynamik, Oxygenierung und Inflammation zwischen Studien- und Kontrollgruppe Ergebnisse mit nur geringen interindividuellen Schwankungen. Daher ist trotz der oben beschriebenen Variabilität ein reproduzierbarer Operations- und Studienablauf anzunehmen.

Die gefundenen signifikanten Unterschiede zeigen zum einen die erwartete pulmonalvaskuläre Dilatation als direkte Wirkung des Iloprosts. Andererseits gibt das erhöhte HZV in Kombination mit einem höheren kardialen Funktionsindex und einer erhöhten rechtsventrikulären Ejektionsfraktion in der Studiengruppe einen Hinweis auf eine möglicherweise verbesserte hämodynamische Stabilität in der frühen postoperativen Phase, da zum Zeitpunkt der Messungen eine direkte Wirkung des inhalierten Iloprosts nicht mehr angenommen werden kann.

Die Auswertung der Oxygenierungsparameter zeigte bei den direkten Messwerten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei der Berechnung des Sauerstoffangebots allerdings zeigte sich am vorletzten Messpunkt ein perioperativ verbessertes Sauerstoffangebot nach Iloprost-Inhalation.

Bei der Analyse der Zytokinbestimmungen spricht für die Validität der Ergebnisse neben der geringen bis mäßigen Streuung auch, daß die beobachteten Werte gut mit den Ergebnissen vergleichbarer Untersuchungen übereinstimmen. Die postulierte antiinflammatorische Wirkung inhalierten Iloprosts wurde jedoch hier nicht beobachtet. Da aber insgesamt die inflammatorische Antwort auf die Operation und die extrakorporale Zirkulation relativ gering ausfiel, ist zu vermuten, daß der Reiz (i.e. die HLM-Dauer) bei dem verhältnismäßig gesunden Patientenkollektiv mit der hier vorgenommenen Fallzahl zu gering war, um einen Effekt zu zeigen.

Weiterhin ist zu bedenken, daß bei dem von uns eingeschlossenen Patientenkollektiv explizit kein präoperativer pulmonaler Hypertonus bestand, die vermuteten hämodynamischen und antiinflammatorischen Wirkungen von Iloprost aber gemäß dem Wirkprinzip der selektiven Vasodilatation und Antiinflammation vor allem eine vorliegende Pathologie optimieren.

Vor diesem Hintergrund erscheint eine Studie sinnvoll, die Hämodynamik, Oxygenierung und Inflammation an kardial vorbelasteten Patienten mit langer OP- und EKZ-Dauer untersucht. Eine Ausweitung der Messzeitpunkte nach postoperativ wäre dabei sinnvoll, eine höhere Fallzahl wünschenswert.

## 5 Zusammenfassung

### 5.1 Deutsch

Bei der vorliegenden prospektiven und verblindeten klinischen Vergleichsstudie wurde die Wirkung prophylaktisch inhalierten Iloprosts bei 40 Patienten ohne bekannte pulmonale Hypertonie untersucht, die sich einer elektiven chirurgischen Revaskularisierung der Koronargefäße unter Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation (EKZ) unterzogen. Bei derartigen Operationen kommt es regelhaft zu einer generalisierten Entzündungsreaktion gefolgt von einer Rechtsherzbelastung unterschiedlichen Ausmaßes, was den postoperativen Verlauf teilweise erheblich kompliziert. Zur Therapie einer in diesem Rahmen aufgetretenen Rechtsherzbelastung hat sich inhaliertes Iloprost bereits vielfach als sehr wirksam erwiesen. Zusätzlich ist seit einiger Zeit auch eine antiinflammatorische Wirkung von Iloprost bekannt. Zielsetzung dieser Studie war es daher herauszufinden, ob auch die prophylaktische Applikation eine vorteilhafte Wirkung auf perioperative Hämodynamik und Oxygenierung sowie auf perioperative Inflammationsreaktion zeigen kann.

