

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. B. Zwißler

**Die Wirkung von Hydrokortison auf immunologische Mediatoren bei
herzchirurgischen Patienten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Markus Landinger
aus Gstadt am Chiemsee

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Florian Weis

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Matthias Angstwurm

Mitbetreuung durch die promovierte
Mitarbeiterin: PD Dr. med. Daniela Hauer

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2017

I. Abkürzungsverzeichnis

- ACT activated clotting time
- ACTH adrenocorticotropes Hormon
- ARDS acute respiratory distress syndrome
- ACCP/SCCM American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine
- CARS compensatory anti-inflammatory response syndrome
- COPD chronic obstructive pulmonary disease
- CPB cardiopulmonary bypass
- CRP C-reaktives Protein
- DIC disseminated intravascular coagulation
- EKG Elektrokardiogramm
- FEV-1 Einsekundenkapazität
- HDU high dependency unit
- HIV human immunodeficiency virus
- HLM Herz-Lungen-Maschine
- ICU intensive care unit
- IL Interleukin
- IMC intermediate care unit
- KHK Koronare Herzkrankheit
- PEEP positive endexpiratory pressure
- POD postoperative day
- SIRS systemic inflammatory response syndrome
- TEE transösophageale Echokardiographie
- TNF- α Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
- VHF Vorhofflimmern
- VHK Valvuläre Herzkrankheit
- ZVK Zentralvenenkatheter

II. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Einführung	6
1.2	Effekt der HLM auf das Immunsystem	7
1.2.1	Definition des SIRS	7
1.2.2	Epidemiologie des SIRS	8
1.2.3	Pathophysiologische und klinische Aspekte	8
1.2.4	Kompensatorische antiinflammatorische Antwort (CARS)	8
1.3	Strategien zur Reduktion der inflammatorischen Antwort	10
1.3.1	Technische Innovationen	10
1.3.2	Medikamentöse Ansätze	12
1.4	Stand der Forschung	13
1.5	Problematik und Limitationen der Studien	14
2	Fragestellung	16
3	Material und Methoden	17
3.1	Patienten und Methoden	17
3.2	Immunologische Messungen und klinische Endpunkte	19
3.3	Randomisierung	19
3.4	Patientenmanagement	20
3.5	Statistische Analysen	22
4	Ergebnisse	24
4.1	Demographische Daten und präoperative Charakteristika	24
4.2	Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: Maximaler Interleukin-6-Wert	26
4.3	Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: Beatmungsdauer	27
4.4	Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: Maximale intraoperative Insulindosis	28
4.5	Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: Behandlungsdauer auf der High dependency unit	29
4.6	Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: Noradrenalin-Applikationsdauer	30
4.7	Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: IL-6/IL-10-Quotient	31
4.8	Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: Postoperatives Vorhofflimmern	32
4.9	Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: weitere Ergebnisse tabellarisch	33
5	Diskussion	35
5.1	Überblick	35
5.2	Betrachtung verschiedener Aspekte	35
5.2.1	Betrachtung klinischer Endpunkte	35
5.2.2	Temperaturunterschiede im CPB	36
5.2.3	Multidose versus Singledose Studien	37
5.2.4	Dosierung von Hydrokortison	37
5.2.5	Rolle der Zytokine bei postoperativem VHF	38
5.2.6	IL-6/IL-10- Quotient	39
5.2.7	Interindividuelle Unterschiede	39
6	Zusammenfassung	41
7	Anhang	42

7.1	Abbildungen	42
7.2	Tabellen	42
8	Literaturverzeichnis	43
9	Danksagung	49
10	Eidesstattliche Versicherung	50

1 Einleitung

1.1 Einführung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind trotz sinkender Mortalität noch immer eine der führenden Todesursachen weltweit.¹ Die medizinische Versorgung, insbesondere die bei einem Teil dieser Patientengruppe notwendige operative Therapie, stellt eine große Herausforderung hinsichtlich der perioperativen Betreuung dar. Schon seit langem ist es möglich, während der operativen Behandlung die kardiale Funktion mittels kardiopulmonalem Bypass durch die Herz-Lungen-Maschine zu ersetzen. Vorteilhaft ist dabei die Möglichkeit, Gefäßstenosen und Verschlüsse von Koronararterien durch koronare Bypassversorgung sowie Herzkappenersatz oder Klappenrekonstruktionen unter Kardioplegie durchzuführen.

In vielen vorangegangenen Studien fand man heraus, dass vor allem durch das operative Trauma aber auch durch die Fremdoberfläche der extrakorporalen Zirkulation und nicht zuletzt durch die Ischämie- Reperfusionsreaktion eine Aktivierung des Immunsystems mit Entstehung einer inflammatorischen Reaktion ausgelöst wird.² Dieser Zustand der Inflammation ist, ähnlich einer Sepsis, mit postoperativen Komplikationen verbunden. In erster Linie führt dies postoperativ zu einer Aktivierung des Komplementsystems, des Kallikrein und des Gerinnungssystems.

Des Weiteren werden auch immunmodulatorische Zellen angesprochen, welche bei Aktivierung proinflammatorische Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- α bilden, wodurch es zu einer Steigerung der inflammatorischen Reaktion kommt.^{3,4}

Mit verschiedenen Ansätzen wird heutzutage versucht, diesen nachteiligen Reaktionen zu begegnen. Da die Hauptursachen dieser inflammatorischen Reaktion im Operationstrauma sowie in der extrakorporalen Zirkulation gesehen werden, versucht man genau dort anzusetzen, um durch Verbesserungen dieser beiden Einflussgrößen die Inflammation zu minimieren. So wird neben der zunehmenden Entwicklung minimalinvasiver Operationstechniken vor allem auch eine Optimierung des kardiopulmonalen Bypasses angestrebt. Ansatzpunkte für eine physiologischere Überbrückung der Herzfunktion sind die Minimierung der extrakorporalen Flussstrecke, eine Limitierung der Hämodilution, Beschichtung der Fremdoberflächen mit oberflächenverändernden Zusätzen, Membranoxygenierung und Verwendung von Zentrifugal- anstelle der Rollerpumpen. Ähnliche Effekte in der Reduktion der inflammatorischen Reaktion können bei Verwendung

von Hämofiltration oder Leukozytenabscheidung zur Entfernung von Zelldetritus und niedermolekularen proinflammatorischen Substanzen beobachtet werden.^{5, 6}

Zusätzlich versucht man eine Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen durch pharmakologische Therapie. Hierbei kommen immunmodulatorische Medikamente zur Rekompensation eines beginnenden systemic inflammatory response syndrome (SIRS) zum Einsatz.^{7, 8}

1.2 Effekt der HLM auf das Immunsystem

1.2.1 Definition des SIRS

Die ACCP/SCCM Consensus Conference veröffentlichte im Jahr 1992 die ausgearbeiteten Definitionen für SIRS und Sepsis inklusive deren schwerer Verlaufsformen. Demzufolge unterscheidet man folgende Begriffe, die mit Ausnahme der unspezifischen SIRS-Kriterien durch eine internationale Konferenz zur Sepsis-Definition 2001 bestätigt wurden und auch heute noch im klinischen Alltag ihre Verwendung finden.^{8, 9}

- SIRS:

Wenn die Symptomatik einer Sepsis auftritt ohne dass eine Infektion stattgefunden hat, spricht man von einer systemischen Inflammation (systemic inflammatory response syndrome SIRS).^{10, 11}

Um ein SIRS zu diagnostizieren, sind mindestens zwei Symptome der folgenden vier notwendig (für mind. 24h):

- Hyperthermie $>38^{\circ}\text{C}$ oder Hypothermie $<36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz >90 / Minute oder >2 SD über dem altersentsprechenden Normalwert
- Atemfrequenz >20 / Minute oder arterieller CO_2 -Partialdruck ($\text{Pa}(\text{CO}_2)$) $<32\text{mmHg}$
- Leukozytose >12 oder $<4\text{GPT/L}$ oder $>10\%$ unreife Vorläuferzellen

1.2.2 Epidemiologie des SIRS

Die Inzidenz des SIRS ist sehr hoch, so wird geschätzt, dass ca. 30% aller stationären Patienten im Allgemeinen und mehr als 50% der Patienten auf Intensivstationen im Verlauf ihres Klinikaufenthaltes die Kriterien eines SIRS erfüllen. Bei chirurgischen Patienten beträgt dieser Anteil sogar 80%.¹² In einer 1995 veröffentlichten Studie von Rangel-Frausto und seinen Mitarbeitern wurde herausgefunden, dass von den 3708 Patienten auf Intensivstationen 68% diese Kriterien erfüllten, von denen 26% eine Sepsis, immerhin 18% eine schwere Sepsis und 4% einen septischen Schock entwickelten.^{13, 14} Je mehr SIRS-Kriterien gegeben waren, desto wahrscheinlicher waren die Patienten mit der Entstehung von Sepsis, ARDS, DIC und Nierenversagen konfrontiert.¹⁴ Man weiß heute, dass 30-40% der Patienten, die sich einer herzchirurgischen Operation unterziehen, ein SIRS entwickeln. Dies hat Auswirkungen auf die postoperative Genesung und Herzfunktion.^{15, 16} Die Kombination von systemischer und lokaler Inflammation ist hauptsächlich für die Entstehung von Vorhofflimmern bei 10 bis 40% dieser Patienten verantwortlich.¹⁷⁻²¹

1.2.3 Pathophysiologische und klinische Aspekte

Im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe wird durch das chirurgisch induzierte Trauma, durch Ischämie, sowie Reperfusion und durch zelluläre Aktivierung bei Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche des kardiopulmonalen Bypasses ein SIRS ausgelöst.²²

Dies führt zu einer systemischen Freisetzung von inflammatorischen Markern wie Interleukin-6 und TNF- α . Diese Substanzen führen im Weiteren zu kardiodepressiven Effekten, obgleich sich die meisten Patienten postoperativ vollkommen davon erholen. Für einige kann jedoch neben Hypotension auch Organdysfunktion die Folge sein. Außerdem ist es möglich, dass der Gasaustausch beeinträchtigt wird und ein interstitieller Lungenschaden entsteht. So können aus dem entstandenen SIRS auch myokardiale Ischämie, Arrhythmien und anhaltende Beatmungsprobleme resultieren.^{23, 24}

1.2.4 Kompensatorische antiinflammatorische Antwort (CARS)

Verschiedene Studien konnten belegen, dass die Gabe von Medikamenten, welche die Entzündungskaskade durch Blockierung von Schlüsselzytokinen wie beispielsweise TNF- α unterbrechen sollten, keinen positiven Effekt auf den Verlauf einer Sepsis, bzw. das im

Rahmen einer Sepsis ablaufende SIRS hat. Vielmehr führte diese Medikamentenapplikation z.T. zu erhöhter Letalität.^{25, 26} In jüngster Vergangenheit fand man eine Erklärung für das Scheitern dieser Therapieversuche. Denn im Zuge einer proinflammatorischen Reaktion bei Sepsis beginnt im Verlauf eine gegenregulierende systemische antiinflammatorische Antwort (siehe Abbildung 1).^{11, 27, 28} Obwohl Bone damals der Meinung war, dass bei einem betroffenen Patienten jeweils entweder isoliert ein SIRS oder ein CARS auftreten könnte²⁷, gelang es in späteren Arbeiten, ein simultanes Auftreten dieser beiden inversen Syndrome zu zeigen.²⁹

Die Funktion der kompensatorischen antiinflammatorischen Antwort auf ein SIRS bzw. eine Sepsis besteht darin, eine überschießende Entzündung zu verhindern und für eine Balance zwischen Inflammation und Antiinflammation sowie Homöostase, z.B. im Gerinnungssystem zu sorgen. Sollte es zu einem exzessiven CARS kommen, äußert sich dies klinisch durch eine Anergie, welche zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen führt.^{11, 27}

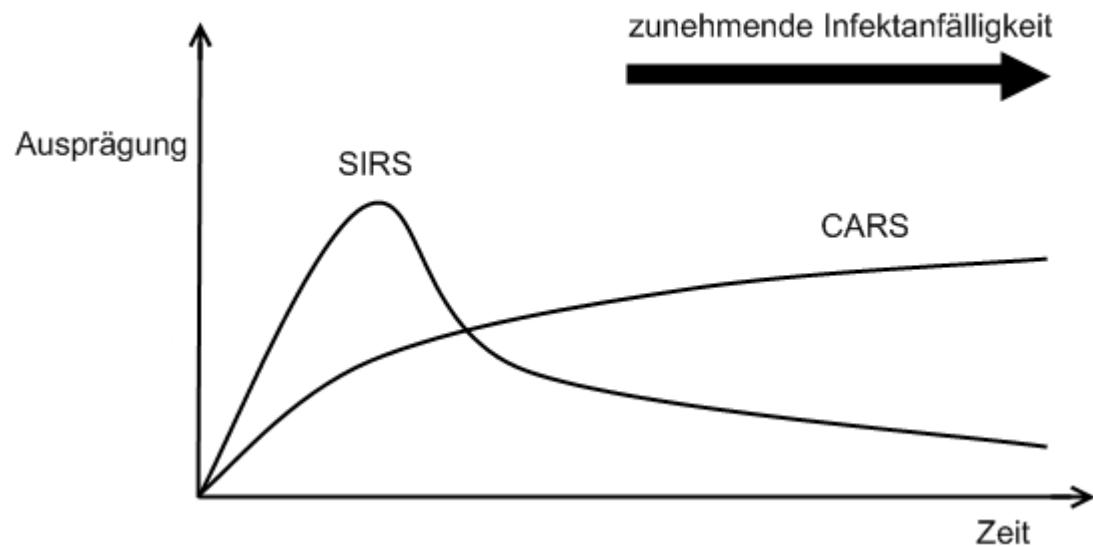


Abbildung 1: Zunächst Überwiegen der systemischen, proinflammatorischen Komponente (SIRS), welche im Verlauf von einer kompensatorischen, antiinflammatorischen Reaktion (CARS) dominiert wird. (Modifiziertes Schema in Anlehnung an van der PT. Immunotherapy of sepsis. Lancet Infect Dis 2001)

Nach der Freisetzung der proinflammatorischen Mediatoren IL-1 und TNF- α werden die antiinflammatorischen Zytokine wie IL-4, IL-10 u. IL-13 in die Zirkulation gebracht. Dieser Vorgang ist assoziiert mit einem Wechsel von der TH1- auf eine TH2-Aktivierung. Zudem

wird die Expression der Gene für IL-1 und TNF- α durch diese antiinflammatorischen Botenstoffe vermindert.⁸

1.3 Strategien zur Reduktion der inflammatorischen Antwort

1.3.1 Technische Innovationen

Funktionsprinzip der Herzlungenmaschine

Die extrakorporale Zirkulation, welche mittels Herzlungenmaschine (HLM) herbeigeführt werden kann, übernimmt die Pumpfunktion des Herzens sowie die pulmonale Gasaustauschfunktion mittels spezieller Pumpen. Hierbei kommen neben Zentrifugal- meist Rollerpumpen zum Einsatz, die entweder einen pulsatilen oder einen kontinuierlichen Blutfluss erzeugen. Die Oxygenierung des Blutes erfolgt über einen Oxygenator (=Gasaustauscher), wobei dem durchfließenden Blut über eine semipermeable Membran Kohlendioxid entzogen wird und gleichzeitig eine Anreicherung mit Sauerstoff erfolgt.

