

Diagnostische Wertigkeit von Zellfunktionsparametern bei kardiochirurgischen Eingriffen

A. Tárnok¹, J. Hambisch¹, P. Schneider¹, F. Emmrich²

Haupitanliegen der Leipziger Workshops ist es, Spezialisten aus verschiedenen Fachgebieten, wie pädiatrischer Kardiologie, Kardiologie, klinischer Immunologie sowie klinischer und biologischer Grundlagenforschung, die sich mit analytischen Problemen im Bereich der Immundiagnostik auseinandersetzen, zusammenzubringen. Durch Austausch zwischen Autoren klinischer und experimenteller Studien sollen Erkenntnisse für die pädiatrische Kardiologie gewonnen werden, um eine Verbesserung der klinischen Diagnostik, der Prognostik und der Therapie zu ermöglichen.

Ein zentrales Problem der Kardiochirurgie ist, daß nach Operationen mit cardiopulmonalem Bypass (CPB) Kinder und Erwachsene oft systemische Entzündungsreaktionen zeigen, die klinisch und mit konventionellen Laborparametern nicht von einer Sepsis zu unterscheiden sind. Im Gegensatz zur Sepsis sind jedoch beim CPB die auslösenden Faktoren der Entzündungsreaktion sehr genau zu dokumentieren. Die durch die Herz-Lungen-Maschine (HLM) bedingte entzündliche Antwort hat eine Beziehung zum postoperativen „Capillary Leak-Syndrome“ (CLS) und trägt damit zur postoperativen Morbidität und Mortalität bei [Beiträge von: V. von Baehr et al.; J. Donovan et al.; G.P. Eising et al.; J. Hambisch et al.; R. Lange et al.; P. Tassani et al.].

Offensichtlich wird eine Reihe postoperativer Probleme (CLS, Atemnotsyndrom u.a.) intraoperativ während der HLM-Zeit über Zytokine, Komplementaktivierung u.a. initiiert [von Baehr et al.; R. Bauernschmitt et al.; J. Hambisch et al.; R. Lange et al.]. Die meisten bisher publizierten Untersuchungen beschränkten sich auf Änderungen serologischer Komponenten. Bisher wenig beachtet, dennoch von wesentlicher Bedeutung, sind Veränderungen in der Leukozytenpopulation im Verlauf einer Herzoperation mit HLM. Die Untersuchung der Blutleukozyten und Thrombozyten ist insofern wesentlich, da für die Freisetzung von Entzündung vermittelnden Substanzen primär Blutzellen (und Endothel) verantwortlich sind. Da Zellen unter mechanischer Belastung aktiviert werden können, ist anzunehmen, daß die Belastung beim Durchwandern der Herz-Lungen-Maschine eine Stimulierung der Leukozyten und Thrombozyten bewirkt. Dieser Stimulierung könnte einen wesentlichen Anteil an der post-operativen Morbidität haben. Mehrere der Beiträge weisen darauf hin, daß nicht so sehr die stimulierende als die immunsuppressive Wirkung des operativen Traumas einen Effekt auf

den postoperativen Verlauf haben kann [V. von Baehr et al.; W.D. Döcke, H.D. Volk; A. Tárnok et al.].

Im Rahmen des Workshops werden Studien vorgestellt, die die zellulären Veränderungen der Leukozytenpopulation [R. Knies et al.; A. Sablotzki et al., A. Tárnok et al.; G.K. Valet et al.] oder der Thrombozytenpopulation im Blut in ihrer Komplexität erfassen [S. Gebhardt et al.; A. Wahba et al.]. Wie in einem Beitrag nachgewiesen wird, ist die zeitliche Abfolge der Probenentnahme beim Studiendesign von Bedeutung [T.O. Kleine].

Die Befunde an Erwachsenen können nicht unbesehen auf Kinder mit angeborenen Herzfehlern übertragen werden, da sich Immunphänotyp und Immunantwort alters- und krankheitsabhängig unterscheiden [B. Henning et al.]. Dennoch gehen aus Studien an Erwachsenen auch wichtige Impulse für die pädiatrische Kardiologie aus; sie stellten dementsprechend einen bedeutenden Teil des Leipziger Workshops dar. Ein weiterer wichtiger Impuls für die pädiatrische Kardiologie kann aus experimentellen Studien an Tiermodellen für Therapie und Diagnose erwachsen [G. Alber; R. Bauernschmitt et al. I; R. Bauernschmitt et al. II; G.P. Eising et al.M.; Kamler et al.]. Weitere Arbeiten zeigen Resultate von Studien zur Prävention des CLS durch den Einsatz von Medikamenten [R. Lange et al.; P. Tassani et al.] oder modifizierten HLM [H.J. Knobl et al.; K. Roettig et al.; F.-X. Schmid et al.; A. Wahba et al.] und den Einfluß der Anästhesie [S. Gebhardt et al.; R. Knies et al.].

Wesentlich für umfangreiche Studien an Neugeborenen und Kleinkindern ist es, Verfahren zu entwickeln und einzusetzen, die mit einem Minimum an Blutvolumens durchführbar sind. Zu diesen Verfahren zählen bereits etablierte und neue Verfahren in der zellulären Immundiagnostik und der Thrombozytenanalytik am Durchflußzytometer [S. Gebhardt et al.; M. Kamler et al.; A. Mahnke et al.; F.-X. Schmid et al.; A. Wahba et al.]. Es zeichnet sich in neueren Studien ab, daß bestimmten serologischen Parametern eine diagnostische Markerfunktion zukommt. So konnten Patienten ab dem 3. Lebensjahr, die postoperativ ein CLS entwickeln, bereits präoperativ unterschieden werden, und es war somit eine präoperative Risikoabschätzung möglich [G.K. Valet et al.; C. Kuhn et al.]. Wichtig sind derartige prognostische Verfahren insbesondere bei der Hochrisikogruppe der Neugeborenen und Säuglinge. Die Erarbeitung von Verfahren zur Risikoabschätzung [G.K. Valet et al.; C. Kuhn et al.] und die Definition von Parametern, denen eine Markerfunktion zukommt [J. Hambisch et al.; H. Heinicke et al.], war damit ein weiteres wichtiges Ziel dieses Workshops.

¹ Klinik für Kinderkardiologie, Herzzentrum Leipzig GmbH, Universitätsklinik

² Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin der Universität Leipzig

3. Leipziger Workshop Diagnostische Wertigkeit von Zellfunktionsparametern bei kardiochirurgischen Eingriffen

Organisation

A. Tárnok, J. Hambsch, P. Schneider

**Klinik für Kinderkardiologie, Herzzentrum Leipzig GmbH
-Universitätsklinik-**

**F. Emmrich, Institut für Klinische Immunologie und
Transfusionsmedizin der Universität Leipzig**

**Klinik für Kinderkardiologie, Herzzentrum Leipzig, Universitätsklinikum Leipzig
24.-25. April 1998**

¹ Abdruck der Abstracts nach den eingereichten Vorlagen, ohne redaktionelle Bearbeitung

Schutz gegen Endotoxinschock durch Blockade von Interleukin-12 oder Tumor-Nekrose-Faktor

G. Alber¹

¹Arbeitsgruppe Immunologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig, Zwicker Str. 53, D-04103 Leipzig, Germany

Der septische Schock ist ein therapeutisch noch ungelöstes klinisches Problem. Zum septischen Schock kann es durch Infektionen mit Bakteriämie bzw. Endotoxinämie kommen. Dabei werden proinflammatorische Zytokine aus Makrophagen und Neutrophilen freigesetzt. Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF- α), verschiedene Interleukine (IL-1, IL-6, IL-12, IL-18) und Interferon- γ (IFN- γ) sind die eigentlichen Mediatoren, die zum Multiorganversagen beim Schock führen.

IL-12 spielt in der Pathogenese des septischen Schocks eine zentrale Rolle, da es ein proinflammatorisches Zytokin ist, das die Bildung von IFN- γ reguliert. Es handelt sich bei IL-12 um ein heterodimeres Zytokin, das aus einer p35- und einer p40-Untereinheit besteht. Beide Untereinheiten sind kovalent verbunden („IL-12p75“). Ein homodimeres IL-12p40-Protein wird ebenfalls *in vivo* gebildet. Aus *in vitro*-Untersuchungen ist bekannt, daß das IL-12p40-Homodimer ein potenter IL-12-Rezeptorantagonist ist. Um zu untersuchen, ob das IL-12p40-Homodimer auch *in vivo* als Rezeptorantagonist fungiert und dadurch IL-12-Effekte inhibieren kann, haben wir IL-12p40 - und im Vergleich dazu monoklonale Antikörper gegen IL-12 - in drei verschiedenen Mausmodellen des septischen Schocks eingesetzt.

Im Endotoxinmodell, bei dem eine letale Dosis von Lipopolysaccharid (LPS) zur Schockauslösung verwendet wurde, zeigte sich, daß Mäuse durch Vorbehandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen IL-12 oder mit homodimerem IL-12p40 die Gabe einer ansonsten letalen Dosis von LPS überlebten.

Im Schwartzman-Schockmodell, bei dem die erste Applikation von LPS innerhalb von 24 Stunden zur Sensibilisierung gegenüber einer zweiten letalen LPS-Applikation führt, gelang es uns, durch Behandlung mit anti-IL-12-Antikörpern oder homodimerem IL-12p40 in den 24 Stunden nach der ersten LPS-Applikation Mäuse vor der letalen zweiten LPS-Gabe zu schützen. In beiden Schockmodellen, dem Endotoxin- und dem Schwartzman-Modell, war diese Art der Vorbehandlung mit signifikanter Erniedrigung der Serumkonzentration an IFN- γ verbunden.

Ein weiteres murines Schockmodell ist das Modell der LPS/D-Galaktosamin (LPS/D-GalN)-behandelten Maus, bei dem D-GalN zu einer stark erhöhten Empfindlichkeit der Leber gegenüber niedrigsten Mengen von LPS führt. Hier hatten jedoch IL-12-Antagonisten keine Schutzwirkung sondern TNF-Antagonisten. Es können also folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

- Bei den IL-12- und IFN- γ -abhängigen Schockreaktionen, wie sie nach direkter Endotoxingabe und in der Schwartzman-Reaktion vorkommen, ist eine Prophylaxe mit anti-IL-12-Antikörpern sowie dem spezifischen Rezeptorblocker IL-12p40-Homodimer möglich. Ein Schutz in diesen beiden Tierversuchsmustellen durch die Blockade von TNF- α ist nicht (Schwartzman-Reaktion) oder nur partiell (Endotoxinmodell) möglich.
- Homodimeres IL-12p40 ist nicht nur *in vitro*, sondern auch *in vivo* ein potenter Rezeptorblocker.
- In einem TNF- α -abhängigen Schockmodell (LPS/D-GalN) ist nur die Blockade von TNF, nicht aber die Blockade von IL-12 oder IFN- γ protektiv wirksam.