Dazu wurde vor EKZ 20 Patienten 10µg aerosolisiertes Iloprost per inhalationem appliziert, 20 Patienten der Kontrollgruppe inhalierten 0,9%ige NaCl-Lösung. Nach Ende der EKZ wurden hämodynamische Parameter mittels Pulskonturanalyse (PiCCO®) und dessen Rechtsherz-Erweiterungsmonitors (VoLEF®) protokolliert sowie arterielle und gemischtvenöse Blutgasanalysen durchgeführt. Weiterhin wurden pro- und antiinflammatorische Zytokine (Interleukin-1β, 6, 8 und 10 sowie Tumor-Nekrose-Faktor α) in Blutplasma und bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit bestimmt

Die Ergebnisse bei den meisten beobachteten Parametern in Studien- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Jedoch zeigte sich in der Studiengruppe ein erhöhtes HZV sowie ein höherer

kardialer Funktionsindex als Marker der Inotropie bei gleichzeitig niedrigerem systemischem Gefäßwiderstand. Da diese Wirkung nach Ende der üblichen Wirkdauer von Iloprost auftrat, interpretieren wir dies als einen Hinweis auf eine verbesserte hämodynamische Stabilität durch die prophylaktische Inhalation von Iloprost. Ein weiteres Ergebnis war ein etwas besseres Sauerstoffangebot in der Studiengruppe gegen Ende der Untersuchung.

Die Analyse der Zytokinbestimmungen aus Blutplasma und Bronchialsekret konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigen, eine antiinflammatorische Wirkung inhalierten Iloprosts konnte hier nicht dargestellt werden.

Auch eine relevante Rechtsherzbelastung wurde nicht beobachtet. Da inhaliertes Iloprost seine vorteilhafte Wirkung auf postoperative Hämodynamik und kardiale Pumpleistung vor allem durch Senkung pathologisch erhöhter intrapulmonaler Widerstände entfaltet und eine antiinflammatorische Wirkung erst bei einer Inflammation zum Tragen kommen kann, ist zu erwägen ob nicht der inflammatorische Reiz bei dem untersuchten verhältnismäßig gesunden Patientenkollektiv zu gering war, um die vermuteten Effekte zu zeigen.

Im Verlauf der Studie ist kein schwerer Zwischenfall aufgetreten, auch konnte kein nachteiliger Effekt prophylaktisch inhalierten Iloprosts bei dem vorliegenden Patientenkollektiv nachgewiesen werden.

Eine Studie, die die Auswirkung von inhaliertem Iloprost auf Hämodynamik, Oxygenierung und Inflammation an kardial vorbelasteten Patienten mit langer Operations- und EKZ-Dauer untersucht, erscheint daher sinnvoll.

## 5.2 English

In this prospective clinical trial we studied the effect of prophylactically inhaled iloprost in 40 patients not suffering from pulmonary hypertension. Patients underwent elective surgical revascularization of their coronary arteries using extracorporeal circulation (ECC). These operations usually are associated with a generalized inflammatory reaction followed by strain of the right heart of different extent, potentially complicating the postoperative

course. Inhaled iloprost has manyfoldly before proven its effectiveness in the therapy of right heart strain. Additionally, its antiinflammatory capability is already known. Aim of this study was to clarify whether prophylactically inhaled iloprost has a positive effect on perioperative hemodynamic and oxygenation als well as on perioperative inflammation.

Therefore, 20 patients received 10µg of aerosolized iloprost before ECC, 20 patients in the controlgroup received an inhalation of 0,9% saline. After ECC, hemodynamic parameters were obtained using a Pulse–Contour–Analysis Monitor (PiCCO®) and its right–heart supplemental monitor device (VoLEF®). Arterial and mixed venous blood gas samples were taken at given times. Also, pro–and antiinflammatory cytokines (Interleukine 1β, 6, 8 and 10 and tumor–nekrosis–factor α) were sampled from blood–plasma and bronchioalveolar fluid.

Results of most of the observed parameters were not significantly different between study– and control group. Hemodynamic values are within range of those measured in other studies investigating similar parameters in comparable settings. As compared to the control group, elevated cardiac output and cardiac funktion index as a marker of inotropy concurrently with lowered systemic vascular resistance at the same time were found in the study group. Since this effect was recorded after the end of the usual activity of iloprost, this could point to an improved hemodynamic stability following the prophylactic inhalation of iloprost. Another finding was a slightly better delivery of oxygen in the study group at the end of the study.

Analysis of cytokines from plasma and bronchioalveolar fluid found no significant differences between the groups, an antiinflammatory effect of inhaled iloprost could not been shown in this survey. However, cytokine levels were not elevated in the control group at any measurement time.

Relevant right heart strain caused by inflammation was not observed. Since the positive effect of inhaled iloprost on postoperative hemodynamics and cardiac output is mainly based on lowering pathologically raised intrapulmonary resistance, and since an antiinflammatory effect can only be seen when there is an inflammation, it has to be considered that the

inflammatory stimulus in this studied group of relatively healthy patients possibly was too small to show the suspected effect.

No serious adverse event occurred during the study, also no negative effect of prophylactically inhaled iloprost could be detected in the studied group of patients.