Das Blut wird dabei über drainierende Kanülen im rechten Vorhof, in den beiden Hohlvenen oder in der Vena femoralis in die HLM geleitet, in der zunächst ein Reservoir gespeist wird, welchem eine Pumpe nachgeschaltet ist. Angetrieben durch diese Pumpe durchströmt das Blut daraufhin den Oxygenator, in dem auch ein Wärmeaustauscher integriert ist. Dadurch wird die Körpertemperatur zu Beginn einer Operation gesenkt, damit eine Reduzierung der Stoffwechselvorgänge erzeugt und eine Verringerung des Sauerstoffbedarf sowie des Substratbedarfs erreicht wird. Zusätzlich erfolgt dadurch auch die Abkühlung des Herzens und die Entstehung von Kammerflimmern, welches durch die Applikation einer kaliumreichen Lösung in die Koronararterien in einen kardioplegischen Zustand versetzt wird. Über eine weitere Kanüle strömt das Blut zurück in die, vor der Kanüle, abgeklemmte Aorta ascendens (siehe Abbildung 2).^{8, 30, 31}

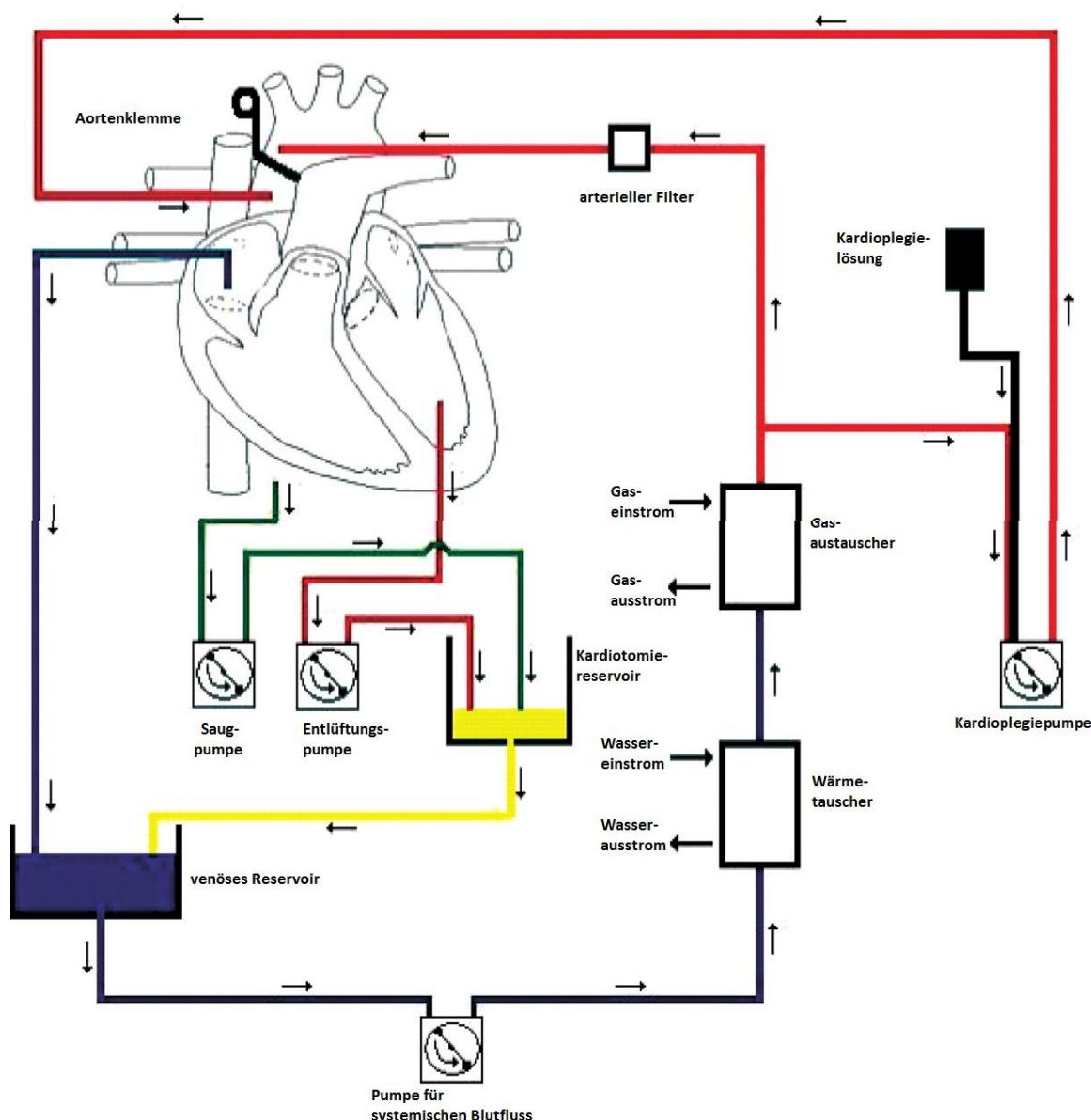


Abbildung 2: Funktionsprinzip kardiopulmonaler Bypass

Machin D, Allsager C. Principles of cardiopulmonary bypass. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2006; 6(5):176-181

Verbesserung der HLM

Da die HLM wesentlich zur Operabilität schwer erkrankter Patienten beigetragen hat, versucht man durch ständige innovative Verbesserungen der extrakorporalen Zirkulation eine Erhöhung der Biokompatibilität zu erreichen. Hierbei gelingt es bereits durch Minimierung des extrakorporalen Blutweges, durch die Verringerung der Hämodilution und mittels beschichteter Schlauchsysteme, sowie der Verwendung von Membranoxygenatoren und durch Zentrifugalpumpen anstelle von Rollerlampen, die inflammatorische Antwort und

postoperativen Komplikationen zu verringern.⁶

1.3.2 Medikamentöse Ansätze

Klinische Studien zeigten, dass Corticosteroide bei schweren Traumata, Verbrennungen und septischem Schock positive Effekte haben. Deshalb vermutete man eine Verringerung der inflammatorischen Antwort bei herzchirurgischen Patienten.³²⁻³⁴

Corticosteroide gehören der Klasse der Steroide an und üben ihre Wirkung via Glucocorticoid-Rezeptor aus. Die Veränderung ihrer chemischen Struktur führte zu einer breiten Palette von Analoga, die jeweils eine unterschiedliche Wirkung auf den antiinflammatorischen Effekt, die Beeinflussung der Blutglucose, Lipid- und Proteinmetabolismus sowie Elektrolytstörungen haben.

Die bekanntesten Glucocorticoide sind Hydrokortison, Methylprednisolon und Dexamethason. Ihre antiinflammatorische Wirkung basiert auf der Hemmung von NF-kappa-B, das im Zellkern die Transkription der proinflammatorischen Zytokine reguliert. Diese Zytokine führen zur Aktivierung immunmodulatorischer Zellen, die die inflammatorische Antwort initiieren und steigern (siehe Abbildung 3).

Herzchirurgische Eingriffe sind vergesellschaftet mit einem Anstieg von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α , wobei hierbei eine Reduktion von antiinflammatorischen Zytokinen wie IL-10 zu beobachten ist. IL-10 supprimiert die NF-kappa-B-Aktivierung und inhibiert somit die Freisetzung von IL-1 und TNF- α .^{35, 36}

Die Gabe von Glucocorticoiden während herzchirurgischer Eingriffe hemmt diesen Signalweg und blockiert T-Zelldifferenzierung und -aktivierung. Es kommt außerdem zur Suppression der Phospholipase A2 und dadurch zur Reduktion der Prostaglandin-, Leukotrien- und Thromboxansynthese (siehe Abbildung 3).³⁷

Ein unkritischer Gebrauch von Glukokortikoiden bei Patienten nach herzchirurgischen Operationen kann zu Störungen im Protein- und Lipidstoffwechsel sowie im Elektrolythaushalt führen und schwere Infektionen und peptische Ulcera hervorrufen.^{23, 38, 39}

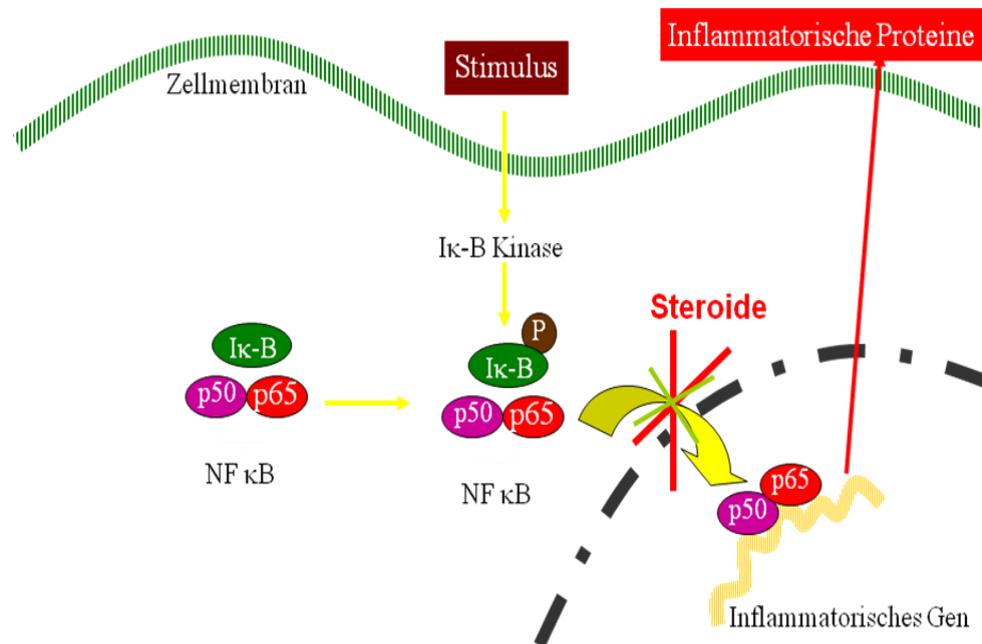


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Wirkung von Corticosteroiden am Zellkern

1.4 Stand der Forschung

Viele klinische Studien untersuchten die Wirkung von Corticosteroiden während und nach herzchirurgischen Operationen. Die meisten dieser Studien zielten auf laborchemische Endpunkte wie Serumkonzentrationen von proinflammatorischen Markern. Hier konnte jeweils gezeigt werden, dass die Gabe von Corticosteroiden zu einer Reduktion der inflammatorischen Antwort führt.^{35, 39-42}

Drei Metaanalysen fokussierten klinische Endpunkte wie Mortalität, Myokardinfarkt, neu aufgetretenes Vorhofflimmern, Liegedauer auf Intensivstation und Krankenhausverweildauer.⁴³⁻⁴⁵

Whitlocks Untersuchungen ergaben eine signifikante Reduktion von neu aufgetretenem Vorhofflimmern, postoperativer Nachblutung und eine kürzere Intensiv- und Krankenhausverweildauer. Ein Rückgang der Mortalität konnte hierbei lediglich als nicht signifikanter Trend beobachtet werden.⁴⁵

Ho et al. konnten einen dosisabhängigen Effekt auf klinische Endpunkte zeigen. So resultierte aus einer Corticosteroidtherapie in einer Dosierung bis zu 1000 mg Hydrokortison oder äquivalenten Corticosteroiden eine vergleichbar effektive Reduktion von Vorhofflimmern, Intensiv- und Krankenhausverweildauer als bei höheren Dosierungen. Hinsichtlich

postoperativer Infektionen konnten Ho et al. keine erhöhte Inzidenz feststellen. Dosierungen von mehr als 10000 mg Hydrokortison oder einem Äquivalenten führten zu einer prolongierten postoperativen Beatmungsdauer.⁴⁴

2011 zielten Dieleman et al. in einer Metaanalyse auf klinische Endpunkte wie Mortalität, Myokardinfarkt und pulmonale Komplikationen. Hier konnte kein positiver Effekt der Hydrokortisongabe auf die Mortalität, das Auftreten von Myokardinfarkten und pulmonale Komplikationen herausgefunden werden. Hinsichtlich postoperativer Infektionen, Beatmungsdauer, Krankenhausverweildauer, Nierenversagen, Katecholamintherapie und neurologischer Komplikationen ergab sich kein signifikanter Vor- oder Nachteil einer Corticosteroidtherapie. Lediglich beobachteten alle drei Metaanalysen eine signifikante Reduktion von neu aufgetretenem Vorhofflimmern in der Steroidgruppe.⁴³⁻⁴⁵

Im Jahr 2004 wurde durch die American Heart Association noch eine liberale, prophylaktische Verwendung von Corticosteroiden zur Reduktion des SIRS empfohlen, jedoch kann man in den Leitlinien von 2011 keine Empfehlung mehr finden.⁴⁶

2012 veröffentlichten Dielemann et al. die Ergebnisse einer Multicenter Studie, die randomisiert, doppelt verblindet und placebokontrolliert durchgeführt wurde. Hier wurde eine intraoperative Einzeldosis von Dexamethason gegeben. Es konnte eine Reduktion postoperativer Infektionen, postoperativer Beatmungsdauer und eine Verkürzung der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und der Verweildauer im jeweiligen Klinikum gezeigt werden. Außerdem war eine Verringerung des Risikos für Lungenversagen zu beobachten. Eine Beeinflussung der Mortalität sowie der Entstehung von akutem Nierenversagen, Apoplex und Myokardinfarkt im 30-Tage-Follow-up war jedoch im Vergleich zur Placebogruppe nicht zu beobachten.⁴⁷

2015 konnten Whitlock et al. ebenfalls in einer randomisierten, doppelt verblindeten und placebokontrollierten Studie keine signifikante Beeinflussung der Mortalität sowie bedeutender Morbidität (Myokardinfarkt, Apoplex, akutes Nierenversagen und Lungenversagen) im 30-Tage-Follow-up feststellen.⁴⁸

1.5 Problematik und Limitationen der Studien

Insgesamt können viele Studien der letzten Jahrzehnte nicht exakt miteinander verglichen werden, da es wichtige Einschränkungen in der Vergleichbarkeit gibt. Dies liegt am Einsatz unterschiedlicher Corticosteroide in verschiedenen Dosierungen und an den variierenden

Applikationsschemata. Außerdem zeigten sich in den verschiedenen Studien erhebliche Unterschiede bei der Wahl kardiochirurgischer Eingriffe, der HLM-Fabrikate und dem postoperativen Management.