Zusammenfassung:

Schockmodell	Schutz nach Blockade von IL-12/IFN- γ TNF	
LPS – Schock	Ja	partiell
Shwartzman-Schock	Ja	nein
LPS/D-GalN-Schock	Nein	ja

Literatur

Mattner F, Ozmen L, Podlaski F J, Wilkinson VL, Presky DH, Gately MK, Alber G. Treatment with homodimeric IL-12p40 protects mice from IL-12-dependent shock but not from TNF-dependent shock. *Infect Immun* 1997;65:4734-7.

Das SIRS nach intravaskulärer Stent-Implantation bei infrarenalem Aortenaneurysma (aber nicht nach konventioneller, operativer Prothesenimplantation) wird nicht durch eine stärkere Inflammation sondern durch eine zu geringe anti-inflammatorische Gegenregulation verursacht

V. von Baehr¹, M. Walter², H. D. Volk¹, W. D. Döcke¹, R. Rückert²

¹Institut Med. Immunologie und ²Klinik für Gefäßchirurgie, Humboldt Universität, Charité, Schumannstr. 20/21, D-10098 Berlin

Die konventionelle, operative Prothesenimplantation (KOP) bei infrarenalem Aortenaneurysma wird heute zunehmend durch die wenig invasive intravaskuläre Stentimplantation (IVS) abgelöst. Eine häufige Komplikation nach IVS ist allerdings ein schweres, selten sogar fatales, SIRS. Zur Klärung der Ursachen haben wir die perioperativen Konzentrationen pro- und anti-inflammatorischer Plasmamediatoren bei Patienten beider Therapieverfahren bestimmt.

Die Plasmaspiegel der proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-6 stiegen in beiden Patientengruppen an. Überraschenderweise war dieser Anstieg bei den IVS-Patienten jedoch deutlich geringer als nach KOP. Ursache für die dennoch nur nach IVS auftretende schwere Entzündungssymptomatik könnte eine im Vergleich zur konventionellen operativen Technik stark verminderte systemische Stress- und antiinflammatorische Reaktion sein. So fanden sich nach der schonenderen intravaskulären Stentimplantation signifikant niedrigere Plasmaspiegel der für die Limitierung einer systemischen Entzündungsreaktion wesentlichen antiinflammatorischen Mediatoren IL-IRA, IL-10, TGF- β und Cortisol.

Insgesamt sprechen die Daten dafür, daß die starke antiinflammatorische Reaktion und Immundepression nach konventioneller Operation das durch die Prothesenimplantation induzierte SIRS verhindert bzw. limitiert. Bei der IVS fehlt dieser protektive Effekt. Eine therapeutische Antiinflammation und die Verbesserung der Biokompatibilität des Stentmaterials könnten zur Vermeidung der Dysbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren als Ursache der adversen systemischen Entzündungsreaktion nach intravaskulärer Stentimplantation bei infrarenalem Aortenaneurysma beitragen.

Ergebnisse: Die Therapie führte zu einer schnellen Stabilisierung bei allen Patienten, die Entwöhnung von der katecholaminergen Unterstützung und der IABP war innerhalb eines Tages möglich. Die anfänglich deutlich erhöhten C3a-Spiegel fielen innerhalb weniger Stunden. Im späteren Verlauf starben drei Patienten, jedoch nur einer aus cardialer Ursache.

Schlüssefolgerung: Bei diesen Patienten, die unter schwerem myokardialen Reperfusionschäden litten, erwies sich die Gabe von C1-INH als wirkungsvolle Therapie zur Rekompensation. Die Ergebnisse sollten zur Durchführung kontrollierter Studien über die Wirksamkeit von C1-INH bei Patienten ermutigen, die sich Herzchirurgie unter Hochrisikobedingungen unterziehen müssen.

Modulation der Immunantwort auf cardiopulmonalen Bypass durch die perioperative Antibiotikatherapie

R. Bauernschmitt¹, R. Lange¹, M. Heimbrodt¹, R. Häußmann², C. F. Vahl¹, S. Hagl¹

¹Abteilung Herzchirurgie und ²Anästhesiologie, Chirurgische Universitätsklinik, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 110, D-69120 Heidelberg

Einführung: Perioperative Antibiotikagabe gehört zu den Routinemaßnahmen bei allen Patienten, die mit cardiopulmonalem Bypass (CPB) operiert werden. *In vitro* und in Tierexperimenten konnte gezeigt werden, daß verschiedene Antibiotika zu deutlichen Unterschieden in der Immunantwort des Organismus führen können. In der folgenden Studie wurde der Einfluß der perioperativen Antibiose auf die Cytokinexpression und Komplementaktivierung nach CPB untersucht.

Methoden: 21 Patienten (Pt) mit koronarer Herzkrankung, die sich einer Bypassoperation unterzogen, wurden in einer prospektiven, randomisierten Studie untersucht. 11 Patienten erhielten Cefuroxim als perioperative Prophylaxe (Kontrolle), bei 10 Patienten wurde Imipenem gegeben. Alle anderen Maßnahmen des perioperativen Managements waren in beiden Patientengruppen gleich. Präoperativ, 10 min nach CPB und 4h nach CPB wurden die Cytokine IL-6, IL-8, TNF und das Anaphylatoxin C3a bestimmt.

Ergebnisse: Unmittelbar nach CPB waren bei Pt mit Imipenem die Spiegel von IL-6 und TNF im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger. IL-8 zeigte keine signifikanten Unterschiede. 4h nach CPB waren die Zytokinspiegel beider Gruppen gleich. Weiterhin wurde eine signifikant verringerte Aktivierung von C3a bei Patienten mit Imipenem sowohl 10 min als auch 4h nach CPB beobachtet.

Schlüssefolgerung: Die perioperative Antibiotikaprophylaxe beeinflußt die Immunantwort auf CPB. *In vitro* erhobene Befunde konnten in dieser klinischen Untersuchung nachvollzogen werden.

Notfalltherapie des myokardialen Reperfusionschadens nach Coronarchirurgie mit C1-Esterase-Inhibitor (Berinert)

R. Bauernschmitt¹, R. Lange¹, H. Böhrer², C.F. Vahl¹, S. Hagl¹.

¹Abteilung Herzchirurgie und ²Anästhesiologie, Chirurgische Universitätsklinik, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 110, D-69120 Heidelberg

Einführung: In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, daß der Reperfusionschaden nach myokardialer Ischämie durch die Gabe von C1-Inhibitor (C1-INH, „Berinert“, Centeon) gemindert werden kann. Wir berichten über unsere ersten Ergebnisse der Therapie mit C1-INH bei herzchirurgischen Patienten, die nach Koronarrevaskularisation unter postoperativem myokardialen Pumpversagen litten.

Patienten und Methoden: Es wurden 10 Patienten untersucht, die wegen fehlgeschlagener PTCA, akutem Myokardinfarkt oder „hibernating myocardium“ dringlich oder notfallmäßig operiert werden mußten. Eine postoperative hämodynamische Stabilisierung konnte bei allen Patienten trotz hochdosierter Katecholamine, Inodilatoren und Implantation der intraaortalen Ballonpumpe (IABP) nicht erzielt werden. Weil keine medikamentöse oder chirurgische Option mehr verblieb, wurden 2000 Einheiten C1-INH appliziert.

Immundefinition nach Operation, Trauma und Stress: Mechanismen, Diagnostik, prophylaktische und therapeutische Implikationen

W. D. Döcke¹, H. D. Volk²

¹Institut Med. Immunologie und ²Klinik für Gefäßchirurgie, Humboldt Universität, Charité, Schumannstr. 20/21, D-10098 Berlin

Ein auf eine Vielzahl von unterschiedlichen Noxen adäquat reagierendes Immun- und Entzündungssystem ist essentiell für das Überleben des Gesamtorganismus. Deshalb ist es eng mit anderen Systemen, z.B. dem Neuroendokrinum, vernetzt und unterliegt einer komplexen positiven und negativen Regulation. Während die Hyperinflammation gut untersucht ist, findet die regulativ inadäquat verminderte Entzündungsreaktion erst seit kurzem Beachtung.

Es sind primär physiologische Mechanismen, die zur regulativen Hyporeaktivität fahren:

1. Jede Inflammation wird zu ihrer Limitierung anti-inflammatorisch gegenreguliert.
2. Bei persistierendem Entzündungsreiz wird die Reaktion heruntergefahren.
3. Stress des Organismus und der Einzelzelle führt zur Hyporeaktivität.
4. Apoptotisches Gewebe wird unter Vermeidung von Entzündung abgeräumt. All diese Mechanismen verhindern die Schädigung des Organismus durch zu starke Entzündung. Verloren gehen aber auch protektive Funktionen. Das zeigen z.B. die hohe Spätletalität der Sepsis und die Infektionsinzidenz nach Trauma.

Erkennbar ist die inadäquate Immunhyporeaktivität an der Deaktivierung der Monozyten, die im Zentrum der Entzündungsregulation stehen. Hier setzen auch therapeutische Implikationen an.

Vorwiegend anhand der Veränderungen der Monozyten und der Plasmaspiegel ihrer Mediatoren bei verschiedenen Traumata (HLM-, Abdominal-, Neuro-OP; SHT; Myokardinfarkt; Sepsis) werden die Mechanismen und die prognostische Bedeutung der regulativen Immundefinition aufgezeigt und therapeutische / prophylaktische Ansätze (Vermeidung der Entzündungs- und Stressreaktion, Antagonisierung von immuninhitorischen Mediatoren, Immunstimulation) diskutiert.

Capillary Leak Syndrom nach herzchirurgischen Eingriffen: - Diagnostik und Therapie

J. Donovan¹, G. Marggraf¹, J. Börgermann¹, I. Friedrich¹, F. H. Splittgerber¹, J. Ch. Reiderneister¹

¹Abteilung für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie, Klinikum der Universität - Gesamthochschule Essen, Zentrum für Chirurgie, D-45122 Essen

Fragestellung: Die Aktivierung des Komplementsystems bei Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen Maschine wird durch große Fremdoberflächen verursacht. Die Symptome einer akuten systemischen inflammatorischen Reaktion (SIRS), bilden sich aber innerhalb von 24 Stunden zurück.

Unter bestimmten Bedingungen wie z.B. dem low-output-syndrom (LOS) bei perioperativen myokardialen Infarkt, langer Bypasszeit, Transplantation thorakaler Organe („Reperfusionssyndrom“), Sepsis oder fulminanter Lungenembolie reagieren die Patienten als Ausdruck auf das operative Trauma mit einer pathologischen Steigerung der vaskulären Permeabilität („capillary leak syndrom“ [CLS]). Dies führt in der Mehrzahl der Fälle zu einer deutlichen Funktionsverschlechterung der Organsysteme Lunge, Herz und Niere.