A survey investigating effects of inhaled iloprost on hemodynamic, oxygenation and inflammation on a group of patients with reduced cardiac function requiring operations of longer duration and longer ECC could possibly give more detailed information on this issue.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

A(a)	Arterie(n)
Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
BAL(F)	bronchoalveoläre Lavage (–flüssigkeit)
BE	Basenüberschuß, Base Excess
BMI	Body Mass Index
DSt	Abfall–/ Auswaschzeit
EF	linksventrikuläre Auswurfraction
EKZ	extrakorporale Zirkulation
EVLW	extravasales Lungenwasser
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GEDV(I)	globales enddiastolisches Volumen (Index)
Hb	Hämoglobingehalt
HCO <sub>3</sub>	Bikarbonat
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HLM	Herz–Lungenmaschine
HZV	Herzzeitvolumen
ITBV(I)	intrathorakales Blutvolumen (Index)
ITTV	intrathorakales Thermovolumen
LAEDV	enddiastolisches Volumen linker Vorhof
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
MAP	mittlerer arterieller Druck
MPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
MTt	mittlere Durchlaufzeit
P <sub>peak</sub>	Beatmungsspitzenruck
P <sub>mean</sub>	Beatmungsmitteldruck
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck

---

$p_a\text{CO}_2$	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
PBV	pulmonales Blutvolumen
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
$p_{gv}\text{O}_2$	gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck
PTV	pulmonales Thermovolumen
RAEDV	enddiastolisches Volumen rechter Vorhof
RVEDV	enddiastolisches Volumen rechter Ventrikel
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
$S_a\text{O}_2$	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SPV	systolic pressure variation
SV(I)	Schlagvolumen (Index)
SVR(I)	systemischer vaskulärer Widerstand (Index)
SVV	Schlagvolumenvariation
Tab.	Tabelle
Vt	Tidalvolumen
x	Mittelwert
ZVD	zentralvenöser Druck

## 7 Literaturverzeichnis

1. Miller, B.J., J.H. Gibbon, and C. Fineberg, *An improved mechanical heart and lung apparatus; its use during open cardiectomy in experimental animals*. Med Clin North Am, 1953. **1**: p. 1603-24.
2. Boettcher, W., F. Merkle, and H.H. Weitkemper, *History of extracorporeal circulation: the invention and modification of blood pumps*. J Extra Corpor Technol, 2003. **35**(3): p. 184-91.
3. De Somer, F., *Impact of oxygenator characteristics on its capability to remove gaseous microemboli*. J Extra Corpor Technol, 2007. **39**(4): p. 271-3.
4. Kaza, A.K., et al., *Elimination of fat microemboli during cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg, 2003. **75**(2): p. 555-9; discussion 559.
5. Stump, D.A., *Cannulae and cell saver design: do they make a difference?* J Extra Corpor Technol, 2007. **39**(4): p. 267-70.
6. *Versorgung herzkranker Patienten*. [PDF] 2001 [cited 1 22.5.2009]; Available from: <http://www.stmugv.bayern.de/krankenhaus/behandlungszentren/herzchirurgie/doc/herzranke.pdf>.
7. Larsen, R., *Herzchirurgie*, in *Anästhesie*. 1999, Urban & Schwarzenberg: München.
8. Tschaud, R., *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis*. 1999, Lengerich: Pabst Science Publishers.
9. Paparella, D., T.M. Yau, and E. Young, *Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update*. Eur J Cardiothorac.Surg., 2002. **21**(2): p. 232-244.

10. Wan, S., J.L. LeClerc, and J.L. Vincent, *Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies*. Chest, 1997. **112**(3): p. 676-692.
11. Franke, A., et al., *Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know?* Eur J Cardiothorac Surg, 2005. **28**(4): p. 569-75.
12. Loeffler, G.H., *Biochemie und Pathobiochemie*. 2007, Springer: Heidelberg.
13. Cook, J.A., *Eicosanoids*. Crit Care Med, 2005. **33**(12 (Supplement)): p. S488-91.
14. Funk, C.D., *Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology*. Science, 2001. **294**(5548): p. 1871-1875.
15. Hashimoto, K., et al., *Evidence of organ damage after cardiopulmonary bypass. The role of elastase and vasoactive mediators*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992. **104**(3): p. 666-73.
16. Vane, J.R. and R.M. Botting, *Pharmacodynamic profile of prostacyclin*. Am J Cardiol, 1995. **75**(3): p. 3A-10A.
17. Dinarello, C.A., *Interleukin-1*. Crit Care Med, 2005. **33**(12 (Suppl)): p. S460-2.
18. Song, M. and K. J.A., *Interleukin-6*. Crit Care Med, 2005. **33**(12 (Suppl)): p. S463-5.
19. Remick, D.G., *Interleukin-8*. Crit Care Med, 2005. **33**(12(Suppl)): p. S466-7.
20. Hofstetter, C., et al., *Interleukin-10 aerosol reduces proinflammatory mediators in bronchoalveolar fluid of endotoxemic rat*. Crit Care Med, 2005. **33**(10): p. 2317-22.