Die oben genannten drei großen Metaanalysen konnten kein einheitliches, besseres klinisches Outcome der Patienten hinsichtlich Intensivliegedauer, Organdysfunktion und Mortalität bei Behandlung mit Corticosteroiden zeigen.⁴³⁻⁴⁵

Ein Grund dafür ist die Tatsache, dass in diesen Studien meist isolierte Bypassanlagen bei Niedrigrisiko-Patienten durchgeführt wurden. Bei diesen Patientenkollektiven ist bekannt, dass sich nur eine milde Form des SIRS ausbildet, weshalb keine signifikanten Unterschiede herausgefunden werden konnten.

Des Weiteren variiert die Nebennierenfunktion bei den Patienten, so dass beispielsweise kritisch kranke Patienten zu einer okkulten Nebenniereninsuffizienz neigen.⁴⁹

Mittlerweile sind verschiedene Polymorphismen des Glucocorticoidrezeptors bekannt, die mit einer Steroidresistenz vergesellschaftet sind. Somit gibt es unter den behandelten Patienten signifikante Unterschiede in der effizienten Dosis und Steroidsensitivität.⁵⁰

2 Fragestellung

Durch die in der Einleitung beschriebenen Ursachen und Mechanismen entsteht eine systemische Inflammation sowie eine im Verlauf auftretende, kompensatorische, antiinflammatorische Immunantwort.

Durch dieses SIRS und CARS kann es bei den operierten Patienten zu schwerwiegenden Komplikation im Verlauf, insbesondere postoperativ, kommen. Zytokine, hier soll insbesondere auf Interleukin-6 und -10 eingegangen werden, sind Mediatoren dieser Reaktionen.

Deshalb führten wir im Klinikum Großhadern zwischen März 2007 und März 2008 eine doppelt verblindete, placebokontrollierte, randomisierte klinische Studie durch und fokussierten unser Interesse auf klinische Endpunkte wie Liegedauer auf der Intensivstation sowie Beatmungsdauer und Applikationsdauer von Noradrenalin und postoperatives Vorhofflimmern. Zusätzlich bestimmten wir den IL-6/ IL-10-Quotienten.

In unserer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten und doppelt verblindeten klinischen Studie sollte untersucht werden, ob

1. Hydrokortisongabe perioperativ bei ausgewählten kardiochirurgischen Eingriffen unter HLM signifikant immunmodulatorisch wirksam ist (untersucht wurden in unserer Studie: Interleukin-6 und der IL-6/ IL-10-Quotient).
2. Hydrokortisongabe klinische Endpunkte wie Liegedauer auf der high dependency unit und Beatmungsdauer, sowie die maximale intraoperative Insulindosis, die Applikationsdauer von Noradrenalin und das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern signifikant beeinflusst.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten und Methoden

Das Studienprotokoll mit der Protokollnummer 149/00 wurde durch das Review Board der LMU München genehmigt. Zwischen März 2007 und März 2008 (Clinical Trial Number: NCT00490828) erfolgte die Patientenrekrutierung an der herzchirurgischen und anästhesiologischen Klinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München. Hierbei wurden letztlich 97 Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines schweren SIRS aufweisen, in die Studie eingeschlossen, wobei die Hochrisikokriterien bereits in Vorstudien definiert wurden. So fanden Kilger et al. 2003 heraus, dass eine kardiopulmonale Bypasszeit von mehr als 97 Minuten und eine kardiale Auswurfffraktion von weniger als 40% hinweisend für ein schweres SIRS waren. Außerdem, so zeigte diese Arbeitsgruppe, geht die Anlage von mindestens vier aorto-koronaren Bypässen in einer Operation sowie die Kombination Herzklappenersatz und Bypassanlage signifikant mit einer kardiopulmonalen Bypasszeit von mehr als 97 Minuten einher.⁵¹ Es erfolgte somit ein retrospektives Ausschließen von Patienten mit einer CPB-Zeit von weniger als 97 Minuten.

Einschlusskriterien:

- Patienten mit koronarer Herzerkrankung (vorgesehen für aorto-koronare Bypass-OP)
oder
- Patienten mit Herzklappenerkrankung (mit geplantem Herzklappenersatz)

Das Einverständnis zur Studienteilnahme wurde von allen an dieser Studie teilnehmenden Patienten mittels Unterschrift bestätigt und erteilt. Keiner der teilnehmenden Patienten wurde mehrfach operiert.

Das gleichzeitige Vorliegen einer KHK bei Patienten mit geplantem Herzklappenersatz wurde mittels Koronarangiographie ausgeschlossen.

Ausschlusskriterien:

- bestehende Schwangerschaft
- ein präoperativ gemessener IL-6-Spiegel von mehr als 10 pg/mL
- Leberinsuffizienz mit Bilirubin größer 3 mg/dL
- Niereninsuffizienz mit Kreatinin größer 2 mg/dL

- positive HIV-Serologie
- ein manifester, insulinabhängiger Diabetes mellitus
- Adipositas per magna mit einem Body-Mass-Index größer 30 kg/m²
- Einnahme von steroidalen und nicht-steroidalen Antiphlogistika innerhalb der letzten sieben Tage (mit Ausnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag)
- ein extrakardialer septischer Focus
- chronische oder akute Inflammation

Patientenrekrutierung:

Insgesamt wurden 535 potentiell einzuschließende Patienten erfasst, die anschließend hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt wurden. Letztlich waren 424 Patienten sofort ausgeschlossen worden, die verbliebenen 111 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden als Studienteilnehmer aufgenommen. Hiervon müssen vor Auswertung der Studie insgesamt 14 Patienten abgezogen werden, die entweder perioperativ verstorben waren, oder auf andere Intensivstationen verlegt wurden und somit für die weiteren Untersuchungen und Überwachung der Einhaltung der Studienvorgaben nicht mehr zur Verfügung standen. Somit verblieben letztlich 97 Patienten zur Auswertung (siehe Abb. 4).

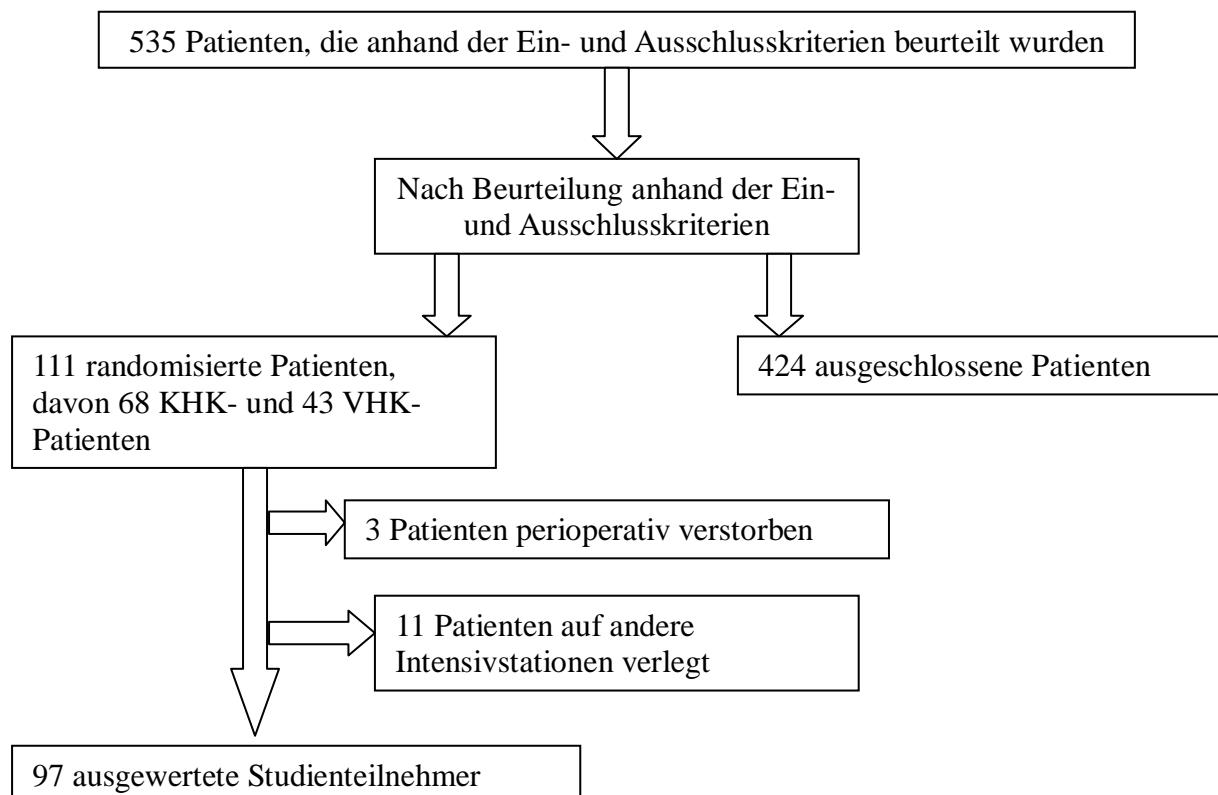


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Patientenrekrutierung

3.2 Immunologische Messungen und klinische Endpunkte

Vor Einleitung (Messzeitpunkt t1) der Allgemeinanästhesie wurden die Konzentrationen von IL-2, IL-6 und IL-10 und deren Quotient (Immunoassay, Biosource, Solingen, Deutschland), sowie Fibrinogen- und Leukozytenkonzentration bestimmt. Gleichermaßen vollzogen wir eine Stunde (Messzeitpunkt t2) sowie 24 Stunden (Messzeitpunkt t3) nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses und bei Verlegung auf die Normalstation (Messzeitpunkt t4). Zudem dokumentierten wir klinische Variablen wie Dauer der Vasopressortherapie und Therapie mit Inotropika sowie die maximale Dosierung von Norepinephrin und Epinephrin innerhalb der ersten 48 Stunden. Die Laktatkonzentration im arteriellen Blut wurde mittels Blutgasanalyse (Ciba Corning, Medfield, MA) bestimmt. Weiterhin hielten wir die Dauer der mechanischen Beatmung, den Spitzenwert der Laktatkonzentration innerhalb der ersten 24 Stunden, die Intensivliegedauer sowie die Inzidenz des postoperativen Vorhofflimmerns fest. Erfasst wurden Pneumonien, katheterassoziierte Infektionen und Bakteriämien bei Auftreten vom Studieneinschluss bis zur Entlassung aus dem Klinikum.

3.3 Randomisierung

Die teilnehmenden Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt (A und B). Die Randomisierung erfolgte als Blockrandomisierung in Blöcken zu je vier Patienten. Die Studie wurde prospektiv, randomisiert und doppelt verblindet durchgeführt. Gruppe B erhielt als Studienmedikament Hydrokortison in Stressdosierung (Pharmacia & Upjohn, Erlangen, Deutschland), Gruppe A ein Placebo. Es war jedoch weder den teilnehmenden Patienten noch den Untersuchern die Gruppenzugehörigkeit bekannt. Begonnen wurde mit einer initialen Dosierung als intravenöse Bolusgabe von 100 mg Hydrokortison innerhalb von zehn Minuten. Diese erste Dosis wurde bereits vor Einleitung der Narkose appliziert. Fortgesetzt wurde diese Medikamentengabe mittels einer kontinuierlichen Infusion von 10 mg/h über die nächsten 24 Stunden, also über den gesamten ersten postoperativen Tag (POD 1). Am POD 2 erfolgte dann eine Reduktion der Dosis auf 5 mg/h und weiter am POD 3 auf drei Gaben von 20 mg intravenös bzw. 3x10 mg am POD 4. Die als Kontrollgruppe fungierende Studiengruppe erhielt physiologische Kochsalzlösung. Die Medikamentenapplikation wurde zum Zeitpunkt der Verlegung von der Intensivstation beendet.⁵²

3.4 Patientenmanagement

Eine Stunde vor Einleitung der Allgemeinanästhesie erhielten die Patienten 0,1 mg/kg Midazolam als orale Prämedikation. Die fest angeordneten Medikamente der Patienten wurden mit Ausnahme von oralen Antidiabetika und Monaminooxidase-Hemmern auch am Tag der Operation weitergegeben. Betablocker wurden perioperativ nicht pausiert.