Methode, Ergebnisse: Mit dem C1-Esterase Inhibitor (C1-INH) haben wir insgesamt 13 Patienten (Patienten nach/mit ACB [LOS], Lungen-Herz-Transplantation, Sepsis, Lungenembolie), welche ausgeprägte Schrankenstörungen mit exzessiven positiven Flüssigkeitsbilanzen zeigten und bei denen eine hochdosierte Katecholaminpflichtigkeit bestand, therapiert. Die Behandlung mit insgesamt 21.000 IE C1-INH über 3 Tage pro Patient hatte eine sofortige Stabilisierung des Wasserhaushaltes und der Kreislauffunktion zur Folge. Unter der negativen Flüssigkeitsbilanz und Katecholaminreduktion bei zunehmender Kreislaufstabilität normalisierte sich auch der Gasaustausch. Von den 14 behandelten Patienten überlebten 11.

Schlußfolgerungen: Wir meinen, daß eine frühzeitige Behandlung mit dem C1-INH hilft, die Ausbildung eines CLS zu vermeiden. Die damit verbundenen kürzeren Liegezeiten auf der Intensivstation mit reduzierten Therapiekosten rechtfertigen den Einsatz.

Wirkung der Hämofiltration auf die Herzfunktion, die systemische Entzündungsreaktion und das Capillary Leak Syndrom nach kardioplegischer Myokardischämie im Schweinemodell

G. P. Eising¹, H. Schad¹, W. Heimisch¹,
S. L. Braun¹, N. Mendler¹, H. Meisner¹

¹Deutsches Herzzentrum München, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Lazarettstr. 36, D-86636 München

Hintergrund: Nach Herzoperationen ist die kardiale Funktionseinschränkung bei systemischer Entzündungsreaktion (SIRS) nach kardioplegischer (kapl.) Myokardischämie und Reperfusion (RP) unter extrakorporaler Zirkulation (EK7.) auch heute noch problematisch. Besonders bei der Chirurgie angeborener Herzfehler wird die bilanzierte Hämofiltration (BUF) und die modifizierte Ultrafiltration (MUF) als Methode zur Verbesserung der Hämodynamik und zur Reduzierung des SIRS verstanden, was aber noch in keiner experimentellen Studie unter standardisierten Bedingungen gezeigt wurde.

Methode: 18 Schweine (30-50 kg) wurden einer 90' kapl. Myokardischämie bei milder Hypothermie unterzogen. Während 30' RP wurde in Gruppe A eine BUF mit 5 ml/kg/min Blutfluss (Q) durch den Filter durchgeführt und anschließend die EKZ beendet. Danach wurde für weitere 30' eine mit selben Q durchgeführt (n=9). Bei der Kontrollgruppe (B, n=9) wurde identisch, jedoch ohne Filtration vorgegangen. Die Nachbeobachtungszeit nach EKZ betrug 5 h. Vor EKZ, vor Beginn der RP, vor EKZ-Ende sowie alle 30' nach EKZ wurde die Hämodynamik registriert, der Rezeptorantagonist des Interleukin-1 (IL-1ra, korrigiert auf Plasmaprotein) und der kolloidosmotische Druck (KOD) im Plasma gemessen sowie die Leukozyten bestimmt (korrigiert auf Erythrozyten). Die Verschwinderate (VR) von Evans blue zur Beurteilung eines Capillary Leak wurde vor und 3,5 h nach EKZ berechnet.

Ergebnisse: In beiden Gruppen kam es nach EKZ zu einer deutlichen Funktionseinschränkung des Myokards mit erniedrigtem Aortendruck und Herzzeitvolumen bei unveränderten Füllungsdrücken; ein Effekt durch die Filtration war nicht nachweisbar. In der Filtrationsgruppe kam es nach EKZ zu einer signifikant höheren Leukozytose ($p<0,05$), die IL-1ra Serumwerte lagen nach Filtration zwar tendenziell, aber nicht signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Der KOD war nach EKZ zwar insgesamt erniedrigt in der Kontrollgruppe aber signifikant höher als in der Filtrationsgruppe. Die VR von Evans blue war vor und nach EKZ unverändert und zeigte keine gruppenspezifischen Unterschiede.

Konklusion: Hämofiltration kann die SIKS sowie die Hämodynamik nach Myokardischämie und EKZ in diesem Modell nicht positiv beeinflussen, ein Capillary Leak Syndrom nach EKZ besteht nicht.

Wirkung der extrakorporalen Zirkulation und Stickstoffmonoxid (NO) auf die Expression thrombozytärer Adhäsionsmoleküle

S. Gebhardt¹, J. Breuer¹, G. Leube¹, W. Baden¹,
L. Sieverding¹, L. Häberle², J. Apitz¹

¹Abt. Pädiatrische Kardiologie u. ²Abt. Anästhesiologie, Universitätsklinik Tübingen, Hoppe-Seyler Str. 3, D-72076 Tübingen

Zielsetzung: Durch die extrakorporale Zirkulation und eine NO-Inhalation kann die Plättchenaggregation (Aggr) verändert werden. Inwieweit dieser Effekt bei Kindern eine Rolle spielt, wurde anhand einer Untersuchung der thrombozytären Adhäsionsmoleküle (Adh) CD 36, CD 41a, CD 42b und CD 61, die u.a. die Plättchenadhäsion und -aggregation vermitteln, geprüft.

Methodik: Nach Inkubation von Thrombozytensuspensionen 20 gesunder Probanden mit den NO-Konzentrationen 0, 25, 100 und 640 ppm wurden die Expression der Adh, der cGMP-Gehalt und die Aggr analysiert. Anschließend erfolgte eine serielle Bestimmung der Adh bei 21 Kindern vor, während und bis zu 3 Tage nach einem herzchirurgischen Eingriff unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM). 7 Kinder erhielten postoperativ eine NO-Inhalationstherapie.

Ergebnisse: Bei den *in vitro* Experimenten fand sich eine verminderte Expression von CD 41a, CD 42b und CD 61, wobei CD 41a mit -11% bei 100 ppm und -20% bei 640 ppm die stärksten Veränderungen zeigte. Dementsprechend war die Aggr (-44% bei 100 ppm) signifikant vermindert und die intrathrombozytäre cGMP-Konzentration signifikant ↑ (+69% bei 100 ppm) erhöht. Ohne NO-Inhalation fand sich nach der HLM eine leichte, nicht signifikante Verminderung der CD 41a Expression (-15%) und im weiteren Verlauf eine signifikant verstärkte Expression (2 h postop: +31%, 2. Tag: + 129%, 3. Tag: + 120%, 4. Tag: + 111%). Ein ähnliches Muster wiesen auch die übrigen Adh auf. Zwischen Kindern mit und ohne NO-Inhalation fanden sich bezüglich der Adh keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: NO führt in höheren Konzentrationen zu einer Hemmung der Aggr und vermindert die Expression thrombozytärer Adh, insbesondere des CD 41-Rezeptors, vermutlich durch Erhöhung der cGMP-Gehaltes. In dem von uns bei der NO-Inhalationstherapie verwendeten Dosisbereich (max. 40 ppm) wurden jedoch keine Auswirkungen auf die thrombozytären Adh beobachtet. Eine HLM-Operation führt zu charakteristischen Veränderungen der thrombozytären Adh im Sinne einer Zunahme der Aggr. Dadurch wird der postoperativ beobachtete Abfall der Thrombozytenzahl kompensiert.

Postoperatives Capillary Leak Syndrom bei Kindern kann durch veränderte Serumspiegel von Zytokinen und löslichen Adhäsionsmolekülen prognostiziert werden

J. Hambisch¹, A. Tárnok¹, G. Valet², P. Schneider¹

¹Pädiatrische Kardiologie, Herzzentrum Leipzig, Universität Leipzig, Russenstr. 19, D-04289 Leipzig, und ²Max-Planck-Institut für Biochemie, AG Zellbiochemie, Am Klopferspitz 18a, D-82152 Martinsried

Einleitung: Nach Herzoperationen kann bei Kindern ein postoperatives Capillary-Leak-Syndrom (CLS) auftreten. Ziel unserer Studie war es pre-operative Unterschiede des Immunstatus in CLS und nicht CLS Patienten hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung zu untersuchen.

Methoden: In 30 Kindern (Alter: 3-16J.) wurden 24h präoperativ Blutproben entnommen. 15 der Kinder entwickelten ein postoperatives CLS wie durch Oedembildung und Auftreten von Perikarderguß festgestellt wurde. Die Serumkonzentration von Komplement (z.B. C1-Inhibitor, C3, C3d), Zytokine (IL-1, IL-8, IL-10, TNF- α), lösliche Adhäsionsmoleküle (z.B. ICAM-1), Routineleborparameter und Immunphänotyp von Leukozyten wurde bestimmt.

Ergebnisse: Es konnte bei einigen der präoperativ erhobenen Werten Unterschiede zwischen CLS und Nicht-CLS Patienten festgestellt werden. In der CLS Gruppe waren Leukozyten- und Thrombozyten-Zahl, sowie ICAM-1 Konzentration erhöht ($p<0,05$). Die Konzentration von Komplement erniedrigt. In CLS Patienten war weiterhin die monozytäre Expression des LPS- (CD14) und MHCII-Rezeptors, sowie des FcgIII-Rezeptors um 80-100% erhöht ($p<0,05$). Keiner der erhobenen Parameter war für sich genommen ausreichend für eine individuelle Prognose. Die Daten wurden mit CLASSIF1 und SPSS Programmpaketen klassifiziert. Mit beiden Programmen war es möglich, alle Kinder korrekt zu klassifizieren, wobei 10 der 38 erhobenen Parameter verwendet wurden. Die Klassifikation konnte Patienten mit CLS Risiko aufgrund einer (subklinischen) Erhöhung des Entzündungsstatus selektieren.

Schlußfolgerung: Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, daß präoperative Unterschiede im Immunstatus wichtige Indikatoren für CLS sind und eine individuelle Risikoabschätzung erlauben.

Troponin I (cTnI)-Marker myokard-protectiver Maßnahmen beim Aortenklappenersatz

H. Heinicke¹, U. Rosendahl¹, T. Scheffold¹, J. Ennker¹

¹Herzzentrum Lahr/Baden, Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Herzzentrum Lahr/Baden, Hohbergweg 2, D-77933 Lahr

Problemstellung: Unter dem Aspekt der gleichmäßigen Verteilung kardioplegischer Lösungen im Myokard bei präoperativem Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung erlaubt die Beurteilung des Troponin I (cTnI) sowohl die frühzeitige Diagnose von perioperativen Myokardschäden im Sinne von ischämischen Zelläsionen als auch Aussagen über die Effizienz kardioprotektiver Maßnahmen.