21. Shotteliusa, A., et al., *Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kB kinase activity and nuclear factor kB DNA binding*. J Biol Chem, 1999. **274**: p. 31868–31874.
22. Scumpia, P.O. and M.L. L., *Biology of interleukin-10 and its regulatory roles in sepsis syndromes*. Crit Care Med, 2005. **33**(12 (Suppl)): p. S468-71.
23. Wang, H., et al., *Tumor necrosis factor*, in *The Cytokine Handbook*, A.W. Thomson and M.T. Lotze, Editors. 2003, Elsevier Science Academic Press: London, UK. p. 837-860.
24. Girn, H.R., et al., *Reperfusion syndrome: cellular mechanisms of microvascular dysfunction and potential therapeutic strategies*. Vasc Endovascular Surg, 2007. **41**(4): p. 277-93.
25. Heinrich, P.C., et al., *Kommunikation zwischen Zellen: Extrazelluläre Signalmoleküle, Rezeptoren und Signaltransduktion*, in *Biochemie & Pathobiochemie*, G. Löffler, Editor. 2007, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 755-808.
26. Fong, Y., et al., *Endotoxemia elicits increased circulating beta 2-IFN/IL-6 in man*. J Immunol, 1989. **142**(7): p. 2321-4.
27. Patel, R.T., et al., *Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis*. Br J Surg, 1994. **81**(9): p. 1306-8.
28. Pinsky, M.R., et al., *Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality*. Chest, 1993. **103**(2): p. 565-75.
29. Standiford, T.J., et al., *Interleukin-8 gene expression by a pulmonary epithelial cell line. A model for cytokine networks in the lung*. J Clin Invest, 1990. **86**(6): p. 1945-53.

30. DeForge, L.E., et al., *Oxygen radical scavengers selectively inhibit interleukin 8 production in human whole blood*. J Clin Invest, 1992. **90**(5): p. 2123-9.
31. Moore, K.W., et al., *Interleukin-10*. Annu Rev Immunol, 1993. **11**: p. 165-90.
32. Mosser, D.M. and X. Zhang, *Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine*. Immunol Rev, 2008. **226**: p. 205-18.
33. Christman, J., L. Lancaster, and T. Blackwell, *Nuclear factor  $\kappa$  B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy*. Intensive Care Med 1998. **24**: p. 1131–1138. .
34. Baldwin Jr, A., *The NF- $\kappa$ B and I  $\kappa$ B proteins: new discoveries and insights*. Annu Rev Immunol 1996. **14**: p. 649–683.
35. Raychaudhuri, B., et al., *The prostacyclin analogue treprostinil blocks NF $\kappa$ B nuclear translocation in human alveolar macrophages*. J.Biol.Chem., 2002. **277**(36): p. 33344-33348.
36. Toledo-Pereyra, L.H., F. Lopez-Neblina, and A.H. Toledo, *Reactive oxygen species and molecular biology of ischemia/reperfusion*. Ann Transplant, 2004. **9**(1): p. 81-3.
37. Keel, M. and O. Trentz, *Pathophysiology of polytrauma*. Injury, 2005. **36**(6): p. 691-709.
38. Ng, C.S., et al., *Ventilation during cardiopulmonary bypass: impact on cytokine response and cardiopulmonary function*. Ann Thorac Surg, 2008. **85**(1): p. 154-62.
39. Massoudy, P., et al., *Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass*. Chest, 2001. **119**(1): p. 31-6.

40. Zwissler, B., *Das akute Rechtsherzversagen. Aetiologie-- Pathophysiologie-- Diagnostik--Therapie. [Acute right heart failure. Etiology-- pathophysiology--diagnosis--therapy]*. *Anaesthesist*, 2000. **49**(9): p. 788-808.
41. Teoh, K.H., et al., *Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery*. *Circulation*, 1995. **92**(9 Suppl): p. II347-53.
42. Kawamura, T., et al., *Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery*. *Can J Anaesth*, 1995. **42**(5 Pt 1): p. 399-403.
43. Hill, G.E., et al., *Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass*. *Anesth Analg*, 1996. **83**(4): p. 696-700.
44. Hill, G.E., et al., *Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995. **110**(6): p. 1658-62.
45. Takeuchi, K., et al., *Vesnarinone and amrinone reduce the systemic inflammatory response syndrome*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. **117**(2): p. 375-82.
46. Luyten, C.R., et al., *Antioxidant defence during cardiopulmonary bypass surgery*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. **27**(4): p. 611-6.
47. Ma, A., S. Qi, and H. Chen, *Antioxidant therapy for prevention of inflammation, ischemic reperfusion injuries and allograft rejection*. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2008. **6**(1): p. 20-43.
48. Fitch, J.C., et al., *Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass*. *Circulation*, 1999. **100**(25): p. 2499-506.