Das anästhesiologische Monitoring im Rahmen der Operation umfasste die Ableitung eines Elektrokardiogramms (EKG) inklusive einer ST-Streckenanalyse der Ableitungen V2 und V5 sowie Pulsoxymetrie.⁵²

Die Induktion der Narkose erfolgte zunächst mit Midazolam (0,15-0,25mg/kg) gefolgt von Sufentanil (1-3 µg/kg) und Pancuronium (0,1 mg/kg/h) intravenös (i.v.). Die Aufrechterhaltung der Narkose war gewährleistet durch die Gabe von 1-2 µg/kg/h Sufentanil i.v. sowie einer Inhalationsanästhesie mit Isofluran mit 0,3 bis 1,0 Vol%. Nach orotrachealer Intubation platzierte der zuständige Anästhesist einen zweilumigen Zentralvenenkatheter (ZVK) (Arrow, Reading, PA) und eine Schleuse für einen Pulmonalkatheter (8,5 Fr.) (Arrow, Reading, PA). Beide Katheter wurden routinemäßig in die rechte Vena jugularis gelegt. Im Falle einer schwierigen Entwöhnung vom kardiopulmonalen Bypass wurde ein Pulmonalarterienkatheter (Omheda, Murray Hill, NJ) über die liegende Schleuse eingeführt. Zusätzlich wurde regelhaft die transösophageale Echokardiographie (TEE) eingesetzt. Die angestrebte Normoventilation bei 100% Sauerstoff wurde mittels intermittierender Blutgasanalysen und kontinuierlicher endexpiratorischer CO₂-Messung kontrolliert. Bei Abfall des systemischen arteriellen Mitteldrucks unter 70 mmHg trotz Normovolämie (Zentralvenendruck ZVD 8-12 mmHg bei positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) =0, pulmonalarterieller Verschlussdruck 12-15 mmHg bei PEEP=0 oder entsprechend der TEE-Analyse) wurde Noradrenalin als primärer Vasokonstriktor eingesetzt. Zur inotropen Unterstützung war Adrenalin Mittel der ersten Wahl.⁵²

Sämtliche operativen Eingriffe wurden unter milder Hypothermie (30-32 °C) durchgeführt, wobei kalte kardioplegische Lösung (Bretschneider Custidol, Köhler Chemie, Alsbach-Hähnlein, Deutschland) zum Einsatz kam.

Die HLM wurde mittels einer Rollerpumpe (Stöckert, München, Deutschland) und Membranoxygenator (Medtronic, Minneapolis, MN) betrieben. Als Priming-Lösung verwendete man für die Pumpe 1500 ml Ringerlactat, welcher 100 mmol/L Natriumbikarbonat und 5000 IE Heparin (Ratiopharm, Ulm, Deutschland) zugesetzt wurden. Entsprechend der halben Dosis des Hammersmith-Protokolls wurde während der Operation

Trasylol (Bayer, Leverkusen, Deutschland) verabreicht. Nach systemischer Antikoagulation mit Heparin (400IE/kg) bei einer activated clotting time (ACT) von >400 (basierend auf einem Kaolintest) wurde der kardiopulmonale Bypass mit einer Flussrate von 2,4 L/min/m² etabliert. Als Grenzwert für eine Transfusion wurde eine Hämoglobinkonzentration von 8 g/dL nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses festgelegt.⁵²

Die Entscheidungen des klinischen Managements wie mechanische Beatmung und Extubation, Flüssigkeitsmanagement, Katecholamintherapie und Verlegung von der Intensivstation wurde durch folgendes Protokoll gesteuert:

Bei Aufnahme auf unsere Intensivstation wurden alle Patienten mittels Beatmung mit intermittierend positivem Druck versorgt, um eine Normokapnie und Normoxie zu erzielen. Eine Sedierungspause und Umschaltung auf druckunterstützte Beatmung erfolgte bei Erreichen einer Normothermie (>35,5°C), stabiler Hämodynamik, Urinausscheidung größer 0,5 mL/kgKG und Fördermenge <100 mL/h über die Thoraxdrainage.

Als Extubationskriterien fungierten bei Spontanatmung fehlende Muskelrelaxierung, adäquate Beatmungsparameter (Tidalvolumen >6mL/kgKG, Atemfrequenz <35/min, PEEP <5mmHg, Horovitz-Quotient <200) sowie adäquate Orientierung und Kooperation des Patienten.

Um eine Normovolämie aufrecht zu erhalten, setzten wir Kristalloide und Kolloide zur Infusion ein. Normovolämie wurde angenommen bei Zentralvenendruck von 8-12 mmHg bei einem PEEP von 0 oder bei einem pulmonalarteriellen Verschlussdruck von 12-15 mmHg bei einem PEEP von 0 oder mittels TEE-Analyse bestätigt.

Kreislaufunterstützung durch Katecholamine wurde folgendermaßen eingesetzt: Norepinephrin wurde so titriert, dass ein arterieller Mitteldruck von 70 mmHg oder ein systemischer Gefäßwiderstand von 800 dyn x sek x cm⁻⁵ resultierte. Epinephrin sollte das Erreichen eines Herzindex >2,5 L/min x m² ermöglichen. In Fällen ohne Verwendung eines Pulmonalkatheters steuerten wir die inotrope Therapie mittels TEE.

Norepinephrin und Epinephrin wurden in Schritten von 0,02 µg/kg x min ausgeschlichen.

Das Patientenmanagement und auch die Applikation von Hydrocortison stimmen weitgehend überein mit der in Minerva Anesthesiologica veröffentlichten Studie von Kilger et al. 2011, bei der ähnliche Zusammenhänge, jedoch hier ohne Verwendung einer HLM untersucht wurden.⁵²

Aus dieser Studie ging eine weitere Dissertation hervor, die Frau Theresia Englmeier zum

Thema Endocannabinoide 2016 einreichte.

3.5 Statistische Analysen

Das Ziel dieser Studie war es, den Effekt von Hydrokortison auf die Immunantwort der Patienten zu untersuchen. Dafür wurden die Patienten durch Randomisierung zwei Gruppen zugewiesen: einer Placebogruppe A und einer Verumgruppe B.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Immunantwort der Patienten. Als Surrogatparameter wurde hier Interleukin 6 gewählt, da dieses das in vergleichbaren Studien am häufigsten verwendete Zytokin ist und die Arbeitsgruppe mit diesem Marker große Erfahrung besitzt.

Zusätzlich werden die folgenden, sekundären Endpunkte hinsichtlich potenziellem Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen untersucht:

- Beatmungsdauer auf Intensivstation
- Maximale intraoperative Insulindosis in Units/Stunde
- Behandlungsdauer auf der HDU
- Dauer der Noradrenalintherapie
- IL-6/IL-10-Quotient zu 4 definierten Messzeitpunkten
- Postoperatives Vorhofflimmern

Um signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen zu können (bei einer Power von 0,8 mit $\alpha = 0,05$ und einer mittleren Effektstärke), sind gemäß Fallzahlschätzung 45 Patienten pro Gruppe erforderlich (einseitiger t-Test für unabhängige Stichproben).

Da die primäre Zielgröße, die maximal gemessene Interleukin-6-Konzentration, in früheren Studien nicht normalverteilt war^{51, 53}, beabsichtigten wir die Verwendung von nichtparametrischen Tests. Wegen der geringeren Power von nichtparametrischen Tests wurde die geschätzte Stichprobengröße um ca. 10 % erhöht ($n \sim 9$).

Zunächst wurde untersucht, ob es trotz Randomisierung deutliche Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich demographischer Merkmale und präoperativer Charakteristika gibt.

Dafür wurden bei kontinuierlichen Variablen Mittelwert und Standardabweichung angegeben und zweiseitige t-Tests durchgeführt.

Im Fall von kategorialen Variablen wurden die absoluten und prozentualen Häufigkeiten der

Kategorien in den beiden Gruppen angegeben und der zweiseitige p-Wert von Fishers exaktem Test.

Als nächstes wurden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den Zielvariablen mit Hilfe von einseitigen Tests untersucht.

Bei kontinuierlichen Variablen wurden Unterschiede zwischen der Hydrokortison- und der Placebogruppe mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test verglichen. Mit 4-Felder-Tafeln und Fischer Exakt-Test wurden die diskreten (kategorialen) Variablen gegenübergestellt.

Als graphische Darstellung der Verteilungen und zum Vergleich der Gruppen wurden Boxplot-Diagramme (Box- und Whisker-Plots) erstellt. In ihnen werden insbesondere Symmetrien bzw. Asymmetrien in der Verteilung hervorgehoben. In der Standardform für Box-Plots repräsentiert der Querstrich in der Mitte der Box den Median. Die Box wird begrenzt durch die 25%- und 75%-Quartile. Die Länge der Whiskers wird durch Minimum und Maximum bestimmt. Im Fall von Ausreißern beträgt die Länge der Whiskers 1,5 mal Interquartilsabstand. Der Interquartilsabstand ist die Differenz zwischen 75%- und 25% Quartil. Ausreißer werden gesondert abgebildet.

Zur statistischen Auswertung und Berechnung wurde die Software SPSS 15.01 statistical package (SPSS inc., Chicago, IL, USA) herangezogen. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten und präoperative Charakteristika

Neben homogener Aufteilung männlicher und weiblicher Patienten auf die beiden Studiengruppen fällt auch eine sehr ausgeglichene Altersverteilung auf (siehe Tabelle 1). Die Verumgruppe weist im Median einen Body Mass Index von 26,90 kg/m² auf, wohingegen dieser in der Placebogruppe mit 26,87 kg/m² etwas niedriger ausfällt. Eine präoperative Evaluation kardialer Vorerkrankungen ergab, dass bei Herzklappenstenosen die Aortenklappe deutlich häufiger betroffen ist als die Mitralklappe. Bei den Herzklappeninsuffizienzen findet man häufiger die Mitralklappe betroffen. Ein weiterer, interessanter Zusammenhang besteht hinsichtlich arterieller Hypertoniker, die in der Placebogruppe prozentual häufiger anzutreffen sind (71,74 zu 70,59%), dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Hierzu passt die häufigere Einnahme von ACE-Inhibitoren in der Placebogruppe, welche ebenfalls lediglich einen Trend darstellt. Da Betablocker häufig kardioselektiv sind und somit eher zur Rhythmuskontrolle eingesetzt werden, spiegelt sich die Verteilung der Hypertoniker nicht in der Verteilung der Patienten mit Einnahme von Betablockern wider. In der Verumgruppe finden sich deutlich mehr Studienteilnehmer mit präoperativem Vorhofflimmern. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen wurden nicht gefunden.

Parameter	Placebogruppe (Gruppe A)	Verumgruppe (Gruppe B)	p-Wert
Geschlecht m/w	37/9	41 /10	1,00
Alter (Mittelwert, MW/ Standardabweichung, SD)	70,22 (8,42)	68,71 (9,61)	0,42
Größe (MW/ SD)	172,44 (9,85)	172,54 (10,24)	0,96
Gewicht (MW/ SD)	81,02 (16,71)	83,26 (16,79)	0,51
KHK (n/ Prozent)	43/ 93,48	31/ 60,78	0,49

Aortenstenose (n/ Prozent)	13/ 28,26	16/ 31,37	0,24
Aorteninsuffizienz (n/ Prozent)	12/ 26,09	15/ 29,41	0,24
Mitralistenstenose (n/ Prozent)	0/ 0	1/ 1,96	0,48
Mitralenisinsuffizienz (n/ Prozent)	15/ 32,61	37/ 72,55	0,18
Art. Hypertonie (n/ Prozent)	33/ 71,74	36/ 70,59	0,29
Diabetes mellitus Typ II (n/ Prozent)	16/ 34,78	12/ 23,53	0,43
Niereninsuffizienz (n/ Prozent)	8/ 17,39	4/ 7,84	0,24
Leberinsuffizienz (n/ Prozent)	1/ 2,17	0/ 0	0,53
Inflammation (n/ Prozent)	7/ 15,22	4/ 7,84	0,33
Vorhofflimmern (n/ Prozent)	1/ 2,17	6/ 11,76	0,12
COPD (n/ Prozent)	3/ 6,52	4/ 7,84	0,45
Betablocker (n/ Prozent)	44/ 95,65	41/ 80,39	0,53
ACE-Inhibitoren (n/ Prozent)	40/ 86,96	32/ 62,75	0,36
Statine (n/ Prozent)	29/ 63,04	27/ 52,94	0,58
Psychopharmaka (n/ Prozent)	3/ 6,52	3/ 5,88	0,62
Auswurffraktion (MW/ SD)	60,13 (14,88)	58,58 (15,43)	0,62
FEV-1 (MW/ SD)	2,57 (0,75)	2,68 (1,06)	0,56
Arterieller pO2 (MW/ SD)	68,80 (7,38)	70,78 (9,30)	0,09

Tabelle 1: Vergleich demographischer Daten Placebo (A)- versus Verumgruppe (B) und p-Wert

4.2 Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: Maximaler Interleukin-6-Wert

Es werden jeweils die Mittelwerte und Medianwerte der Studienendpunkte in den beiden Gruppen angegeben, die p-Werte beziehen sich auf den nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test.

Die Verumgruppe zeigt bei der vergleichenden Messung des maximalen, perioperativen Interleukinspiegels einen signifikant niedrigen Mittelwert, der hier 150,32 pg/ml aufwies und in der Gruppe A mit 1723,57 pg/ml (p-Wert: 0,02). Dies erscheint zunächst nicht zur Grafik der Abbildung 5 zu passen, erklärt sich jedoch durch einen extremen Ausreißer des Maximalwertes der Gruppe A (37626 pg/ml).