Material und Methoden: In unserer Studie wurden konsekutiv 46 Patienten zum Aortenklappenersatz aufgenommen. Alle Eingriffe wurden unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine in moderater Hypothermie durchgeführt. Die Myokardprotektion während der intraoperativen Ischämiephase wurde mit hypothermer kristalloider Lösung (KirschHAES) oder normothermer kaliumangereicherter Blutkardioplegie (Calafiore) durchgeführt. 50% (n=23) waren männlich, 50% (n=23) waren weiblich 96%. (n=44) Eingriffe wurden elektiv, 4% (n=2) als Notfall durchgeführt. 20% der Patienten waren präoperativ der NYHA-Klasse II zuordnen, 63% der NYHA -Klasse III und 17% der NYHA-Klasse IV. Das durchschnittliche Alter der Gruppe I betrug 66 Jahre, bei der Gruppe II 61 Jahre. Bei sämtlichen Patienten wurde präoperativ einmalig sowie in der postoperativen Laborroutine die Serumwerte für Creatininkinase, Creatininkinase MB-Fraktion und Troponin I (cTnI) bestimmt. Diagnostische Kriterien für einen neu aufgetretenen perioperativen Myokardschaden waren pathologisch erhöhte Serummarker: Troponin I (cTnI) und als Kontrolle CK/CK-MB, ferner das Neuauftreten von Q-Wellen von mehr als 0,04 ms oder eine R-Wellen Reduktion von mehr als 25% in mindestens 2 Ableitungen im postoperativen 12 Kanal EKG.

Ergebnisse: Bei 46% (n=21) wurde eine kristalloide Kardioplegie (Gruppe I) und bei 54% (n=25) eine Blutkardioplegie nach Calafiore (Gruppe II) eingesetzt. Die durchschnittliche HLM-Zeit betrug in Gruppe I: 53,3 Minuten, in der Gruppe II 68,6 Minuten. In jeder Patientengruppe wurde perioperativ je 1 Infarkt festgestellt. Im Ergebnis der Studie ergab sich nach dem Vergleich korrelierter Troponin I(cTnI) Werte der Gruppen I und II in Bezug auf die Ischämiezeit der einzelnen Patienten ein spezifischer Verlauf für den Serummarker Troponin I (cTnI). Mit korrelierten Werten wurde eine logarithmische Regressionsanalyse vorgenommen. In der Gruppe I ist der Verlauf der Regressionskurve unabhängig von der Ischämiezeit, d.h. auch bei längeren Ischämiezeiten kommt es zu keinem

wesentlichen Anstieg der Troponin I- Werte, dagegen kommt es zu einem Anstieg dieses Serummarkers in der Gruppe II ab 55 min und länger.

Diskussion: Anhand der unterschiedlichen Troponin I Serum-Verläufe nach hypothermer kristalloider Kardioplegie bzw. nach normothermer Blutkardioplegie läßt sich eine effizientere Myokardprotektion mittels kristalloider Kardioplegie bei länger anhaltender Ischämiephase nachweisen.

Serologische Marker bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern

B. Hennig¹, A. Tárnok¹, J. Hambisch¹,
P. Schneider¹

¹Klinik für Kinderkardiologie, Herzzentrum Leipzig, Universität Leipzig, Russenstr. 19, D-04289 Leipzig

Im Rahmen einer laufenden Studie wurden die aus der präoperativen Diagnostik gewonnenen serologischen Parameter von Kindern mit angeborenen Herzfehlern (n=104) mit denen einer Kontrollgruppe von gesunden Kindern (n=44) sowie gesunden Erwachsenen (n=20) verglichen.

Dargestellt wird zunächst die Altersabhängigkeit von verschiedenen Zytokinen, Adhäsionsmolekülen und Komplementfaktoren. Ziel war, bestimmte Befundkonstellationen bei Kindern einer Altersgruppe in Bezug auf einen bestimmten Herzfehler bzw. eine Gefäßanomalie aufzuzeigen.

Ergebnisse: Verschiedene Zytokine (IL-6, IL-8; IL-2Rec.) zeigen einen altersabhängigen Verlauf, andere hingegen nicht (TNF- α). Hinsichtlich der altersabhängigen Zuordnung zu einer bestimmten Diagnosegruppe waren keine signifikanten Unterschiede bei Kindern mit Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt oder Fallotscher Tetralogie zu sehen. Interessanterweise bestehen bei Kindern mit Aortenisthmusstenose signifikante Unterschiede (z.B. TNF- α , C5a, sNeopterin) gegenüber den Vergleichsgruppen. In der Literatur wird über ähnliche Konstellationen im Zusammenhang mit essentieller Hypertonie im Tiermodell und beim Menschen berichtet, diese Zusammenhänge stehen zur Diskussion.

Extrakorporale Zirkulation induziert Leukozyten/Endothel Interaktion in der Mikrozirkulation *in vivo*

M. Kamler¹, H. Jakob¹, R. I. Thiele¹,
M. M. Gebhard², S. Hagl¹

¹Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg, Abteilung Herz- und

²Experimentelle Chirurgie, Im Neuenheimer Feld 110, D-69120 Heidelberg

Die klinischen Komplikationen der EKZ (z.B. bei kardiopulmonalem Bypass, extrakorporaler Membranoxygenerierung oder bei Hämodialyse) werden mit einer Aktivierung von zellulären und humoralen Mechanismen in Verbindung gebracht. Dies kann zu einer systemischen inflammatorischen Reaktion sowie zu einer Dysregulation im Bereich der Mikrozirkulation bis hin zum Organversagen führen. Da zur Untersuchung der Pathophysiologie nur *in vitro* Methoden existieren, wurde von uns ein Modell zur Evaluierung der Effekte von EKZ auf die Mikrozirkulation entwickelt.

Das Modell der Hamsterrückenkammer erlaubt die intravitalmikroskopische Untersuchung der Mikrozirkulation von Haut und Skelettmuskulatur am wachen Versuchstier. In Pentobarbitalanästhesie wurden eine Titanium-Beobachtungskammer sowie arterielle und venöse Dauerkantheter implantiert. Nach Applikation von Rhodamin 6G zur Leukozytentardarstellung sowie von Heparin (300 IE/kg Kg.) wurde mit Hilfe einer Mikrorollenpumpe sowie eines Silastikschauches Blut zwischen der ACC und der VJI zirkuliert.

Die isovolämische EKZ für die Dauer von 20 min führte zu einer Zunahme der rollenden (10.4% auf 38 \pm 20% ???) und adhärenten Leukozyten (18.16/mm² auf 215.145/mm²) in postkapillären Venolen (Mittelwert Std.; n= 7, one way ANOVA: * p < 0.05). Als Kontrolle und um z.B. Hämodilutionseffekte auszuschließen, wurde außerdem eine EKZ für die Dauer von 10 und 2 min durchgeführt. Es zeigte sich, daß die Zunahme an adhärenten Leukozyten abhängig war von der Dauer der EKZ. Die funktionelle Kapillardichte wurde nicht beeinträchtigt, arterieller Blutdruck sowie Herzfrequenz waren stabil.

Unsere Experimente zeigen *in vivo*, daß Blutkontakt zu einer Fremdoberfläche Leukozyten/Endothel Interaktionen induzieren. Dies kann als Zeichen einer systemischen Entzündungsreaktion gewertet werden. Die neue Anwendung des Hamstermodells soll dazu beitragen, den zugrundeliegenden Pathomechanismus zu untersuchen sowie therapeutisch/prophylaktische Strategien zu entwickeln, die mit der EKZ verbundenen Probleme zu lösen.

Zur Präanalytik der Leukozytenmessung im Blut: Circadiane Abweichungen von Populationen sind größer als die Impräzision der Meßverfahren

T. O. Kleine¹

¹Med. Zentrum für Nervenheilkunde, Funktionsbereich Neurochemie, der Universität, Rudolf Bultmannstr. 8, D-35033 Marburg a.d. Lahn

Vorhaben: Um die Signifikanz circadianer Abweichungen von Leukozyten und ihren Subpopulationen zu untersuchen, werden circadiane Abweichungen bei Blutleukozyten bestimmt und mit der Impräzision ihrer Messverfahren verglichen.

Material und Verfahren: Venöses EDTA-Blut wurde von gesunden Männern im 4-h-Intervall über 48 h gewonnen und nach Lyse die Leukozytenpopulationen mittels monoklonaler Antikörperreagenzien im FACS-can (Becton Dickinson) bestimmt [1]. Die Leukozytenzahl wurde im Cell-Dyn 1600 (Sequoia Turner) gemessen. Statistische Auswertung erfolgte nach Nelson et al. [vgl.1].

Ergebnisse: Es wurden folgende Abweichungen (0. bis 99. Perzentil als Prozent des Medians in M/L) im Vergleich zum Variationskoeffizienten VK der intra- bzw. interseriellen Impräzision berechnet für Leukozyten: 72%-139%, VK: <4%; Granulozyten: 76%-154%, VK: ≤4%; Lymphozyten: 74%-120%, VK: ≤6%; Monozyten: 62%-128%, VK: <13%; CD3⁺ T-Zellen: 66%-144%, VK: ≤9%; HLA-DR⁺CD3⁺ T-Zellen: 55%-190%, VK: <11%; CD8⁺ T-Zellen: 72%-156%, VK: <14%; CD4⁺ T-Zellen: 61%-164%, VK: <11%; CD19⁺ B-Zellen 64%-147%, VK: <13%; NK-Zellen (CD16⁺56⁺3). 20%-211%, VK: <6%.

Folgerung: Unsere Daten zeigen signifikante circadiane Veränderungen von Leukozytenpopulationen im Blut an, deren Amplitude bei Cosinurrhythmonietrie ???[vgl. 1] größer war als der VK der Impräzision ihrer Bestimmungsverfahren. Da auch die peak time variierte, muß die Abnahmzeit der Blutprobe zur gleichen Tageszeit erfolgen, um Fehler zu vermeiden.

Literatur

[1] Kleine TO et al. J Interdisc Cycle Res 1993;2:236-9.