49. Videm, V., et al., *Heparin-coated cardiopulmonary bypass equipment. I. Biocompatibility markers and development of complications in a high-risk population*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **117**(4): p. 794-802.
50. Wan, S., et al., *Heparin-coated circuits reduce myocardial injury in heart or heart-lung transplantation: a prospective, randomized study*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(4): p. 1230-5.
51. Weiss, B.M., et al., *Perioperative course and recovery after heparin-coated cardiopulmonary bypass: low-dose versus high-dose heparin management*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1996. **10**(4): p. 464-70.
52. Dickinson, T.A., J. Prichard, and F. Rieckens, *A comparison of the benefits of roller pump versus constrained vortex pump in adult open-heart operations utilizing outcomes research*. J Extra Corpor Technol, 1994. **26**(3): p. 108-13.
53. Orime, Y., et al., *Cytokine and endothelial damage in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass*. Artif Organs, 1999. **23**(6): p. 508-12.
54. Chiba, Y., et al., *Effects of depletion of leukocytes and platelets on cardiac dysfunction after cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg, 1998. **65**(1): p. 107-13; discussion 113-4.
55. Journois, D., et al., *Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components*. Anesthesiology, 1994. **81**(5): p. 1181-9; discussion 26A-27A.
56. Birdi, I., et al., *The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **16**(5): p. 540-5.

57. Lindholm, L., et al., *Regional oxygenation and systemic inflammatory response during cardiopulmonary bypass: influence of temperature and blood flow variations*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2003. **17**(2): p. 182-7.
58. Rasmussen, B.S., et al., *The release of systemic inflammatory mediators is independent of cardiopulmonary bypass temperature*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2007. **21**(2): p. 191-6.
59. McLean, R.F., et al., *Vasodilator therapy in microembolic porcine pulmonary hypertension*. Anesthesia and Analgesia, 1990. **71**: p. 35-41.
60. Priebe, H.J., *Efficacy of vasodilator therapy in canine model of acute pulmonary hypertension*. Am.J.Physiol., 1988. **255**: p. H1232-H1239.
61. Pearl, R.G., M.H. Rosenthal, and J.P.A. Ashton, *Pulmonary vasodilator effects of nitroglycerin and sodium nitroprusside in canine oleic acid-induced pulmonary hypertension*. Anesthesiology., 1983. **58**: p. 514-518.
62. Hiratsuka, M., et al., *Gene transfer of heat shock protein 70 protects lung grafts from ischemia-reperfusion injury*. Ann.Thorac.Surg., 1999. **67**(5): p. 1421-1427.
63. Hofstetter, C., et al., *Aerosolized Interleukin-10 (IL-10) Attenuates Bronchoalveolar Lavage (BAL) Levels of Proinflammatory Cytokines in Endotoxemic Rats*. 2003. p. A1482.
64. Rossaint, R., et al., *Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS*. Chest, 1995. **107**: p. 1107-1115.
65. Zwissler, B., *[Inhaled vasodilators]*. Anaesthesist, 2002. **51**(8): p. 603-624.

66. Miller, O.I., et al., *Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide*. Lancet, 1995. **346**(8966): p. 51-2.
67. Taylor, M.B., et al., *Methemoglobinemia: Toxicity of inhaled nitric oxide therapy*. Pediatr.Crit Care Med, 2001. **2**(1): p. 99-101.
68. *Ventavis—Scientific Discussion*. [PDF] 2004 [cited 2008 30.10.2008]; Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ventavis/106603en6.pdf>.
69. Radermacher, P., et al., *Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects of pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions*. Anesthesiology, 1990. **72**: p. 238-244.
70. Luttmann, W., et al., *Prostacyclin modulates granulocyte/macrophage colony- stimulating factor release by human blood mononuclear cells*. Pulm.Pharmacol., 1996. **9**(1): p. 43-48.
71. Luttmann, W., et al., *Modulation of cytokine release from mononuclear cells by prostacyclin, IL-4 and IL-13*. Cytokine, 1999. **11**(2): p. 127-133.
72. Burghuber, O.C., et al., *Pulmonary and antiaggregatory effects of prostacyclin after inhalation and intravenous infusion*. Respiration, 1984. **45**: p. 450-454.
73. Lehmann, C., et al., *Effects of iloprost, a stable prostacyclin analog, on intestinal leukocyte adherence and microvascular blood flow in rat experimental endotoxemia*. Critical Care Medicine, 2001. **29**(7): p. 1412-1416.
74. Walmrath, D., et al., *Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome*. Lancet, 1993. **342**: p. 961-962.