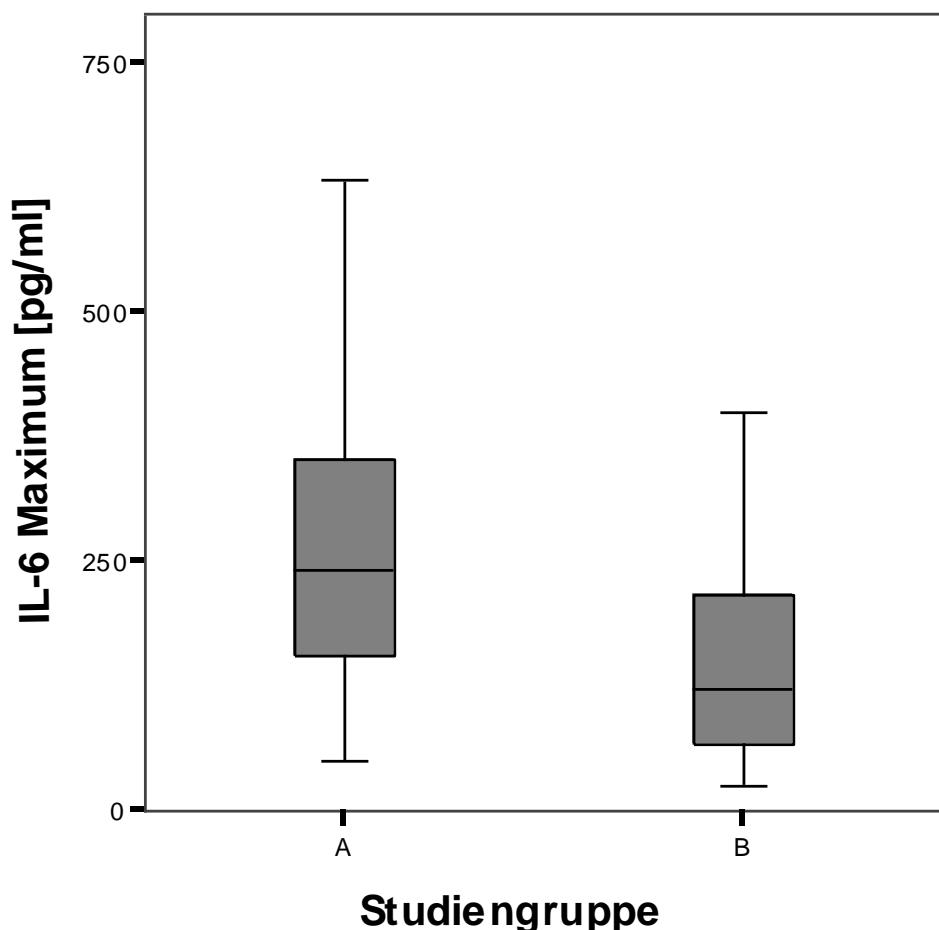


Abbildung 5: Vergleich der maximalen Interleukinwerte Placebo- (A) versus Verumgruppe (B)

4.3 Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: Beatmungsdauer

Hinsichtlich der Beatmungsdauer ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe. Die Mittelwerte der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant, die Verumgruppe zeigt hier im Mittel eine Beatmungsdauer von 16,9h zu 26,6h in der Kontrollgruppe (p-Wert: 0,1). Der Median der Beatmungsdauer zeigt eine um drei Stunden kürzere Beatmungsdauer in der Verumgruppe B (18h zu 15h), wie Abbildung 6 zu entnehmen ist.

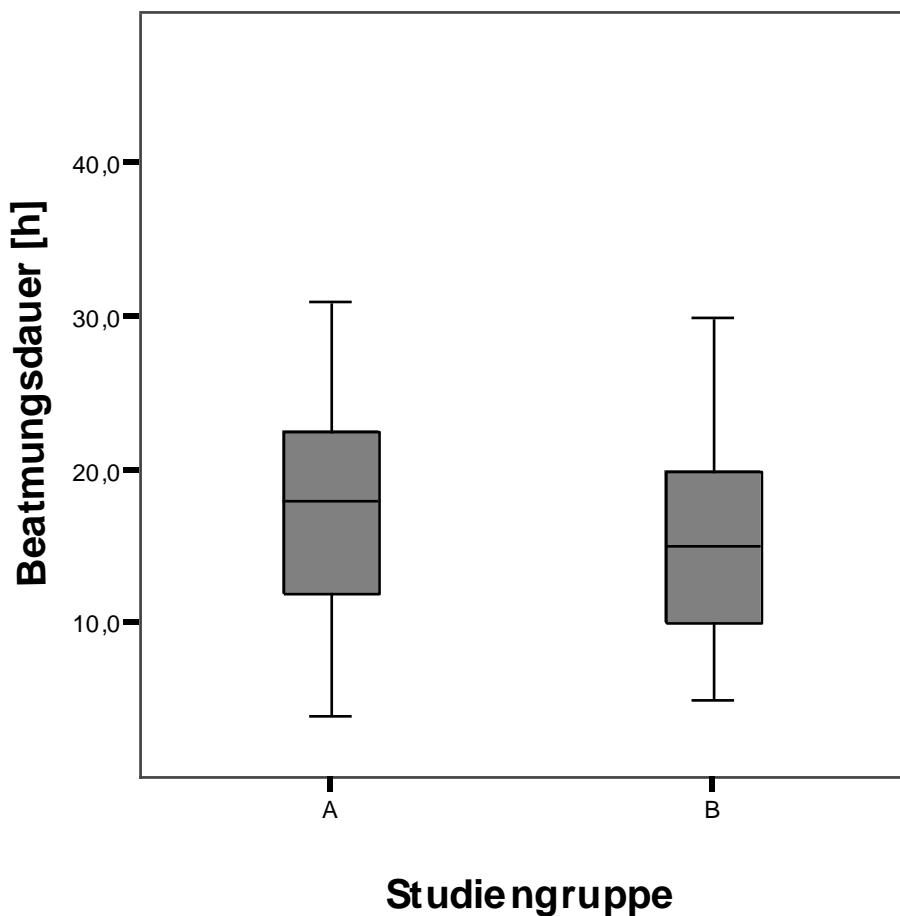


Abbildung 6: Vergleich Beatmungsdauer Placebo- (A) versus Verumgruppe (B)

4.4 Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: Maximale intraoperative Insulindosis

Die intraoperativ applizierte Insulindosis zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe (p -Wert <0,05). Im Mittel weist die Verumgruppe eine maximale intraoperative Insulindosis von 9,86 U/h auf, die Placebogruppe hingegen einen deutlich geringeren Wert von 5,26 U/h (siehe Abbildung 7). Auch die Mediane der beiden Gruppen weisen einen deutlichen Unterschied auf (9 U/h in der Verum- gegen 1 U/h in der Placebogruppe).

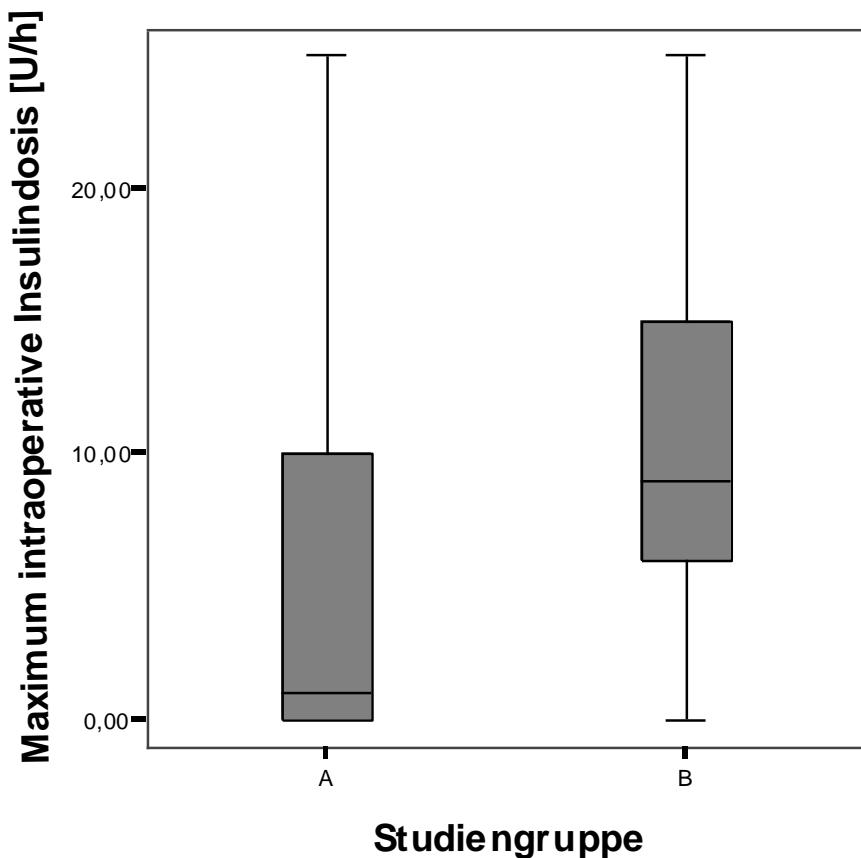


Abbildung 7: Vergleich maximale intraoperative Insulindosis Placebo- (A) versus Verumgruppe (B)

4.5 Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: Behandlungsdauer auf der High dependency unit

Da im Klinikum Großhadern im Anschluss an die Intensivstation eine Intermediate Care-Station zunächst noch ein erweitertes Basismonitoring erlaubt, bevor eine Verlegung auf die Normalstation erfolgt, wird hier die Liegedauer auf Intensivstation und Intermediate Care-Station zusammengefasst zur Liegedauer auf der High dependency unit. Es zeigt sich eine signifikant kürzere Liegedauer in der Verumgruppe (p-Wert: 0,01). Im Mittel weist die Verumgruppe eine Liegedauer von 73,11h gegen 111,5h in der Placebogruppe auf (siehe Abbildung 8).

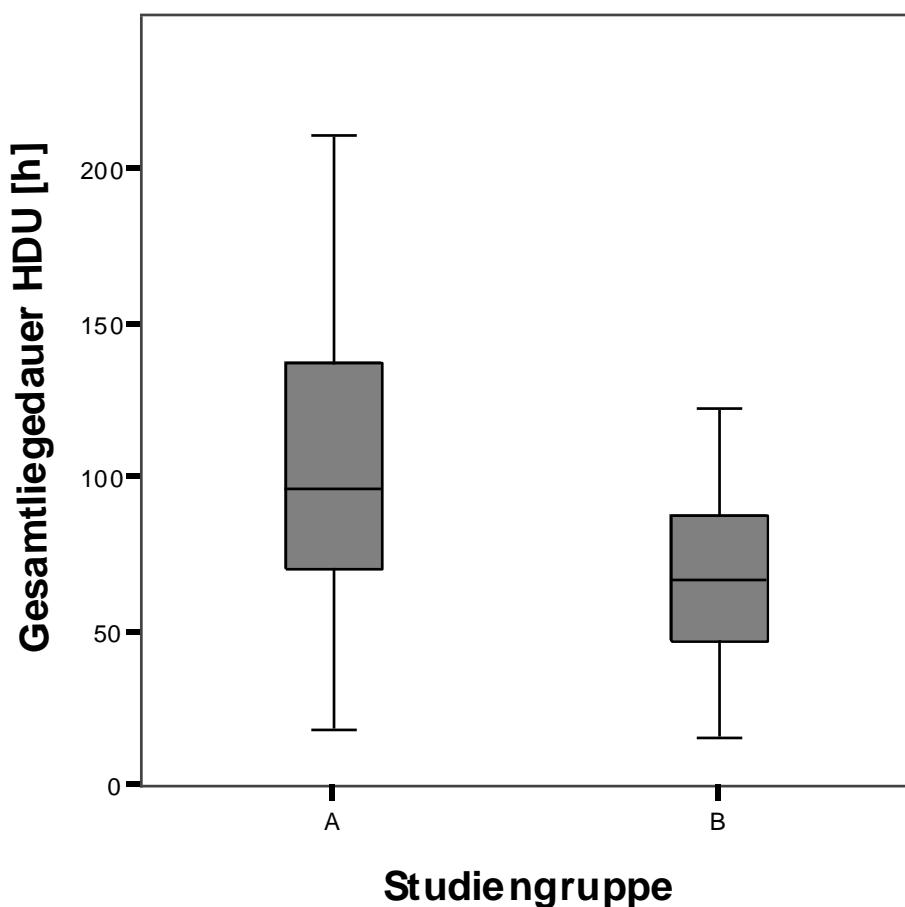


Abbildung 8: Vergleich Gesamtlieggedauer High dependency unit Placebo- (A) versus Verumgruppe (B)

4.6 Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: Noradrenalin-Applikationsdauer

Hinsichtlich der kreislaufunterstützenden Maßnahmen untersuchten wir die Dauer der Applikation des Katecholamins Noradrenalin. Hier konnte kein signifikanter Unterschied in der Applikationsdauer gefunden werden (p -Wert: 0,7). Es zeigt sich immerhin ein um 9h niedrigerer Mittelwert in der Verumgruppe (28,6h gegen 19,6h). Die Mediane liegen sehr dicht zusammen (Placebogruppe 13h gegen Verumgruppe 12h), wie in Abbildung 9 zu sehen ist.