Expression der leukozytären Adhäsionsmoleküle CD11/CD18 bei Kindern nach einer Operation mit der Herz-Lungen-Maschine und während Inhalation mit Stickstoffmonoxid

R. Knies¹, J. Breuer¹, S. Gebhardt¹, L. Sieverding¹, L. Häberle², M. Heinemann³, J. Apitz¹

¹Abt. Pädiatrische Kardiologie, ²Abt. Anästhesiologie u. ³Abt. Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinik Tübingen, Hoppe-Seyler-Str.3, D-72076 Tübingen

Zielsetzung: Die extrakorporale Zirkulation und NO bewirken eine Veränderung der Adhäsion von Leukozyten an das Gefäßendothel durch eine Beeinflussung der Expression der Adhäsionsmoleküle (Adh) CD 11a, CD 11b und CD18. Dadurch könnte es zu einer Störung der Immunabwehr bei kardiochirurgischen Patienten während einer Inhalationsbehandlung mit NO kommen. Es wurde daher untersucht, wie stark die Veränderungen der Adh sind und inwieweit eine Interaktion vorliegt.

Methodik: Zunächst wurden in einer *in vitro* Studie Blutproben von 20 herzgesunden Probanden mit den NO-Konzentrationen 0, 25, 100 und 640 ppm inkubiert und die Expression der Adh mittels Durchflußzytometrie analysiert. Anschließend erfolgte eine serielle Bestimmung bei 26 Kindern vor, während und bis zu 3 Tage nach einem herzchirurgischen Eingriff unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM). 6 Kinder erhielten postoperativ eine NO-Inhalationstherapie.

Ergebnisse: Bei den *in vitro* Experimenten fand sich ab 100 ppm NO eine signifikant verminderte Expression von CD11a (-6 bis -8%), CD11b (-10 bis -16%) und CD18 (-7 bis -12%) auf den Lympho- und Granulozyten. Dagegen stieg die Expression dieser Adh auf den Monozyten an. *In vivo* kam es bei Patienten ohne NO-Inhalation unmittelbar nach der HLM zu einer signifikanten Zunahme der Expression von CD11b (58 bis 393%) und CD18 (15 bis 38%) auf den untersuchten Leukozytenpopulationen, mit einer Normalisierung in den ersten 3 postoperativen Tagen. Die Expression von CD 11a war dagegen kaum verändert. Ein ähnliches Muster, ohne signifikante Unterschiede, wiesen auch die Verläufe bei den Kindern mit gleichzeitiger NO-Inhalation auf.

Schlüffolgerung: Die extrakorporale Zirkulation führt zu einer charakteristischen Zunahme der für die Adhäsion verantwortlichen Oberflächenrezeptoren auf den Leukozyten. NO dagegen reduziert in höheren Konzentrationen diese Expression. In dem von uns bei der NO-Inhalation verwendeten Dosisbereich (40 ppm) wurden aber keine Auswirkungen auf die leukozytären Adh beobachtet, so daß eine Störung der Immunabwehr unwahrscheinlich ist. Auf der anderen Seite ist aber in diesem Dosisbereich auch nicht mit einer erhofften günstigen Wirkung von inhaledem NO auf den Reperfusionsschaden und das Kapillarleck in der Lunge nach einer HLM-Operation zu rechnen.

Klinische Erfahrungen mit der Bioliner HMW-Heparin Beschichtung bei Säuglingen mit kongenitalen Vitien

H. J. Knobl¹, K. Kind¹, W. Dramburg¹,
H. H. Weitkemper¹, T. Breymann², W. R. Thies¹,
T. Brinkmann³, R. Körfer¹

¹Klinik für Thorax-, Kardio-Vascularchirurgie, ²Klinik für Kinderkardiologie, ³Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Georgstr 11, D-32545 Bad Oeynhausen

Ziel der Studie: Diese prospektiv randomisiert durchgeführte Studie wurde durchgeführt, um nach klinischen Vorteilen von beschichteten extrakorporalen Systemen (EKS) zu suchen.

Material: Die beschichteten EKS führen an ihrer blutführenden Seite auf einen Polypeptid-Layer immobilisiertes HMW-Heparin.

Patienten: Verglichen wurden 31 chir. Korrekturen mit beschichteten EKS und 30 chir. Korrekturen ohne Beschichtung der EKS. In beiden Gruppen hatten die kleinen Patienten teils komplexe Vitien, die bzgl. Alter (Mon.) 17 (3-69) coat., 17 (3-69) noncoat., Gewicht (kg) 9,91 (4,11-17,2), coat., 8,73 (3,28-20,0) noncoat., und Bypasszeit (min) 94 (17-245) coat., 71 (23-126) noncoat., homogen verteilt waren. Das HLM-Priming bestand aus 200-500 ml EK, 300-600 ml Ringerlactat Lösung und 2000 I.E. Heparin. Die kleinen Patienten erhielten 400 I.E. Heparin/kg/KGW systemisch. Die Perfusion wurde in moderater Hypothermie und Brettschneider HTK-Lösung zur Myocardprotektion durchgeführt. Das EKS bestand aus Silicon- und NO-DOP PVC-Schlauch, den päd-arteriellen und venösen Kanülen, dem päd-art. Filter und einer Diffusionsmembran.

Ergebnis: Es kommt zu einem signifikanten Abfall der Thrombocytenanzahl in der unbeschichteten Gruppe. Parallel dazu steigen die α -Granula (β -Thromboglobulin und PF4) als Zeichen einer direkten Thrombocytenbeschädigung signifikant an. Klinisch kommt es durch die Thrombocytenbeschädigung zu einer signifikant größeren postoperativen Blutungsmenge pro Kg KGW. Im Bereich der humoralen und zellulären Abwehr, gemessen am Anstieg des C5b9-Komplexes und der Konzentration der PMN-Elastase, kommt es zu tendenziell gesteigerter Abwehrreaktion ohne statistische Signifikanz in der unbeschichteten Gruppe. Die Ergebnisse der Untersuchung belegen deutlich eine Thrombocyten-protective Wirkung durch die beschichteten EKS.

Inzidenz und Prognose von APACHE-II-Score charakterisierten Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff

C. Kuhn¹, U. Müller-Werdan², D. V. Schmitt³,
O. Reinhartz², H. Lange⁴, K. Horn⁵, F. W. Mohr³,
H. R. Zerkowski², K. Werdan¹

¹Lehrstuhl f. Kardiologische Intensivmedizin und ²Klinik f. Herz- u. Thoraxchirurgie, Universität Halle, Ernst-Grube Str.40, D-06097 Halle; ³Herzzentrum Leipzig, Universität Leipzig, Russenstr. 19, D-04289 Leipzig; ⁴Zentralklinik Bad Berka GmbH; ⁵Bayer AG

Multiorganversagen (MODS) und Sepsis sind Haupttodesursachen in der postoperativen (po.) Phase nach Herzoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM), mit einer Letalität von mehr als 50%. Um Risikopatienten mit einer hohen Letalität frühzeitig zu identifizieren wurde der mit TNF- α und TNF-Rezeptor-Serumspiegeln koffelerende APACHE-II-Score erhoben in einer prospektiv durchgeführten, trizentrischen Pilotstudie bei elektiv herzchirurgisch-operierten Patienten am ersten po. Tag mit folgender Gruppeneinteilung: Gruppe I Score < 19, Gruppe II Score 19-23, Gruppe III Score > 24. Bei den APACHE-II-Score identifizierten Risikopatienten (APACHE-II-Score \geq 24) wurde der Score bis zum 5. po. Tag erhöht.

Ergebnisse: Die postoperative Letalität korrelierte mit der Höhe des APACHE-II-Scores. Die 28 Tage-Letalität betrug 1,7% in Gruppe I, 6,8% in Gruppe II und 30,1% in Gruppe III. Die Patienten der Gruppe III unterschieden sich signifikant in der Beatmungsdauer, der HLM-Zeit, im Alter und der NYHA-Klassifikation gegenüber der Gruppe I. Ein Vergleich des APACHE-II-Verlaufs zwischen überlebenden und verstorbenen Risikopatienten der Gruppe III ergab einen signifikanten Score-Abfall bis zum 5. po. Tag nur bei den Überlebenden der Gruppe III.

Fazit: Der APACHE-II-Score erlaubt eine Risikostratifizierung der Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen. Ein Abfall des APACHE-II-Scores im po. Verlauf zeigt eine günstige Prognose an.

Akutphasenreaktion nach cardiopulmonalem Bypass: Einfluß von Corticoiden

R. Lange¹, R. Bauernschmitt¹, R. Haußmann²,
M. Heimbrodt¹, S. Hagl¹

¹Abt. f Herzchirurgie und ²Anästhesiologie, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 110, D-69120 Heidelberg

Einleitung: Herzchirurgie mit cardiopulmonalem Bypass (CPB) führt zu einer Akutphasenreaktion, die durch Synthese von Cytokinen und Aktivierung des Komplementsystems gekennzeichnet ist. In der folgenden Studie wurde der Einfluß einer Prämedikation mit Corticoiden auf die Akutphasenreaktion und den klinischen Verlauf der Patienten untersucht.

Patienten und Methoden: 21 Patienten mit koronarer Dreigefäßkrankung und normaler oder leicht eingeschränkter Pumpfunktion, die sich elektiver oder dringlicher Bypasschirurgie unterzogen, wurden eingeschlossen. 10 dieser Patienten erhielten randomisiert zusätzlich zur üblichen Prämedikation 125 mg Dexamethason, 11 Patienten bildeten die Kontrollgruppe. Präoperativ, 10 Minuten nach CPB und 4 Stunden postoperativ erfolgten Blutentnahmen zur Bestimmung der Cytokine IL-6, IL-8 und TNF sowie des Anaphylatoxins C3a.

Ergebnisse: Bei allen Patienten kam es zu einem signifikanten Anstieg der Cytokine und des C3a in der intra- bzw postoperativen Phase. Behandlung mit Dexamethason bewirkte eine signifikante Reduktion von IL-6, IL-8 und TNF sowohl 10 min als auch 4h nach CPB. Für die Komplementaktivierung ergaben sich zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Abgesehen von einer geringeren Temperaturentwicklung bei corticoidbehandelten Patienten war der klinische Verlauf beider Gruppen gleich.

Schluffolgerung: Prämedikation mit Dexamethason führt zu einer signifikanten Suppression der Cytokinantwort nach kardiopulmonalem Bypass, die aber ohne meßbare Auswirkung auf den klinischen Verlauf bleibt. Weiterführende Untersuchungen müssen klären, ob eine Inhibition der Akutphasenreaktion bei herzchirurgischen Risikopatienten (schwere kongenitale Vitien, hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion) den klinischen Verlauf positiv beeinflussen kann.