75. Kisch-Wedel, H., et al., *The prostaglandins epoprostenol and iloprost increase left ventricular contractility in vivo*. Intensive Care Med., 2003. **29**(9): p. 1574-1583.
76. Kemming, G., et al., *Inhalation of Selective Pulmonary Vasodilators: Effects on Myocardial Contractility*. Anesthesiology, 2001(ASA 2001 Meeting Abstracts Online: [www.asa-abstracts.com](http://www.asa-abstracts.com): P670): p. 670-670.
77. Hildebrand, M., et al., *Pharmacokinetics of iloprost in patients with hepatic dysfunction*. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1990. **28**(10): p. 430-4.
78. Hildebrand, M., et al., *Pharmacokinetics of iloprost in patients with chronic renal failure and on maintenance haemodialysis*. . Int J Clin Pharmacol Res, 1990. **10**(5285-92): p. 285-92.
79. Olschewski, H., et al., *Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension*. Ann.Intern.Med., 1996. **124**: p. 820-824.
80. Olschewski, H., et al., *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. N.Engl.J.Med., 2002. **347**(5): p. 322-329.
81. *Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) VENTAVIS Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit*. [PDF] 2008 [cited 2008 30.10.2008]; Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ventavis/106603de1.pdf>.
82. *Optineb-ir Gebrauchsanweisung*. [PDF] 2003 [cited 2008 24.6.2008]; Available from: <http://www.nebu-tec.de>.
83. Hoefft, A., et al., *Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery*. Anesthesiology, 1994. **81**(1): p. 76-86.

84. Perel, A., R. Pizov, and S. Cotev, *Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage*. *Anesthesiology*, 1987. **67**(4): p. 498-502.
85. Sakka, S.G., K. Reinhart, and A. Meier-Hellmann, *Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients*. *Intensive Care Med*, 1999. **25**(8): p. 843-6.
86. *Gebrauchsanweisung PULSION VoLEF. Zusatzmonitor für PiCCO plus. Version 1.0*. 2002: PULSION Medical Systems, München.
87. Buhre, W., et al., *Assessment of intrathoracic blood volume. Thermodye dilution technique vs single-thermodilution technique*. *Anaesthesist*, 1998. **47**(1): p. 51-3.
88. Kirchner, A., *Die Schlagvolumenvariation als linksventrikulärer Vorlastparameter zur Volumensteuerung bei herzchirurgischen Patienten mit höhergradig eingeschränkter Pumpfunktion*, in *Institut für Anaesthesiologie*. 2005, Ludwig-Maximilians-Universität München. p. 107.
89. Wesseling, K.H., et al., *A simple device for the continuous measurement of cardiac output*. *Adv Cardiovasc Phys*, 1983. **5**: p. 16-52.
90. Starling, E., *On the circulatory changes associated with exercise*. *Journal of the Royal Army Medical Corps*, 1920. **34**: p. 258–62.
91. Diebel, L., et al., *Right ventricular volume measurement by conductance catheter*. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 2003. **285**: p. 1774-85.
92. Hofer, C.K., et al., *Volumetric assessment of left heart preload by thermodilution: comparing the PiCCO-VoLEF system with transoesophageal echocardiography*. *Anaesthesia*, 2006. **61**(4): p. 316-21.