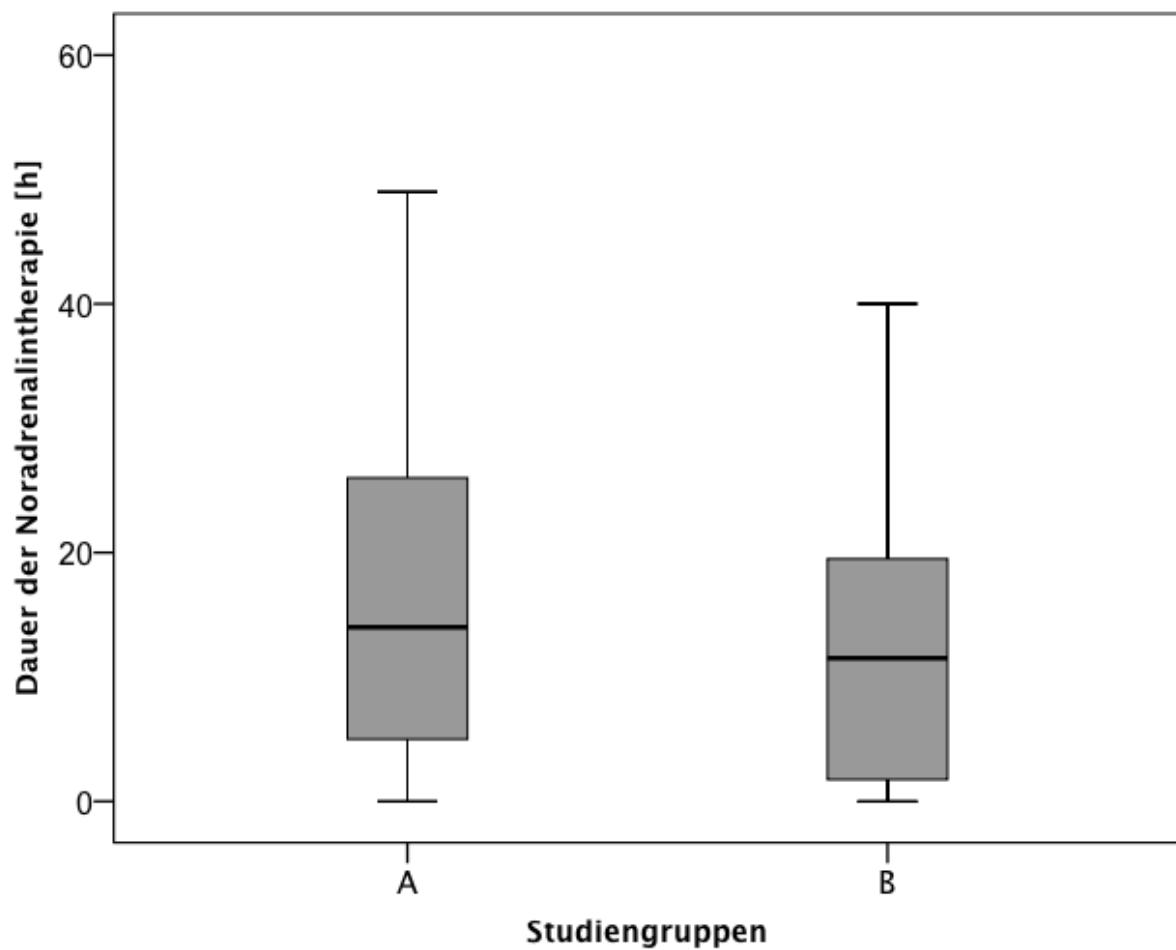


Abbildung 9: Vergleich der Dauer der Noradrenalintherapie Placebo- (A) versus Verumgruppe (B)

4.7 Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: IL-6/IL-10-Quotient

Zum Zeitpunkt t1 zeigt der IL-6/IL-10-Quotient keinen signifikanten Unterschied (p-Wert: 0,18), wohingegen zum Messzeitpunkt t2 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden kann (p-Wert < 0,005), der Mittelwert in Gruppe A beträgt 33,1 zu 4,9 in Gruppe B. Ähnliches kann man beim Vergleich des IL-6/IL-10-Quotienten zum Messzeitpunkt t3 beobachten (p-Wert: 0,02), hier ergibt sich in der Placebogruppe ein Mittelwert von 19,2 zu 11,2 in der Verumgruppe. Am Messzeitpunkt t4 unterscheidet sich der Quotient nicht signifikant (p-Wert: 0,64). Die Legende rechts neben der Grafik identifiziert die Messzeitpunkte t1 bis t4, die man so in der Grafik für beide Gruppen unterscheiden kann (siehe Abbildung 10).

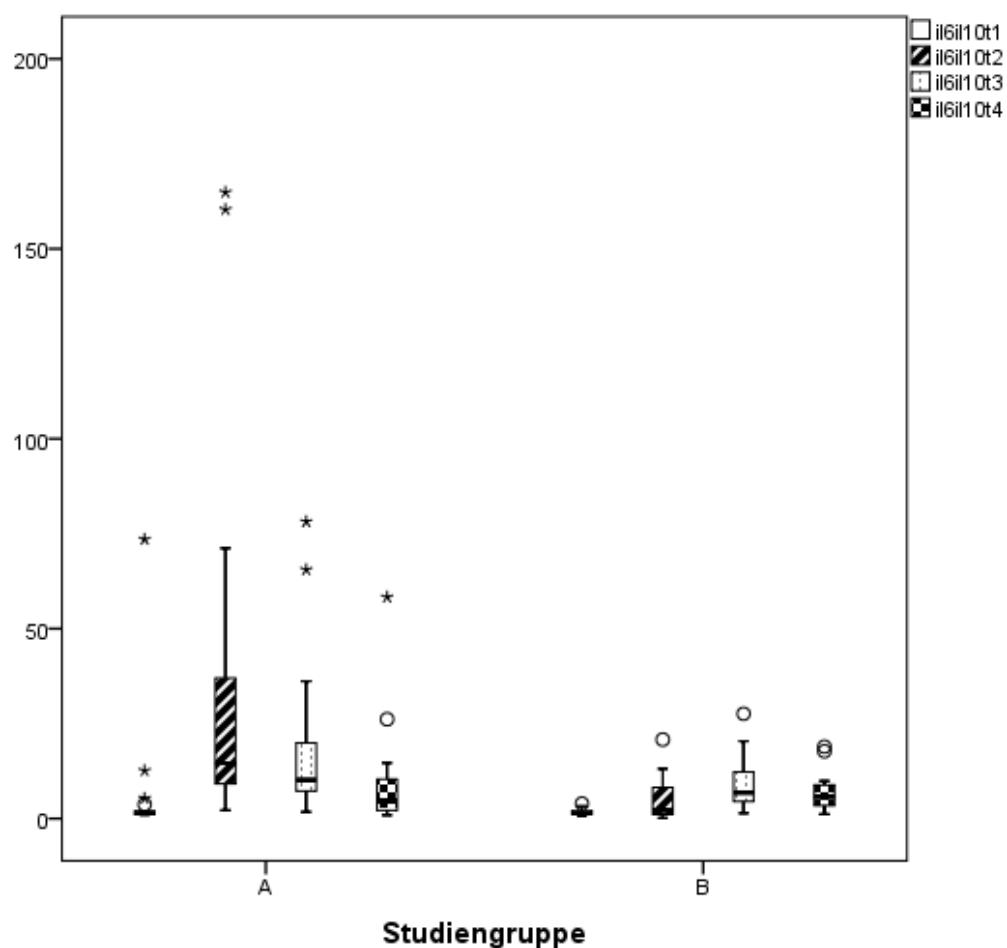


Abbildung 10: Vergleich des Interleukin-6/Interleukin-10-Quotienten Placebo- (A) gegen Verumgruppe (B) zu vier definierten Messzeitpunkten t1 bis t4.

4.8 Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: Postoperatives Vorhofflimmern

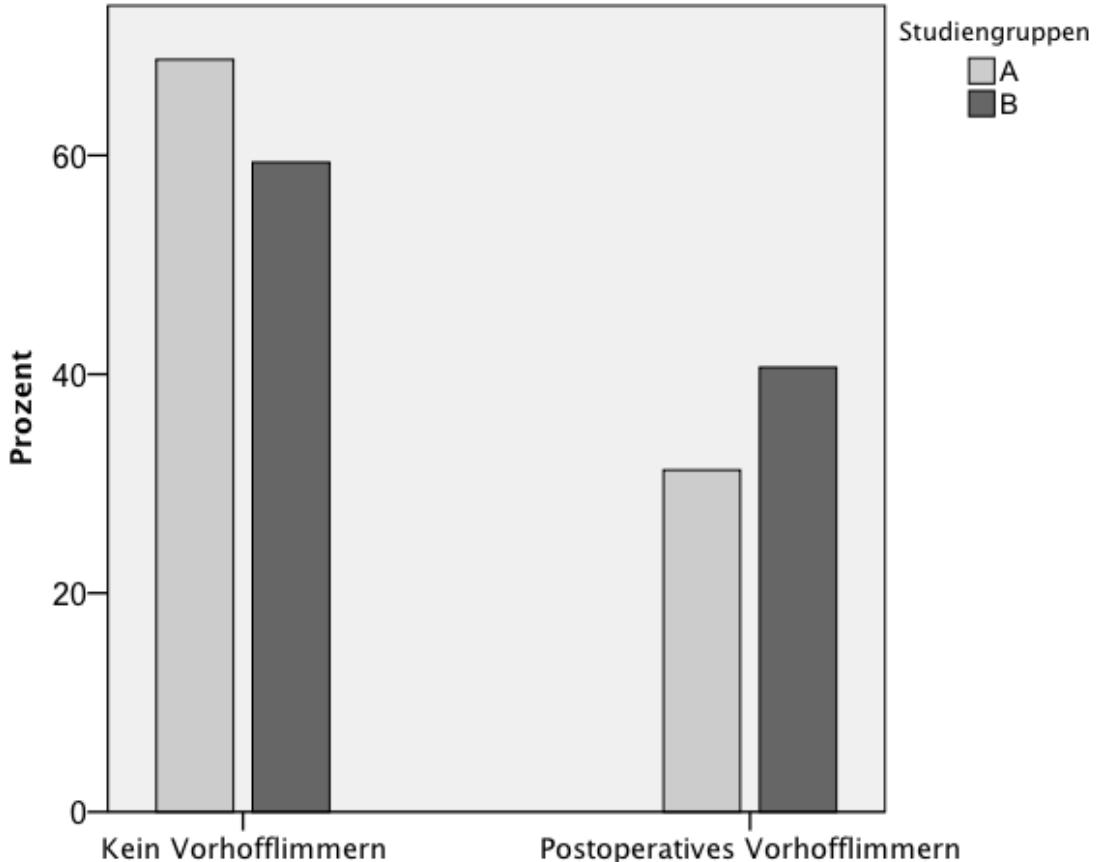


Abbildung 11: Vergleich Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern Placebo- (A) versus Verumgruppe (B)

In der Studiengruppe B (Verumgruppe) tritt postoperatives Vorhofflimmern bei 42,9% der Verumpatienten auf. Das Fehlen von Vorhofflimmern ist somit bei 57,1% zu sehen. Im Vergleich hierzu steht die Placebogruppe A, in der bei 32,6% der Placebopatienten Vorhofflimmern zu finden ist, wohingegen bei 67,4% postoperativ diese Komplikation nicht zu beobachten ist (siehe Abbildung 11). Somit ist bei bereits in der Tabelle 1 beschriebenem, zumindest tendenziellem Unterschied der Verteilung der Patienten mit Vorhofflimmern auf die beiden Gruppen hier eine nicht signifikante Verteilung der Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern gegeben (p-Wert: 0,18).

4.9 Der Effekt von Hydrokortison auf Studienendpunkte: weitere Ergebnisse tabellarisch

Parameter	Placebogruppe (Gruppe A)	Verumgruppe (Gruppe B)	p-Wert
IL-2 t1 (MW/ SD); [pg/ml]	23,12 (16,10)	22,74 (17,51)	0,73
IL-2 t2 (MW/ SD); [pg/ml]	21,23 (16,79)	20,16 (14,62)	0,78
IL-2 t3 (MW/ SD); [pg/ml]	19,07 (13,60)	21,10 (17,36)	0,69
IL-2 t4 (MW/ SD); [pg/ml]	17,87 (14,09)	23,59 (14,18)	0,18
IL-6 t1 (MW/ SD); [pg/ml]	42,54 (121,98)	10,62 (3,99)	0,32
IL-6 t2 (MW/ SD); [pg/ml]	1723,57 (7181,76)	150,32 (98,54)	0,02
IL-6 t3 (MW/ SD); [pg/ml]	1354,89 (3471,15)	200,92 (167,13)	0,17
IL-6 t4 (MW/ SD); [pg/ml]	146,61 (233,41)	68,67 (53,02)	0,95
CRP max. (MW/ SD); [mg/dl]	18,39 (5,71)	13,32 (4,71)	0,01
Fibrinogen min. (MW/ SD); [mg/dl]	442,55 (163,37)	517,89 (336,34)	0,60
Leukozytenkonz. t1 (MW/ SD); [G/L]	7,56 (1,66)	7,51 (1,82)	0,73
Leukozytenkonz. t2 (MW/ SD); [G/L]	10,10 (3,20)	11,46 (3,23)	0,06
Leukozytenkonz. t3 (MW/ SD); [G/L]	12,89 (4,11)	14,13 (4,23)	0,16
Leukozytenkonz. t4 (MW/ SD); [G/L]	9,88 (3,10)	11,41 (4,25)	0,08
Laktatkonz. max. (MW/ SD); [mg/dl]	3,72 (2,47)	4,12 (2,26)	0,11
Dauer der Milrinontherapie (MW/ SD); [h]	20,64 (37,21)	12,95 (20,10)	0,66
Dauer der Adrenalintherapie (MW/ SD); [h]	22,51 (49,39)	14,30 (20,87)	0,68
Dosismaximum Noradrenalin intraop. (MW/ SD); [mg/h]	0,84 (1,73)	0,97 (2,49)	0,57
Dosismaximum Adrenalin intraop. (MW/ SD); [mg/h]	0,52 (1,84)	0,55 (1,58)	0,98
Pneumonie (n/ Prozent)	4/ 8,70	2/ 3,92	0,68
Katheterassoziierte Infekte (n/Prozent)	2/ 4,35	0/ 0	0,49
Intraoperative Komplikationen	7/ 15,22	6/ 11,76	0,83

(n/ Prozent)			
Bakteriämie perioperativ (n/ Prozent)	1/ 2,17	1/ 1,96	0,74

Tabelle 2: Übersicht über die weiteren Studienergebnisse Placebo (A)- versus Verumgruppe (B)

Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, ergeben sich hinsichtlich der Interleukin-2-Werte zu den o.g. vier Messzeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Interessanterweise ist IL-2 postoperativ (t2) in der Verumgruppe etwas niedriger, jedoch zu den Messzeitpunkten t3 und t4 wieder etwas höher.

Die Interleukin-6-Konzentration steigt in beiden Gruppen zunächst an und findet ihr Maximum zum Messzeitpunkt t2, anschließend kann man ein Absinken dieses Wertes sehen. Zum Zeitpunkt t2 unterscheiden sich die IL-6-Konzentrationen im Gruppenvergleich signifikant (p-Wert 0,02).

Signifikant niedriger dagegen ist der Mittelwert der maximal gemessenen CRP-Werte perioperativ in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe (p-Wert 0,01).

Die Leukozytenkonzentration zeigt im Gruppenvergleich zu den vier definierten Messzeitpunkten keinen signifikanten Unterschied. Es zeigt sich in beiden Gruppen ein Leukozytenanstieg bis t3, anschließend kann ein Absinken der Leukozytenkonzentration beobachtet werden.

Die Dauer der kreislaufunterstützenden Medikamentengabe (ergänzend Milrinon und Adrenalin zum bereits unter 4.6. auch graphisch dargestellten Noradrenalin) ist zwar tendenziell in der Verumgruppe etwas kürzer, jedoch ergeben sich hier jeweils, wie bereits bei der Dauer der Noradrenalintherapie, keine signifikant kürzeren Applikationszeiten. Das Dosismaximum in mg/h ist sowohl bei Adrenalin als auch beim Milrinon in der Verumgruppe höher als in der Kontrollgruppe.