In Vitro Methode zur Messung von Thrombozytenaktivierung und -aggregation verursacht durch Stents

A. Mahnke¹, R. Zotz¹, A. Tárnok¹

¹Kinderkardiologie, Klinik für Kardiologie, Herzzentrum Leipzig, Universität Leipzig, Russenstr. 19, D-04289 Leipzig

Klinische Beobachtungen haben ergeben, daß es Unterschiede gibt in der Häufigkeit und Schwere von Komplikationen nach Stentimplantation in Abhängigkeit vom verwendeten Material und Design. Unser Bestreben ist es, mit Hilfe der Durchflußzytometrie eine *in vitro* Methode zu entwickeln, die eine Unterscheidung der Stents hinsichtlich ihrer Thrombogenität ermöglicht. Untersucht wurden vier verschiedene Stents. Blut männlicher, gesunder Probanden zwischen 20-35 Jahren wurde nach Venenpunktion frei tropfend über einen silikonisierten Trichter durch die in Silikonschläuche implantierten Stents geleitet und anschließend in Citratrörchen aufgefangen. Zur Bestimmung der Grundaktivität der Thrombozyten und der Effekt des Schlauchs und Trichters wurde eine Blutprobe direkt von der Vene entnommen und eine weitere Probe durch einen Schlauch ohne Stent geleitet. Das 1:10 verdünnte Blut wurde mit fluoreszenz-markierten Antikörpern gegen Rezeptoren der Thrombozytenmembran inkubiert, die als Aktivierungsmarker für Thrombozyten gelten: anti-CD41a-PE (GPIIb/IIIa), Fibrinogen-FITC, anti-CD62P-FITC (GMP-140), anti-CD42b-PE (GPIb). Leukozyten wurden mit anti-CD45-APC, Monozyten durch anti-CD14-FITC detektiert. Die Proben wurden mittels dual Laser Durchflußzytometrie gemessen. Bisherige Meßergebnisse zeigen, daß die stentexponierten Blutproben im Vergleich zum Kontrollblut eine erhöhte Anzahl aktiver Thrombozyten aufweisen. Die zuverlässigsten Messparameter scheinen Monozyten-Thrombozytenaggregation (MTA, $p=0,008$) und Granulozyten-Thrombozytenaggregation (GTA, $p=0,0001$) zu sein. Weiterhin ist eine Abgrenzung einiger Stents von anderen zu erkennen. So zeigten goldbeschichtete Stents kontinuierlich geringere Thrombozytenaktivierung als Edelstahlstents von gleicher Länge und Struktur (MTA: $p=0,01$, GTA: $p=0,01$). Bei verschiedenen Probanden wurden erhebliche Unterschiede in der Grundaktivität und im Anstieg der Thrombozytenaktivität (Vergleich Kontrollproben gegen Stentproben) festgestellt. Dennoch sind Differenzen der Stents untereinander innerhalb desselben Versuchs konsistent und die Stents weisen auch im Vergleich der Versuche überwiegend gleiche Wirkung auf. Unsere Versuche zeigen, daß die Durchflußzytometrie eine sinnvolle Methode zur Testung der Biocompatibilität von Stents ist.

Klinischer Verlauf nach aortokoronarer Bypassoperation mit und ohne heparinbeschichtete Systeme

K. Roettig¹, S. Klein¹, P. Kleine¹, B. Engeroff¹,
J. Laas¹

¹Abteilung für Herz-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Herz- Kreislauf-Klinik Bevensen, Römhstedter Str. 25, D29549 Bad Bevensen

Die systemische Entzündungsreaktion nach extrakorporaler Zirkulation stellt eine schwerwiegende Beinträchtigung des Gesamtorganismus dar, die alle Organ- systeme erfassen kann. Es konnte in Studien bereits auf zellulärer Ebene gezeigt werden, daß das Postperfusionssyndrom bei Verwendung heparinbeschichteter Systeme vermindert ausfällt. Um die klinische Relevanz dieser biochemischen Veränderungen zu untersuchen, wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 80 Patienten, von denen jeweils 40 konventionelle (Quadrox R, Fa. Jostra) und 40 heparinbeschichtete Systeme (Bioline Coating R, Fa. Jostra) während der EKZ erhielten, untersucht. Beide Gruppen unterschieden sich hinsichtlich Alter, Geschlecht und perioperativem Risiko nicht. Das Patientengut beschränkte sich auf Patienten mit koronarer 2-3 Gefäßerkranlung und Ersteingriff. Verglichen wurden insgesamt 73 Parameter, hierunter- häodynamische, laborchemische sowie klinische Parameter (Hämodynamik des großen und kleinen Kreislaufes, Drainageblutverlust, Blutkomponentenverbrauch, Flüssigkeitsumsatz, systemischer und pulmonaler Widerstand, Katecholaminverbrauch) jeweils prä-, intra- sowie 0, 6, 12 und 18h postoperativ.

Signifikante Unterschiede ließen sich im Bereich des häodynamischen Profils, des postoperativen Blutverlustes sowie des Laktatananstieges zu Gunsten der heparinbeschichteten Systeme nachweisen. Der systemische Widerstandsverlust direkt sowie 12h postoperativ war bei der Kontrollgruppe signifikant höher. Tendenzielle Veränderungen zeigten sich im Bereich nahezu aller häodynamischer Parameter. Der intra- und postoperative Heparin- bzw. Protaminverbrauch ergab keine signifikanten Unterschiede. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, daß der Einsatz des heparinbeschichteten Systems zu einer klinisch nachweisbaren geringeren systemischen Entzündungsreaktion führte.

Veränderungen der Lymphozyten-Subpopulationen nach unkomplizierten kardiochirurgischen Eingriffen

A. Sablotzki¹, V. Mann¹, T. Menges¹, I. Welters¹,
G. Hempelmann¹

¹Abt. Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin, Justus-Liebig-Universität Giessen, Rudolf-Buchheim Str. 7, D-35385 Gießen

In dieser Studie untersuchten wir bei 16 männlichen Patienten die Veränderungen der Lymphozyten-Subpopulationen während der ersten 96 Stunden nach aortokoronaren Bypass-Operationen unter Zuhilfenahme der Extrakorporalen Zirkulation. Alle Patienten hatten einen APACHE-II-Score < 16 am Morgen des ersten postoperativen Tages und zeigten im Verlauf der Untersuchung keinerlei Komplikationen. Die Lymphozytenmarker CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+CD56+, CD3+DR+, CD4+CD69+, CD8+CD69+ wurden jeweils am Morgen der ersten vier postoperativen Behandlungstagen mittels FACScan-Methode bestimmt.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen erhöhte Spiegel aller aktivierter T-Lymphozyten (CD3+DR+, CD4+CD69+ und CD8+CD69+) und der natürlichen Killerzellen (CD16+CD56+). Die CD4/CD8ratio ist am ersten postoperativen Tag noch signifikant vermindert. Keine signifikanten Veränderungen fanden wir bei den B-Lymphozyten und der Gesamtzahl der T-Lymphozyten.

Die gezeigten Veränderungen dokumentieren eine ausgeprägte T-Zell-Aktivierung in der frühen postoperativen Phase nach Bypass-Operationen bei unkompliziertem klinischen Verlauf. Ebenso wie ein zunächst vermindertes CD4/CD8-Verhältnis normalisieren sich auch die Marker der T-Zell-Aktivierung bis zum 3. postoperativen Tag. Diese Ergebnisse können als normale Reaktion des zellvermittelten Immunsystems auf den chirurgischen Stress interpretiert werden.

Zellaktivierungsprofile und Regulation der Leukozyten-Thrombozyten-Interaktion im simulierten EKZ - Bedeutung der Heparinbeschichtung -

F.X. Schmid¹, X. Zhou¹, P. Habermehl²,
S. Ehrhardt¹, S. Breuer¹, F. Zepp², H. Oelert¹

¹Klinik für Herz-, Thorax- u. Gefäßchirurgie, ²Pädiatrische Immunologie, Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, D-55131 Mainz

Für heparinbeschichtete Systeme wird eine Verminderung reaktiver entzündungähnlicher Prozesse durch aktivierte Leukozyten/Thrombozyten (vermittelt über die Expression von Adhäsionsrezeptoren und Membranproteinen) diskutiert. Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Oberflächenmodifikation durch Heparinbeschichtung auf Veränderungen zellspezifischer Aktivierungsreaktionen und der Leukozyten-Thrombozyten-Adhäsion im simulierten extrakorporalen Kreislauf (sEKZ).

Das Modell des sEKZ- entsprach einem konventionellen Perfusionssystem (Membranoxygenator, Zentrifugalpumpe, arterielles Filter, heparinisiertes, frisches Spender-Blut, Standard-Priming). Die Untersuchungen wurden randomisiert/geblendet an jeweils 10 unbehandelten bzw. vollständig Heparin-beschichteten Systemen (Bioline-Coating) über einen Zeitraum von 180 Min durchgeführt (7 Zeitpunkte der Probenentnahme). Neben hämatologischen Parametern wurden die Leukozyten- (respiratory Burst, $\beta 2$ -Integrin-Expression, PMN-Elastase) sowie Thrombozyten-Aktivierung (Glykoprotein Ib- und P-Selektin-Expression) und deren Interaktion mit Granulozyten und Monozyten durchflußzytometrisch analysiert.

Die Perfusion in beschichteten Systemen bedeutete gegenüber konventionellen Materialien für das Kompartiment der Leukozyten eine signifikant reduzierte Granulozyten-Degranulierung, Komplement-Freisetzung, $\beta 2$ -Integrin-Expression und oxidative Burstreaktion. Die Perfusion in unbehandelten Systemen resultierte in einer signifikant gesteigerten, thrombozytären Selektin-Ausprägung (GMP 140) und einer intensivierten Leukozyten-Thrombozyten-Interaktion.

In die durch EKZ ausgelösten Aktivierungphänomene und Interaktionsmechanismen sind alle Kompartimente des zellulären Systems eingebunden. Die konstruktionsspezifische Modifikation der Heparin-Beschichtung bewirkt eine Verringerung dieser Reaktionen und lässt im klinischen Einsatz eine bessere Kontrolle der Inflammationsreaktion nach EKZ erwarten. Die Resultate begründen proinflammatorische/-thrombotische Veränderungen während EKZ und weisen auf Zusammenhänge zwischen postop. hämostaseologischen und inflammatorischen Störungen hin.

Einfluß der Herz-Lungen-Maschine auf das Zelluläre Immunsystem bei angeborenerem Herzfehler

A. Tárnok, J. Hampsch, F. Emmrich, P. Schneider

Klinik für Kinderkardiologie, Universität Leipzig, Herzzentrum, Russenstr. 19, D-04289 Leipzig.

Die Ursache des postoperativen Capillary-Leak-Syndroms (CLS) bei Kindern nach erfolgter Herzoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) wird auf den Kontakt des Blutes mit den Fremdoberflächen der HLM zurückgeführt. Während frühere Arbeiten sich stärker mit der Rolle neutrophiler Granulozyten (PMN) und Monozyten als Vermittler der Entzündung beschäftigten, konnten wir in unseren Studien eine deutliche Rolle von T- und B-Lymphozyten feststellen [vgl. 1]. Ziel dieser Studie war es die Veränderungen in der Lymphozytenpopulation näher zu charakterisieren.