93. Roques, F., et al., *The logistic EuroSCORE*. Eur Heart J, 2003. **24**(9): p. 881-2.
94. Roques, F., et al., *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **15**(6): p. 816-22; discussion 822-3.
95. Cottis, R., N. Magee, and D.J. Higgins, *Haemodynamic monitoring with pulse-induced contour cardiac output (PiCCO) in critical care*. Intensive Crit Care Nurs 2003. **19**(5): p. 301-307.
96. Roques, F., et al., *Does EuroSCORE work in individual European countries?* Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **18**(1): p. 27-30.
97. Wigley, F.W., et al., *Insulin across respiratory mucosae by aerosol delivery*. Diabetes, 1971. **20**(8): p. 552-6.
98. Ip, A.Y., et al., *Stability of recombinant consensus interferon to air-jet and ultrasonic nebulization*. J Pharm Sci, 1995. **84**(10): p. 1210-4.
99. Winsel, K., K.C. Bergmann, and B. Lachmann, *[Ultrasonic atomization of surface-active agents from lung tissue and lecithin dispersions with reference to the artificial spraying of lungs]*. Z Erkr Atmungsorgane, 1974. **140**(2): p. 151-58.
100. Kemming, G.I., et al., *Aerosol production and aerosol droplet size distribution during mechanical ventilation (IPPV) with a new ultrasonic nebulizer*. Eur.J.Med.Res., 1996. **1**(7): p. 321-327.
101. Gessler, T., et al., *Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2001. **17**(1): p. 14-9.
102. Hoegl, S., et al., *Efficacy and Safety of a New Jet Nebulizer System for Aerosolization in the Ventilated Rat*, in *Eur J Anaesth*. 2003. p. A259.

103. Zwissler, B., et al., *Inhaled prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome*. Am.J.Respir.Crit Care Med., 1996. **154**(6 Pt 1): p. 1671-1677.
104. Harig, F., et al., *Modulating IL-6 and IL-10 levels by pharmacologic strategies and the impact of different extracorporeal circulation parameters during cardiac surgery*. Shock, 2001. **16 Suppl 1**: p. 33-8.
105. Hoffmann, K., *Bronchoskopie*, in *Intensivmedizinisches Notizbuch*, J. Doeffinger, Editor. 2002, Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott: Wiesbaden.
106. Krause, A., et al., *Cytokines derived from alveolar macrophages induce fever after bronchoscopy and bronchoalveolar lavage*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(5): p. 1793-7.
107. Schaefers, H.J. and R. Rossaint, *Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie*. 1. ed. 2002, Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
108. Larsen, R., *Anaästhesie und intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 6. ed. 2005, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
109. Rivenes, S.M., et al., *Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics*. Anesthesiology, 2001. **94**(2): p. 223-9.
110. Ebert, T.J., C.P. Harkin, and M. Muzi, *Cardiovascular responses to sevoflurane: a review*. Anesth Analg, 1995. **81**(6 Suppl): p. S11-22.
111. Ebel, D. and W. Schlack, *Kardioprotektion und Präkonditionierung: Was muss der Anästhesist wissen?* Anästh Intensiv Notf, 2004. **9**: p. 501-4.

112. Schlack, W., et al., *Volatile Anästhetika während extrakorporaler Zirkulation bei herzchirurgischen Eingriffen*. *Anästh Intensivmed*, 2006. **47**: p. 482-9.
113. Della Rocca, G., et al., *Preload and haemodynamic assessment during liver transplantation: a comparison between the pulmonary artery catheter and transpulmonary indicator dilution techniques*. *Eur J Anaesthesiol*, 2002. **19**(12): p. 868-75.
114. Della Rocca, G., et al., *Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique*. *Br J Anaesth*, 2002. **88**(3): p. 350-6.
115. Halvorsen, P.S., et al., *Continuous cardiac output during off-pump coronary artery bypass surgery: pulse-contour analyses vs pulmonary artery thermodilution*. *Br J Anaesth*, 2007. **99**(4): p. 484-92.
116. Rex, S., et al., *Inhaled iloprost to control pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: a prospective, randomized-controlled trial*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008. **52**(1): p. 65-72.
117. Lichtwarck-Aschoff, M., et al., *Monitoring of right ventricular function using a conventional slow response thermistor catheter*. *Intensive Care Med*, 1994. **20**(5): p. 348-53.
118. Hoeper, M.M., et al., *A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **35**(1): p. 176-182.
119. Kemming, G., et al., *Improved ventricular function during inhalation of PGI(2) aerosol partly relies on enhanced myocardial contractility*. *Eur.Surg.Res.*, 2005. **37**(1): p. 9-17.