In der Kontrollgruppe waren insgesamt etwas häufiger Pneumonien und katheterassoziierte Infektionen aufgetreten als in der Verumgruppe. Bakteriämien waren hingegen gleichmäßig verteilt.

Die Anzahl intraoperativer Komplikationen unterschied sich nicht signifikant im Gruppenvergleich.

5 Diskussion

5.1 Überblick

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind trotz sinkender Mortalitätsraten noch immer eine der führenden Todesursachen weltweit.¹ Diesem Umstand kann heute mit modernster konservativer und operativer Medizin begegnet werden. So kann unter Umgehung des Herzens mit Hilfe von Herz-Lungen-Maschinen unter Kardioplegie am offenen Herzen operiert werden, um beispielsweise aortokoronare Bypässe anzulegen oder Herzklappen zu implantieren oder zu rekonstruieren.⁵⁴

Große Probleme bereitet nach wie vor das SIRS, welches durch das chirurgische Trauma, die künstlichen Oberflächen der HLM und durch Ischämie-Reperfusionschäden verursacht wird.^{2, 24} Hierbei wird in erster Linie eine Aktivierung des Komplement- und Gerinnungssystem beobachtet. Außerdem erfolgt eine Initiierung des Kallikreinsystems und Aktivierung von immunologisch wirkenden Zellen. Diese Zellen setzen proinflammatorische Zytokine frei (IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α). Es zeigt sich eine Korrelation zwischen erhöhten IL-6-Werten im Serum und vermehrtem Auftreten von Kapillarpermeabilität, respiratorischer Dysfunktion, Hypotension und Organversagen.^{3, 4}

Klinische Studien konnten in der Vergangenheit positive Effekte von Corticosteroiden bei schwerem Trauma, Verbrennungen und septischem Schock nachweisen. Man folgerte daraus, dass Glucocorticoide auch das SIRS bei Patienten nach HLM vermindern könnte.^{33, 34}

5.2 Betrachtung verschiedener Aspekte

5.2.1 Betrachtung klinischer Endpunkte

Wie in unserer Studie ermittelt, kann in der Verumgruppe eine verkürzte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Überwachungsstation (im Gesamten als HDU definiert) gezeigt werden. Viele Studien beleuchten lediglich nichtklinische Endpunkte wie Serumkonzentrationen von Zytokinen zur Untersuchung des SIRS.⁵⁵⁻⁵⁷ Zwei Studien konnten eine Empfehlung zur Verwendung von Corticosteroiden herausgeben, eine weitere stellt die unkritische Verwendung in Frage.⁴³⁻⁴⁵

In der Studie von Whitlock et al. konnte eine signifikante Reduktion von postoperativem VHF

beschrieben werden. Außerdem resultierten in der Verumgruppe eine verkürzte Liegedauer auf Intensivstation sowie ein verkürzter Klinikaufenthalt. Ein vermehrtes Auftreten von Wundinfektionen und gastrointestinalen Blutungen durch Glucocorticoide konnte nicht bestätigt werden.⁴⁵

Dieleman et al. konnten in einer Metaanalyse keine wesentlichen Unterschiede bezüglich postoperativer Infektionen, Beatmungsdauer und Dauer des Klinikaufenthaltes finden. Jedoch schienen gastrointestinale Komplikationen durch die Behandlung mit Corticosteroiden zuzunehmen. Hier konnte ein signifikant geringeres Auftreten von postoperativem VHF, welches mit einer längeren Krankenhausverweildauer assoziiert ist, beobachtet werden.⁴³

Die Arbeitsgruppe um Zeyad Al Shawabkeh et al. konnte in einer prospektiven, doppelt-verblindeten und randomisierten Studie eine signifikant niedrigere Zahl von Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern nach Gabe von Methylprednisolon vor HLM und Hydrokortisongaben postoperativ im Vergleich zur Placebogruppe nachweisen.⁵⁸

Hinsichtlich einer ausreichenden Vergleichbarkeit der Publikationen wäre eine Einigung auf einen gemeinsamen Messparameter, z.B. Dauer des stationären Aufenthaltes, sicherlich zu empfehlen.

5.2.2 Temperaturunterschiede im CPB

Das optimale Temperaturmanagement während des cardiopulmonalen Bypasses ist bis heute noch ungeklärt. Einige Studien, welche eine Hypothermie (<34°C) mit Normothermie (>34°C) während des Betriebs der HLM verglichen, wurden in einem systematischen Review von Ho et al. beleuchtet.⁵⁹ In unserer Studie wurde eine milde Hypothermie während der Durchführung der jeweiligen Operation veranschlagt. Hypothermie, so zeigt es der Review von Ho et al., ist vergesellschaftet mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, gefrorenem Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten. Das Risiko eines apoplektischen Insultes, eines postoperativen Vorhofflimmerns und Infektionen war im Vergleich der beiden Gruppen ohne Hinweis auf einen signifikanten Unterschied. Bekanntermaßen beeinflusst die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und Thrombozytenkonzentraten das Immunsystem. Da sich in einem transfusionsfertigen Thrombozytenkonzentrat große Mengen an immunmodulatorisch wirksamen Zytokinen befinden, wäre bei Hypothermie eine Beeinflussung der gemessenen Ergebnisse denkbar, da hier statistisch häufiger eine Transfusion durchgeführt wird⁶⁰. Um

eine möglichst exakte Messung der beteiligten pro- und antiinflammatorischen Zytokine zu erhalten und um eine Vergleichbarkeit mit ähnlichen Studien herzustellen, müsste bereits eine Trennung der durchgeführten Studien nach Temperatureinstellung der HLM erfolgen. Auch können nach Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erhöhte Spiegel von IL-6 gemessen werden⁶¹. Dies sollte bei der Beurteilung der Messergebnisse als mögliche Fehlerquelle berücksichtigt werden.

5.2.3 Multidose versus Singledose Studien

In einigen Studien wurde untersucht, inwiefern die Applikation einer Einzeldosis eines Glucocorticoids SIRS und klinische Endpunkte beeinflusst. Beispielsweise verabreichten Sobieski et al. in einer prospektiven, randomisierten, doppelt verblindeten und placebokontrollierten klinischen Studie den Verumpatienten unmittelbar nach Narkoseeinleitung einen Bolus von 100mg Dexamethason. Hier konnten postoperativ keine signifikanten Unterschiede in der Verweildauer auf Intensivstation, der Krankenhausverweildauer und der Dauer der mechanischen Ventilation gefunden werden.⁶² Außerdem zeigte sich hier kein wesentlicher Rückgang des postoperativen Vorhofflimmerns. Hierbei könnte die Gabe von nur einer einzelnen Dosis Dexamethason zu Grunde liegen, da in Multidose-Studien, zu der auch unsere Studie zählt, z.T. eine statistisch signifikante Verkürzung klinischer Endpunkte wie Beatmungsdauer, Liegedauer auf Intensivstation, Krankenhausverweildauer zu beobachten ist.⁶³ Eine weitere Rolle in der Studie von Sobieski et al. spielt die relativ geringe Probandenzahl (n=13 Verumgruppe; n=15 Placebogruppe). In der Studie von Abbas Ghiasi konnte herausgefunden werden, dass die kontinuierliche Gabe von low-dose Methylprednisolon im Vergleich zur single-dose Gabe von Methylprednisolon keinen signifikanten Unterschied in der Reduktion des SIRS liefert und auch, dass Outcomeparameter wie die Dauer des Aufenthaltes auf der Intenivstation nicht signifikant unterschiedlich waren.⁶⁴

5.2.4 Dosierung von Hydrokortison

In verschiedenen klinischen Studien variierte die Dosierung zwischen 214mg und 72000mg Hydrokortison oder Hydrokortisonäquivalenten. Ho et al. versuchten in einer Metaanalyse

herauszufinden, ob es in der perioperativen Applikation von Glucocorticoiden einen dosisabhängigen Effekt auf postoperatives VHF, Mortalität, Hyperglykämie, Beatmungsdauer sowie Liegedauer auf Intensivstation und Krankenhausverweildauer gibt.⁴⁴ Hierbei fand er heraus, dass eine Lowdose-Gabe bis 1000mg zu einer statistisch vergleichbaren Reduktion von VHF, Liegedauer auf Intensivstation und Krankenhausverweildauer führt als höhere Dosierungen. Andererseits wird durch die Gabe von Glucocorticoiden eine Hyperglykämie sowie Insulinresistenz erzeugt, die die Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken Patienten erhöhen.⁶⁵ Interessanterweise scheint die Beatmungsdauer durch niedrige und mittlere Dosierung von Hydrokortison positiv beeinflusst zu werden. Bei mehr als 10000mg treten prolongierte Beatmungszeiten auf.⁶⁶

In unserer Studie wurde eine Gesamtdosis von 580 mg appliziert. Hier konnte eine verkürzte Beatmungszeit, sowie eine verminderte Liegedauer auf der HDU bestätigt werden. In weiteren Studien sollte auf Dosierungen jenseits der 10000 mg verzichtet werden um negative Folgen zu verhindern.

5.2.5 Rolle der Zytokine bei postoperativem VHF

Im Vergleich zu den genannten Studien konnte in unserer Studie keine Signifikanz bzw. Tendenz in der Reduktion der Fälle postoperativen Vorhofflimmerns herausgefunden werden. Der Grund, weshalb in unserer Studie postoperatives Vorhofflimmern sogar in der Tendenz häufiger in der Verum- als in der Placebogruppe zu finden war, mag an der präoperativ zumindest erkennbaren Tendenz der Verteilung von sechs Fällen von Vorhofflimmern in der Verumgruppe zu einem Patienten mit Vorhofflimmern in der Placebogruppe begründet sein. Somit ist hier eine, wenn auch nicht signifikante, Beeinflussung dieses zu untersuchenden, klinischen Endpunktes bereits präoperativ gegeben. Des Weiteren wurde in einer von Ha AC et al. 2016 erschienenen Publikation beschrieben, dass eine perioperative Betablockade die Grundlage für die Prävention des postoperativen Vorhofflimmerns nach herzchirurgischen Eingriffen darstellt.⁶⁷ Da in unserer Studie perioperativ Betablocker nicht pausiert wurden, überrascht es umso mehr, dass wir keine signifikante Reduktion des postoperativen Vorhofflimmerns beobachten konnten.

Ganz im Gegenteil hierzu konnte bei den unter 5.2.1 genannten Studien von Dieleman und Whitlock eine signifikante Reduktion des postoperativen Vorhofflimmerns gezeigt werden.

Eine Vorreiterrolle bei den proinflammatorischen Zytokinen spielt IL-6. Dieses steigt während der perioperativen Phase an und gleicht sich im Verlauf wieder einer Baseline an. Gibt man nun perioperativ, wie in unserer Studie geschehen, Hydrokortison, so kann man diesen Anstieg deutlich mindern. Man könnte jetzt zur Schlussfolgerung kommen, dass IL-6 gehäuft mit postoperativem VHF assoziiert ist. Wu et al. fanden heraus, dass nach herzchirurgischen Operationen mit HLM bei postoperativ aufgetretenem VHF und bei normalem Sinusrhythmus ähnliche Spiegel von IL-6 zu messen sind. Man fand jedoch heraus, dass die IL-8-Werte nach zwei Stunden sowie am ersten und zweiten postoperativen Tag bei Patienten mit neu aufgetretenem postoperativem VHF signifikant höher waren als bei Patienten mit durchgehend normalem Rhythmus. Ebenso war IL-10 bei Fällen mit postoperativem VHF deutlich erhöht.^{68, 69} In unserer Studie hätte man diese Zusammenhänge durch die Messung eines erweiterten Zytokinspektrums erkennen können. Ob und wie IL-8 und IL-10 postoperatives VHF direkt verursachen, bleibt Gegenstand zukünftiger Studien.

5.2.6 IL-6/IL-10- Quotient

Es wurde empfohlen, den IL-6/IL-10 Quotient zur Abschätzung des Schweregrades des SIRS bei herzchirurgischen Eingriffen zu verwenden.⁷⁰ In unserer Studie konnte in der Placebogruppe eine signifikant höhere, maximale IL-6-Konzentration gezeigt werden. Zu den vier im Methodenteil beschriebenen, perioperativen Messzeitpunkten kam es in der Verumgruppe lediglich zu geringen Schwankungen der IL-6-Werte, wohingegen in der Placebogruppe größere Ausschläge zu finden sind. Dieser Umstand kann im IL-6/IL-10-Quotienten dargestellt werden. Hydrokortison verringert den Unterschied zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen im perioperativen Verlauf. Bis jetzt sind prädiktive Risikofaktoren für eine schwere Immundysbalance sowie die Entwicklung eines SIRS durch präoperative Parameter wie Linksherzfunktion und die erwartete extrakorporale Kreislaufdauer limitiert. Der IL-6/IL-10-Quotient könnte zukünftig als nützlicher Parameter zur perioperativen Überwachung und Therapie eines SIRS dienen.^{71, 72}

5.2.7 Interindividuelle Unterschiede

Henzen et al. konnten zeigen, dass es im herzchirurgischen Setting große Unterschiede

hinsichtlich Nebennierenfunktion sowie der individuellen Reaktion auf eine Standarddosis Hydrokortison gibt. So war ein inadäquates Ansprechen auf ACTH mit perioperativen Komplikationen und schlechtem Outcome verbunden. Zudem scheint ein Polymorphismus des Glucocorticoidrezeptorgens die Reaktion auf Glucocorticoidtherapie empfindlich zu beeinflussen. Im Extremfall kann hieraus eine Resistenz gegen Glucocorticoide resultieren. Dies könnte erklären, weshalb gewisse Patienten von einer Glucocorticoidtherapie profitieren und andere nicht.⁴⁹

6 Zusammenfassung

Auf Grund der weltweit ungebrochenen Notwendigkeit, kardiochirurgische Eingriffe wie Klappenrekonstruktionen oder kardiale Bypassoperationen durchzuführen, hat es sich diese Studie zur Aufgabe gemacht, die physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge hierbei genauer zu beleuchten. In unserer doppelt verblindeten Studie wird Hydrokortison gegen ein Placebo verglichen hinsichtlich der Beeinflussung der Modulation immunologischer Mediatoren und wichtiger klinischer Endpunkte.