Patienten und Methoden: Periphere Blut-Leukozyten wurden bei Patienten, die mit (n=30) und ohne HLM operiert wurden (Kontrolle, n=20) analysiert (Alter: 3-16J). Blutproben wurden pre-, peri- und postoperativ sowie der HLM entnommen und der Immunphänotyp am Durchflußzytometer (dual Laser FACS-Calibur) bestimmt. Des weiteren wurden zellphysiologische Untersuchungen (z. B. oxidativer burst) durchgeführt, und in T-Zellen die Fähigkeit zur Produktion von Interleukin-4 bzw. Interferon γ (Th1/Th2) bestimmt.

Ergebnisse: Das operative Trauma verursachte in beiden Gruppen eine akute Entzündungsreaktion mit Infiltration von neutrophilen Granulozyten (PMN) und Monozyten mit deutliche supprimiertem Aktivierungsgrad (reduzierte burst Fähigkeit, und HLA-DR expression um 85%) ($p<0.05$, ANOVA). Dieser immunsuppressive Effekt war etwas stärker in der HLM Gruppe ausgeprägt (nicht signifikant). Weitere Veränderungen waren in der T-Lymphozytenpopulation die deutlichen perioperative Zunahme „naive“ zu „memory“ T-Zellen (CD45RA⁺/RO⁻) um den Faktor zwei und die Abnahme des T-Helfer-zu-Zytotoxischen T-Zell Verhältnisses (CD3⁺4⁺/CD3⁺8⁺) um über 30%. Ein deutlicher Unterschied zwischen HLM und Kontrollgruppe konnte nicht festgestellt werden.

Als besonders deutlicher Unterschied stellte sich der fast komplett perioperative Verlust früher aktiverter (i.e. CD69⁺) T-, B- und NK-Zellen um bis zu 90% und aktiverter (CD25⁺) T-Zellen um 70% dar. Wohingegen CD54⁺ und HLA-DR⁺ T-Zellen nicht betroffen waren. In den Filtern der HLM konnte eine deutliche Anreicherungen der frühen aktivierten Lymphozyten gefunden werden ($p<0.05$). Die Häufigkeit CD25⁺ T-Zellpopulation war allerdings in den Filtern vermindert. Parallel zu diesen Verschiebungen in der T-Zellpopulation war eine Verschiebung des Th1/Th2 Verhältnisses zu TH2 (i.e. IL-4 produzierenden) Zellen feststellbar.

Schlüssefolgerung: Eine Ursache des perioperativen Verlustes Aktivierter Lymphozyten ist ihr selektives Adhäsieren an die Filtern der HLM. Diese Adhäsion könnte zur zusätzlichen Stimulierung und der Freisetzung von Zytokinen führen. Der Verlust einzelner Zellpopulationen könnte allerdings auch durch die selektive Induktion ihrer Migration aus der Blutzirkulation in das periphere Gewebe bedingt sein. Die detaillierte immunologische Charakterisierung der Zellpopulationen, die besonders durch die HLM betroffen sind, soll mit Hilfe der Laser Scanning Cytometric erfolgen.

Literatur

[1] *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:475-7.

Beeinflussung des „Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)“ Methylprednisolon versus modifizierte Ultrafiltration

P. Tassani¹, J. A. Richter¹, G. Eising², A. Barankay¹,
S. L. Braun³, Ch. Haehnel², H. Meisner²

¹Institut für Anästhesiologie, ²Herzchirurgische Klinik, ³Institut für Klinische Chemie, Deutsches Herzzentrum München, Klinik an der Technischen Universität München, Lazarettstr. 36, D-80636 München

Fragestellung: Sowohl Kortikosteroide als auch die Ultrafiltration können das Ausmaß des SIRS bei herzchirurgischen Operationen vermindern. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Auswirkungen der Ultrafiltration auf SIRS zu untersuchen und diese mit Methylprednisolon zu vergleichen.

Methode und Patienten: 75 Patienten mit koronarer Herzerkrankung wurden nach Zustimmung der Ethik-Kommission randomisiert, doppelblind untersucht. In der Ultrafiltrations-Gruppe (UF-Gr) wurde die konventionelle Ultrafiltration während extrakorporaler Zirkulation (EKZ) und die modifizierte Ultrafiltration nach EKZ durchgeführt. Die Patienten der Methylprednisolon-Gruppe (MP-Gr) erhielten 1 g Methylprednisolon vor EKZ. Die übrigen Patienten bildeten die Kontrollgruppe (K-Gr).

Ergebnisse: Bei Ende der EKZ betrug die Konzentration des Interleukin-6 105 ± 20 pg/ml (MW \pm sem) in der UF-Gr, 124 ± 29 pg/ml in der MP-Gr, beide waren signifikant ($p < 0.05$) niedriger als die Werte der K-Gr (203 ± 46 pg/ml). Das Maximum war 4h nach EKZ mit 766 ± 102 pg/ml (UF-Gr), 213 ± 20 pg/ml (MP-Gr, $p < 0.01$) und 1024 ± 112 pg/ml in der K-Gr. Interleukin-8 zeigte eine analoge Kinetik. Während der modifizierten Ultrafiltration ging die intrapulmonale Shunt Fraktion von 31 ± 1.2 auf $25 \pm 1.3\%$ ($p < 0.01$) zurück, der PaO₂ lag höher, die AaDO₂ niedriger. Der mittlere arterielle Druck stieg ($p < 0.01$) durch die modifizierte

Ultrafiltration von (69 ± 1.8 mmHg) auf (80 ± 2.8 mmHg) an. Die Dauer der Beatmung auf der Intensivstation war in der UF-Gr mit (6.1 ± 0.5 h) kürzer als in der K-Gr (8.6 ± 0.7 h, $p < 0.05$). Die MP-Gr zeigte gegenüber der K-Gr einen niedrigeren postoperativen Blutverlust, sowie eine höhere Urinproduktion (8015 ± 542 versus 6417 ± 423 ml/24h, $p = 0.024$).

Schlüssefolgerung: Durch die Ultrafiltration konnten pro-inflammatorische Mediatoren in der Phase unmittelbar nach EKZ, durch Methylprednisolon bis 24h nach EKZ gesenkt werden. Klinische Parameter zeigten Vorteile in beiden Gr. gegenüber der K-Gr.

Information Content of Multiparametric Cytometric and Clinical Chemistry Parameters in Juvenile Asthma and Colorectal Carcinomas

G. G. Valet¹, J. Handrick², E. Bräutigam²,
B. E. M. van Driel³, C. J. F. van Noorden³

¹Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried, Germany,
Am Klopferspitz 18a, D-82152 Martinsried, ²Inst.f.Pathologie der
Kinderklinik, Klinikum Görlitz, Germany, ³ Academic Medical
Center, Univ.Amsterdam, Netherlands

Increased cost/benefit concern in health care requires objective proof of usefulness of individual parameters in clinical panels. Standardized data pattern classification (Valet et al. Cytometry(Clin.Comm.Cytometry 30,275-288(1997), Ann.NY Acad.Sci 677,233-251(1993), <http://www.biochem.mpg.de/valet/classif1.html>), as subsequently shown, represents an efficient approach in this effort.

The early recognition of asthmatic and preasthmatic children represents an important challenge for optimal longterm disease treatment. Data bases with 49 clinical chemistry parameters (I) from 24 normal and 50 asthmatic children, 103 relative (%) and absolute cell counts from flow cytometric immunophenotype analysis of CD antigens CD4/8, CD3/19, CD3/56, CD3/HLA-DR, CD45/14, CD4/29, CD57/8, CD25/3, CD5/19, CD21/19, CD71/3, IgG/IgG control (II) as well as 1224 data columns from the exhaustively evaluated list mode files (III) of the same patients were pattern classified. 96.0% of the asthmatic children with 7% of double classifications (DC) were identified by (I). DCs were reduced to 2% with data base (II) while the exhaustive list mode analysis (III) provided 98.7% correct classifications without DCs. Cellular parameters classified better than clinical chemistry parameters and reduced the required measurements from 12 (I) over 8 (II) to 1 (III).

The survival prognosis (max=56 months) of 64 colo-rectal cancer patients at surgery was evaluated from 29 parameters obtained from biochemical measurements of the G6PDH oxygen insensitivity test,

CuZn- and Mn-superoxide dismutases (SOD) and lipid peroxidation (LPO) in cancer and normal tissue areas of frozen sections following curative surgery. 64.3% of the non surviving patients and 100% of the surviving patients were correctly predicted while the remaining 35.7% of dead patients were classified as survivors. Only 11 of the 29 parameters, derived from clinical/histopathological/G6PDH/SOD/LPO measurements, were utilized in the final classifier showing that only a comparatively small fraction of the parameters was prognostically informative. The predictive value of the classification for survivors and non survivors was 73.6% and 100% i.e. the results of the classification are of interest for therapy planning. The predictive values are clearly better than those for Dukes staging alone (64.7/68.1%) or for Dukes/clinical/histopathological parameters (64.2/66.1%). Classification of clinical/histo-pathological/G6PDH parameters provides 70.2/93.0% predictive values showing that G6PDH parameters are major prognostic information carriers while SOD and LPO parameters are significantly less informative.

As shown by the results, predictive or diagnostic data pattern analysis (data mining) is quite promising in both diseases. The elaboration of standardized inter-institutional classifiers will favor the use of data pattern analysis in distributed medical networks.

Effekte der EKZ und Heparin auf den Phänotyp der Oberflächenantigene auf Thrombozyten nach Herzoperationen

A. Wahba A, R. Rothe², H. Lodes, G. Schmitz², D. E. Birnbaum

Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie und

²Institut für Klinische Chemie, Universität Regensburg

In einer prospektiven Studie wurden die zeitabhängigen Effekte der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) und die Wirkung von Heparin *in vitro* auf Oberflächenantigene von zirkulierenden Thrombozyten untersucht. Blutproben wurden vor und nach EKZ bei 89 Patienten entnommen. Die Oberflächenexpression von GP IIb/IIIa, GP Ib und P-selectin mit und ohne *in vitro* Stimulation wurde durchflußzytometrisch im Vollblut gemessen.

Es wurde eine signifikante Korrelation der Dauer der EKZ mit der postoperative Expressionsänderung von GP IIb/IIIa, GP Ib und P-selectin nach *in vitro* Stimulation beobachtet. Die postoperative Expression von P-selectin und GP Ib nach Stimulation korrelierte mit dem Blutverlust. Heparinzusatz *in vitro* reduzierte die GP Ib Expression signifikant. Der Anteil der Plättchen-Leukozyten-Konjugate an der Plättchenzahl änderte sich durch die EKZ nicht. Heparin und die Dauer der EKZ beeinflussen unabhängig voneinander den Phänotyp der Oberflächenantigene nach EKZ. eine partielle Korrelation zum postoperativen Blutverlust belegt die Relevanz dieser Veränderungen auf die Plättchenfunktion *in vivo*.

Bayer Diagnostics und ADVIA

Zukunft der Labordiagnostik hat bereits begonnen

Unter dem Namen ADVIA bietet das Unternehmen Bayer Diagnostics GmbH, der Vertrieb und die Schulungslabore für Deutschland sind in München, innovative Produkte und individuelle Konzepte für Zentrallabors an. Auf einer Fachpressekonferenz am Rande der 'Analytika' stellten Mitarbeiter sich und die neue ADVIA™-Familie vor: Im Megalabor der Zukunft werden marketinggerechte Abläufe und Automation eine entscheidende Rolle spielen, dabei kompetent mit Ideen und Produkten zu begleiten, ist der Weg, das Labor der Zukunft das Ziel. *Rolf Heller*, Geschäftsführer in München: „Im Dialog mit den Kunden haben und wollen wir neue Dienstleistungen entwickeln und damit Lösungen für die jeweiligen individuellen Anforderungen anbieten.“

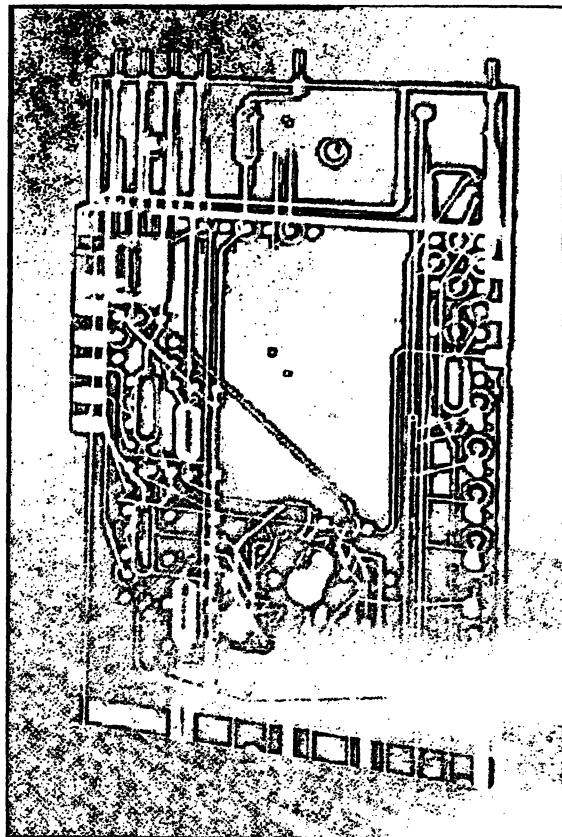
Zahlen und Fakten zu Bayer Diagnostics

Dr. Karl-Heinz Bösscher, Leiter der Abteilung Scientific Support präsentierte der Fachpresse Hintergrundinformationen zum Leistungsspektrum von Bayer Diagnostics:

- Die Zentrale des Geschäftsbereiches liegt mit der Leitung von Forschung, Entwicklung und Produktion aller diagnostischen Lösungen in Tarrytown, NY, USA.
- Bayer Diagnostics ist die Nummer 6 in der Weltrangliste der größten In-Vitro-Diagnostika-Hersteller. Ziel für das Jahr 2001 ist es, unter die fünf Ersten zu gelangen. Im Bereich Harnchemie ist Bayer Diagnostics bereits Marktführer.
- Die drei großen Bereiche Zentrallabor, Point-of-Care-Bereich und Patientenselbsttestung werden mit dem angebotenen Programm abgedeckt.
- Durch ein weltweites Service- und Netzwerk wird den Kunden eine optimale Betreuung geboten. So ist es z. B. bereits heute möglich, bei den 20 in Deutschland genutzten ADVIA™120 Hämatologie-Systemen direkt aus München Fehler zu suchen und zu beheben - via Modem.
- Last but not least bietet es große Vorteile, Teil des Bayer-Weltkonzerns zu sein: Synergien mit anderen Bayer-Bereichen, z. B. Pharma, Agfa, Consumer Care, Organika erleichtern die Forschung und Entwicklung von neuen, den Anforderungen der Zeit gerechten Lösungen.

Prozeßdynamik, Performance, Personal und Patient Care

Für die neuen Analysesysteme der ADVIA-Serie (Hämatologie-System ADVIA 120, Klinisch-Chemisches System ADVIA 1650, ADVIA LabCell) gilt, daß in einer partnerschaftlichen Beziehung zwischen allen



Beteiligten konzipiert wird, was, wann, wie in einem Labor integriert wird, um für die wachsenden Anforderungen an das Megalabor der Zukunft gerüstet zu sein. Der Arbeitsfluss im Labor wird neu so strukturiert, daß die vier P's, denen Bayer sich verschrieben hat, möglichst alle verbessert werden: Prozeßdynamik, Performance, Personal und Patient Care. Dem Trend zur Konsolidierung innerhalb verschiedener Testdisziplinen als auch disziplinübergreifend wird dabei besonderes Augenmerk gewidmet. Durch die Kompatibilität der Systeme auch mit den Produkten anderer Anbieter kann flexibel umgerüstet werden.

Größter Wert wird selbst bei den kompliziertesten technischen Geräten wie dem ADVIA 120 Hämatologiegerät auf ein einfaches und bedienerfreundliches Handling gelegt. Alle Programme arbeiten mit einer Windows-NT-Oberfläche, nach einer dreitägigen Intensivschulung in München und einer zweitägigen Einarbeitungsphase durch einen Bayer-Diagnostics-Mitarbeiter vor Ort können die MTA oder der Laborarzt per Mausklick alle Funktionen abrufen und prüfen. Auf einfache Erlernbarkeit und die Führung des Benutzers durch die Menüs wurde großer Wert gelegt. Die Qualitätskontrolle ist zeit- und kostensparend integriert, die tägliche automatische Wartung kann einfach

programmiert werden. Zu allen relevanten Themen liegt eine umfangreiche und detaillierte On-line-Hilfe vor und ein 24-Stunden-Service der Techniker in München kann telefonisch erreicht werden. Über Modem kann er sich in den Computer im Labor einklinken, den Fehler suchen und oft auch beheben.

ADVIA™120 - die Kunst der Hämatologie

Vollautomatische, vollselektive Blutbildanalysen aus Vollblut, 120 große Blutbilder pro Stunde: das neue Großgerät ADVIA™120 ist in Deutschland bereits in 20 Großlabors im Einsatz, bis Ende 1998 sollen es 80 sein. Kernstück des Gerätes ist ein mit feinsten Bohrungen versehener Acrylblock. (s. Abb.). Die Unifluidics™-Technologie wurde von Bayer entwickelt; sie ersetzt rund 26 Meter wartungsintensive Schläuche. Das Meßprinzip basiert auf Laserstreuulichtmessung. Eine Laserdiode als Lichtquelle garantiert eine verbesserte Auflösung, Sensitivität und Genauigkeit.

Die Proben können in gängigen Röhrchentypen in 10er Racks gepackt und das Gerät so mit 150 Proben beladen werden. Notfallproben können jederzeit manuell, oder aus geschlossenen Röhrchen („kopfüber“) angesaugt und sofort bestimmt werden. Als sehr praktisch erweist sich auch ein automatisches Warnsystem

für die noch vorhandene Reagenzienmenge im Gerät: kompakte Reagenzienpacks für jeweils 1850 Tests werden ständig überwacht und der Verbrauch angezeigt, der Austausch aller Reagenzien erfolgt jeweils im Block.

Folgende Weiterentwicklungen wurden realisiert: eine vierfach höhere Auflösung, erweiterte Linearitätsbereiche und die Möglichkeit zur Clusteranalyse sowohl im Perox- als auch im Basokanal. Dr. Rainer Jakobs: „Das Besondere an unserer Mechanik ist die zweidimensionale Analytik. Anämien können so auch quantitativ beurteilt werden. Das ADVIA 120-System ist in der Lage, selbst geringste Zellkonzentrationen zu messen und zu differenzieren, wie z. B. bei Chemotherapie von Leukämien.“ Die neuartige zweidimensionale Thrombozytenanalytik ermöglicht neben exakten Meßwerten im extrem niedrigen und hohen Bereich Aussagen zu morphologischen Veränderungen. Die Retikulozytenanalytik mit Subklassifizierung nach Reifungsgraden aus Vollblut ist ebenfalls eine erwähnenswerte Neuheit. Auch bis zu 72 Stunden alte Proben können ohne weiteres gemessen werden.

Quelle: Fachpressekonferenz Bayer Diagnostics, München. Lernen Sie uns kennen.



KLINIKEN ERLABRUNN gGmbH 08349 ERLABRUNN • AM MÄRZENBERG 1 A Geschäftsführung

Im Zuge der Zentralisation unserer beiden Laborbereiche "Mikrobiologie" und "Klinisch-chemisches Labor" zu einer selbständigen und zeitgemäß ausgestatteten Leistungseinheit "Zentrallabor" das für die anfallenden Untersuchungen unseres Unternehmens zuständig ist, suchen wir zum 01. Januar 1999 ein/n kompetente/n

Leitende/n Ärztin/Arzt / Fachärztin/Facharzt für Laboratoriumsmedizin

Bewerber/innen sollten neben Sach- und Fachkompetenz sowie abgeschlossener entsprechender beruflicher Qualifikation als Facharzt/-ärztin Eigenschaften wie menschliche Integrität, Autorität, Teamfähigkeit und Belastbarkeit besitzen. Mehrjährige Berufs- und Leitungserfahrung wären wünschenswert. Der Wille zur konstruktiven Zusammenarbeit mit der Geschäftsführung sowie den einzelnen Klinikbereichen wird ebenso wie Ansiedlungswilligkeit in Krankenhausnähe vorausgesetzt.

Die Kliniken Erlabrunn gGmbH ist ein 450-Bettenhaus der Regelversorgung im Freistaat Sachsen, landschaftlich äußerst reizvoll im Westerzgebirge gelegen, mit den Kliniken für Innere Medizin, Orthopädie, Chirurgie, Psychosomatik und Psychotherapie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Pädiatrie sowie ITS und Anästhesie.

Interessenten reichen bitte ihre Bewerbungsunterlagen in üblichem Umfang innerhalb von 4 Wochen nach Erscheinen der Anzeige an o. g. Adresse ein.