120. Hardy, C., et al., *Airway and cardiovascular responses to inhaled prostacyclin in normal and asthmatic subjects*. American Review of Respiratory Disease, 1985. **131**: p. 18-21.
121. Lichtwarck-Aschoff, M., J. Zeravik, and U.J. Pfeiffer, *Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation*. Intensive Care Med, 1992. **18**: p. 142-7.
122. Bindels, A.J., J.G.v.d. Hoeven, and A.E. Meinders, *Pulmonary artery wedge pressure and extravascular lung water in patients with acute cardiogenic pulmonary edema requiring mechanical ventilation*. . Am J Cardiol, 1999. **84**: p. 1158-63.
123. Hucklenbruch, C., et al., *Effects of inhaled aerosolized iloprost and inhaled NO on pulmonary circulation and edema formation in ovine lung injury*. Shock, 2008. **30**(1): p. 75-80.
124. Misselwitz, B. and M. Brautigam, *A comparative study of the effects of iloprost and PGE1 on pulmonary arterial pressure and edema formation in the isolated perfused rat lung model*. Prostaglandins, 1996. **51**(3): p. 179-90.
125. Heck, M. and M. Fresenius, *Repatitorium Anästhesie*. 5. ed. 2007, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
126. Hedenstierna, G. and H.U. Rothen, *Atelectasis formation during anesthesia: causes and measures to prevent it*. J Clin Monit Comput, 2000. **16**(5-6): p. 329-35.
127. Sumimoto, T., et al., *Mixed venous oxygen saturation as a guide to tissue oxygenation and prognosis in patients with acute myocardial infarction*. Am Heart J, 1991. **122**(1 Pt 1): p. 27-33.

128. Risnes, I., et al., *Changes in the cytokine network and complement parameters during open heart surgery*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2003. **2**(1): p. 19-24.
129. Lin, E., S.E. Calvano, and S.F. Lowry, *Inflammatory cytokines and cell response in surgery*. Surgery, 2000. **127**(2): p. 117-26.
130. Heijmans, J.H., et al., *Pulmonary function and inflammatory markers in patients undergoing coronary revascularisation with or without cardiopulmonary bypass*. Anaesthesia, 2007. **62**(12): p. 1233-40.
131. Wrigge, H., et al., *Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial*. Intensive Care Med, 2005. **31**(10): p. 1379-87.
132. Zupancich, E., et al., *Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(2): p. 378-83.
133. Wan, S., et al., *Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(1): p. 52-6; discussion 56-7.
134. Shinomiya, S., et al., *Regulation of TNFalpha and interleukin-10 production by prostaglandins I(2) and E(2): studies with prostaglandin receptor-deficient mice and prostaglandin E-receptor subtype-selective synthetic agonists*. Biochem Pharmacol, 2001. **61**(9): p. 1153-60.

## 8 Danksagung

Sehr herzlich danke ich Prof. Dr. Bernhard Zwißler für die Überlassung des interessanten Themas und seiner hervorragenden Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Großer Dank gebührt auch Dr. Michael Flondor für seine exzellente Betreuung und fundierte Hilfe bei allen Problemen und Fragen.

Gerda Fingerhut danke ich sehr für ihre zuverlässige Hilfe bei der Laborarbeit, ebenso Herrn Sven Sartorius für die Hilfe am Immulite-Analysator.

Weiterhin wäre die Durchführung der Arbeit nicht möglich gewesen ohne die Unterstützung meiner Frau Dr. Julia Schoenes

## 9 Lebenslauf

- Name:** Bernd Schoenes
- Geboren:** 7. September 1971 in St. Ingbert
- Eltern:** Prof. Dr. Franz-Jörg Schoenes und  
Ursula Schoenes, geb. Ehling
- 
- Schulbildung:** 1991: Abitur am Ludwig-Georgs-Gymnasium in  
Darmstadt.
- Zivildienst:** 1991: Arbeiter-Samariter-Bund in Darmstadt, Bereich  
Rettungsdienst.
- Studium:** 1992: Studium der Humanmedizin an der Philipps  
Universität in Marburg.  
1997: Humboldt Universität in Berlin.  
1999: Drittes Staatsexamen, LPA Berlin.
- Beruf:** 1999 Arzt im Praktikum am Alice-Hospital in  
Darmstadt, Abteilung für Anästhesie.  
2001 Approbation durch das LPA Berlin.  
2001 Assistenzarzt am Städtischen Kliniken Frankfurt  
Höchst, Abteilung für Anästhesie und  
Intensivmedizin.  
2005 Facharzt für Anästhesie.  
2006 Zusatzbezeichnung Notfallmedizin.  
2006 Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie,  
Intensivmedizin und Schmerztherapie am  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-  
Universität Frankfurt am Main.  
2009 Zusatzbezeichnung Intensivmedizin.

Frankfurt, den 20. November 2009

## **10 Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre, daß ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe–Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

**„Wirkung von Iloprost–Aerosol auf Oxygenierung, Rechtsherzfunktion, pulmonale Hämodynamik und inflammatorische Mediatoren nach herzchirurgischen Operationen mit extrakorporaler Zirkulation“**

in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,  
Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski, FRCA

unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Bernhard Zwißler

mit Unterstützung durch Dr. Michael Flondor

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in– oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt am Main, den 20. November 2009