Die vorliegende Studie schloss 97 Hochrisikopatienten ein, die sich kardiochirurgischen Eingriffen unterzogen. Bestimmt wurden in unserer Studie präoperativ unter anderem Interleukin-6 und Interleukin-10, dies wurde zu definierten perioperativen Zeitpunkten wiederholt. Außerdem untersuchten wir den Effekt von Hydrokortison auf klinische Endpunkte wie maximale intraoperative Insulindosis, postoperatives Vorhofflimmern, Beatmungsdauer und Liegedauer auf HDU, sowie Dauer der Noradrenalintherapie.

Hydrokortison besitzt folglich einen modulierenden Effekt auf pro- und antiinflammatorische Zytokine und verkürzt die Liegedauer auf der HDU signifikant, im Mittel 111,5h in der Placebo- gegen 73,11h in der Verumgruppe (p-Wert: 0,01) Weitere signifikante Unterschiede ergaben sich im maximalen Insulinverbrauch (Mittelwert: 5,26U/h in Gruppe A zu 9,86 U/h in Gruppe B; p-Wert<0,05), sowie im maximalen, perioperativen Interleukin-6-Wert (Mittelwert: 1723,57pg/ml in Gruppe A zu 150,32pg/ml in Gruppe B, p-Wert: 0,02). Außerdem hat die Glucocorticoidanwendung tendenziell auch Einfluss auf Parameter wie Beatmungsdauer (Gruppe A: 26,6h; Gruppe B: 16,9h im Mittel; p-Wert: 0,1) und Dauer der Noradrenalintherapie (im Mittel 28,6h in Gruppe A zu 19,6h in Gruppe B; p-Wert: 0,7), hier jedoch nicht signifikant.

Wünschenswert wäre ein laborchemischer Marker zur Erkennung, welche Patienten von einer Hydrokortisongabe profitieren könnten. Hier bedarf es weiterer Studien mit größeren Fallzahlen, um beispielsweise den IL-6/IL-10- Quotienten auf dessen Eignung zu testen.

7 Anhang

7.1 Abbildungen

Abbildung 1: Schema SIRS und CARS im zeitlichen Verlauf

Abbildung 2: Funktionsprinzip kardiopulmonaler Bypass

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Corticosteroidwirkung am Zellkern

Abbildung 4: Flussdiagramm zur Patientenrekrutierung

Abbildung 5: Vergleich der maximalen Interleukin-6- Konzentration

Abbildung 6: Vergleich Beatmungsdauer

Abbildung 7: Vergleich maximale intraoperative Insulindosis

Abbildung 8: Vergleich Gesamtliegedauer HDU

Abbildung 9: Vergleich Dauer der Noradrenalintherapie

Abbildung 10: Vergleich IL-6/IL-10-Quotient

Abbildung 11: Vergleich postoperatives Vorhofflimmern

7.2 Tabellen

Tabelle 1: Vergleich demographischer Daten und präoperativer Charakteristika Placebo- versus Verumgruppe

Tabelle 2: Darstellung der weiteren Studienergebnisse im Überblick Placebo- versus Verumgruppe

8 Literaturverzeichnis

Reference List

1. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353(9147):89-92.
2. Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(1):277-284.
3. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A et al. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia* 2006; 61(10):938-942.
4. Damas P, Ledoux D, Nys M et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 215(4):356-362.
5. Asimakopoulos G. The inflammatory response to CPB: the role of leukocyte filtration. *Perfusion* 2002; 17 Suppl:7-10.
6. Edmunds LH, Jr. Advances in the heart-lung machine after John and Mary Gibbon. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(6):S2220-S2223.
7. Rubens FD, Mesana T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. *Perfusion* 2004; 19 Suppl 1:S5-12.
8. Strohmeyer J-C. Gestörte Homöostase von Inflammation und Antiinflammation bei Risikopatienten nach Herzchirurgie: Standardisiertes Immunmonitoring zur Prädiktion infektiöser Komplikationen. 2006.
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31(4):1250-1256.
10. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20(6):864-874.
11. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24(7):1125-1128.
12. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 1:S64-S74.
13. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273(2):117-123.
14. Robertson CM, Coopersmith CM. The systemic inflammatory response syndrome.

- Microbes Infect 2006; 8(5):1382-1389.
15. Hamano K, Kawamura T, Gohra H et al. Stress caused by minimally invasive cardiac surgery versus conventional cardiac surgery: incidence of systemic inflammatory response syndrome. *World J Surg* 2001; 25(2):117-121.
 16. Bruins P, te VH, Yazdanbakhsh AP et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96(10):3542-3548.
 17. Sablotzki A, Friedrich I, Muhling J et al. The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion* 2002; 17(2):103-109.
 18. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997; 337(25):1785-1791.
 19. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100(3):338-342.
 20. Parikka H, Toivonen L, Pellinen T, Verkkala K, Jarvinen A, Nieminen MS. The influence of intravenous magnesium sulphate on the occurrence of atrial fibrillation after coronary artery by-pass operation. *Eur Heart J* 1993; 14(2):251-258.
 21. Heyn J, Beiras-Fernandez A, Luchting B, Briegel J, Weis F. Inflammatory reactions and hydrocortisone in the setting of cardiac surgery: an overview. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2011; 9(1):56-61.
 22. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F et al. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24(2):260-269.
 23. Chaney MA. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass : a review of clinical investigations. *Chest* 2002; 121(3):921-931.
 24. Asimakopoulos G, Smith PL, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(3):1107-1115.
 25. Arndt P, Abraham E. Immunological therapy of sepsis: experimental therapies. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1:S104-S115.
 26. van der PT. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect Dis* 2001; 1(3):165-174.
 27. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112(1):235-243.
 28. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Natu* 2002.

29. Cavaillon JM, dib-Conquy M, Cloez-Tayarani I, Fitting C. Immunodepression in sepsis and SIRS assessed by ex vivo cytokine production is not a generalized phenomenon: a review. *J Endotoxin Res* 2001; 7(2):85-93.
30. Siewert. Chirurgie. Chirurgie. 2006 p. 362-364.
31. B.Reichart, Berchthold. Herz und thorakale Gefäße. Chirurgie. 2006 p. 752-788.
32. Moses ML, Camishion RC, Tokunaga K, Pierucci L, Jr., Davies AL, Nealon TF, Jr. Effect of corticosteroid on the acidosis of prolonged cardiopulmonary bypass. *J Surg Res* 1966; 6(8):354-360.
33. Motsay GJ, Alho A, Jaeger T, Dietzman RH, Lillehei RC. Effects of corticosteroids on the circulation in shock: experimental and clinical results. *Fed Proc* 1970; 29(6):1861-1873.
34. Sambhi MP, WEIL MH, UDHOJI VN. ACUTE PHARMACODYNAMIC EFFECTS OF GLUCOCORTICOIDS; CARDIAC OUTPUT AND RELATED HEMODYNAMIC CHANGES IN NORMAL SUBJECTS AND PATIENTS IN SHOCK. *Circulation* 1965; 31:523-530.
35. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D et al. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996; 119(1):76-80.
36. Celik JB, Gormus N, Okesli S, Gormus ZI, Solak H. Methylprednisolone prevents inflammatory reaction occurring during cardiopulmonary bypass: effects on TNF-alpha, IL-6, IL-8, IL-10. *Perfusion* 2004; 19(3):185-191.
37. Beck IM, Vanden BW, Vermeulen L, Yamamoto KR, Haegeman G, De BK. Crosstalk in inflammation: the interplay of glucocorticoid receptor-based mechanisms and kinases and phosphatases. *Endocr Rev* 2009; 30(7):830-882.
38. Liakopoulos OJ, Schmitto JD, Kazmaier S et al. Cardiopulmonary and systemic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(1):110-118.
39. Tassani P, Richter JA, Barankay A et al. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13(2):165-172.
40. Kawamura T, Inada K, Nara N, Wakusawa R, Endo S. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999; 27(3):545-548.
41. Mayumi H, Zhang QW, Nakashima A et al. Synergistic immunosuppression caused by high-dose methylprednisolone and cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(1):129-137.
42. Anic D, Gasparovic H, Ivancan V, Batinic D. Effects of corticosteroids on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Croat Med J* 2004;

- 45(2):158-161.
43. Dieleman JM, van PJ, van DD et al. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD005566.
 44. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation* 2009; 119(14):1853-1866.
 45. Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ et al. Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29(21):2592-2600.
 46. Kristeller JL, Jankowski A, Reinaker T. Role of corticosteroids during cardiopulmonary bypass. *Hosp Pharm* 2014; 49(3):232-236.
 47. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308(17):1761-1767.
 48. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386(10000):1243-1253.
 49. Henzen C, Kobza R, Schwaller-Protzmann B, Stulz P, Briner VA. Adrenal function during coronary artery bypass grafting. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(6):663-668.
 50. Hauer D, Weis F, Papassotiropoulos A et al. Relationship of a common polymorphism of the glucocorticoid receptor gene to traumatic memories and posttraumatic stress disorder in patients after intensive care therapy. *Crit Care Med* 2011; 39(4):643-650.
 51. Kilger E, Weis F, Briegel J et al. Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003; 31(4):1068-1074.
 52. Kilger E, Heyn J, Beiras-Fernandez A, Luchting B, Weis F. Stress doses of hydrocortisone reduce systemic inflammatory response in patients undergoing cardiac surgery without cardiopulmonary bypass. *Minerva Anestesiol* 2011; 77(3):268-274.
 53. Weis F, Kilger E, Roozendaal B et al. Stress doses of hydrocortisone reduce chronic stress symptoms and improve health-related quality of life in high-risk patients after cardiac surgery: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(2):277-282.
 54. GIBBON JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37(3):171-185.
 55. Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, III, Deaton DW, Kalfin R, Das DK. Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(3):801-804.
 56. Furunaga A, Tsuboi H, Itoh H et al. [Significance of systemic inflammatory response syndrome at cardiopulmonary bypass]. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1996; 44(6):790-794.

57. Kawamura T, Inada K, Okada H, Okada K, Wakusawa R. Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth* 1995; 42(5 Pt 1):399-403.
58. Al-Shawabkeh Z, Al-Nawaesah K, Anzeh RA, Al-Odwan H, Al-Rawashdeh WA, Altaani H. Use of short-term steroids in the prophylaxis of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Saudi Heart Assoc* 2017; 29(1):23-29.
59. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of maintaining normothermia during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc Ther* 2011; 29(4):260-279.
60. Refaai MA, Phipps RP, Spinelli SL, Blumberg N. Platelet transfusions: impact on hemostasis, thrombosis, inflammation and clinical outcomes. *Thromb Res* 2011; 127(4):287-291.
61. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, Mempel M, Jauch KW, Schildberg FW. [Clinical effects of blood transfusion-associated immune modulation on outcome of tumor surgery]. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20 Suppl 2:25-29.
62. Sobieski MA, Graham JD, Pappas PS, Tatooles AJ, Slaughter MS. Reducing the effects of the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: can single dose steroids blunt systemic inflammatory response syndrome? *ASAIO J* 2008; 54(2):203-206.
63. Yared JP, Starr NJ, Torres FK et al. Effects of single dose, postinduction dexamethasone on recovery after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(5):1420-1424.
64. Ghiasi A, Shafiee A, Salehi OA, Ghaffari-Marandi N, Shirzad M, Barkhordari K. The effect of continuous low dose methylprednisolone infusion on inflammatory parameters in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized-controlled clinical trial. *Acta Med Iran* 2015; 53(2):104-111.
65. Van den BG, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1359-1367.
66. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M, Slogoff S. Hemodynamic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac operation and early extubation. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(4):1006-1011.
67. Ha AC, Mazer CD, Verma S, Yanagawa B, Verma A. Management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Curr Opin Cardiol* 2016; 31(2):183-190.
68. Wu ZK, Laurikka J, Vikman S, Nieminen R, Moilanen E, Tarkka MR. High postoperative interleukin-8 levels related to atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *World J Surg* 2008; 32(12):2643-2649.
69. Hadi HA, sheikh-Ali AA, Mahmeed WA, Suwaidi JM. Inflammatory cytokines and atrial fibrillation: current and prospective views. *J Inflamm Res* 2010; 3:75-97.

70. Weis F, Beiras-Fernandez A, Schelling G et al. Stress doses of hydrocortisone in high-risk patients undergoing cardiac surgery: effects on interleukin-6 to interleukin-10 ratio and early outcome. *Crit Care Med* 2009; 37(5):1685-1690.
71. Briegel J, Kellermann W, Forst H et al. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. *Clin Investig* 1994; 72(10):782-787.
72. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4):512-520.

9 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Gustav Schelling und Herrn PD Dr. med. Florian Weis für die Überlassung des Themas und die hervorragende Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit. Ebenfalls gilt mein Dank Frau Dr. Daniela Hauer für die ebenfalls sehr gute Betreuung und Hilfe bei dieser Dissertation.

Außerdem bedanke ich mich beim Team der herzchirurgischen Intensivstation für die Unterstützung während meiner Famulatur und während des PJ- Wahlterials in der Anästhesiologie. Auch gilt mein Dank den jeweiligen Anästhesisten während der intraoperativen Messungen in der Herzchirurgie und den Mitarbeiterinnen im anästhesiologischen Labor für die Unterstützung bei der Durchführung der Messungen, insbesondere Frau Marion Hörl, die immer ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte.

Dank bin ich auch Frau Theresia Englmeier schuldig, die als Doktorandin unermüdlich bei der Datenerfassung, Mitbetreuung der klinischen Studie und auch im Labor mitgewirkt hat.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie und besonders bei meiner Ehefrau für den stetigen Rückhalt und die immer wieder motivierenden Worte beim Erstellen dieser Dissertation und während des Medizinstudiums.

10 Eidesstattliche Versicherung

Landinger, Markus

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Die Wirkung von Hydrokortison auf immunologische Mediatoren bei herzchirurgischen Patienten“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand