

Das Immunsystem während extrakorporaler Zirkulation

ZUSAMMENFASSUNG

Das Immunsystem dient dem Organismus vornehmlich zur Abwehr von Krankheitserregern und Fremdstoffen (z. B. Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilzen). Darüber hinaus hat es die Fähigkeit, krankhaft veränderte körpereigene Zellen zu erkennen und zu beseitigen. Dem Organismus stehen dabei die unspezifische (angeborene) und die spezifische (erworbene) Abwehr zur Verfügung, die sich bei einer Immunantwort gegenseitig ergänzen können. In der Folge von Immunreaktionen entstehen Entzündungen, die zur Beseitigung der schädigenden Reize führen. Überschießende Immunreaktionen können in Form von Allergien auftreten. Bei so genannten Autoimmunerkrankungen richtet sich das Immunsystem gegen körpereigene Strukturen und schädigt diese. Unter physiologischen Bedingungen kann das Immunsystem zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen unterscheiden, so dass im Normalfall keine Immunreaktion gegen den eigenen gesunden Körper erfolgt („immunologische Toleranz“). Dieser Artikel soll zunächst einen Überblick über das Immunsystem unter Berücksichtigung der aktuellen Nomenklatur verschaffen. Im zweiten Teil sollen die vielfältigen und multifaktoriellen Einflüsse der extrakorporalen Zirkulation auf das Immunsystem in Kürze dargestellt werden.

SCHLÜSSELWÖRTER

Angeborenes und erworbenes Immunsystem, Zellen, Stickstoffmonoxid, extrakorporale Zirkulation, Komplement.

ABSTRACT

The immune system is a natural defence mechanism which protects the body against pathogens such as bacteria, virus, parasites, fungi and cancer cells. The host organism has both an innate (unspecific) and acquired (specific) immune system, which function alone or in combination. After the initiation of an immune response, inflammation is triggered, a process by which foreign cells or organisms are eliminated. Under normal physiological conditions, the immune system has the ability to recognise

self from non-self, therefore allowing host immune cells and other cells to co-exist in a state of self tolerance. In contrast, during pathological conditions, the immune system mistakes self as non-self and directs attacks against its own cells resulting in autoimmune diseases. Overstimulation of the immune system can lead to a hypersensitive reaction called an allergy. The following discusses the immune system in general and during the clinical setting of extracorporeal circulation.

KEY WORDS

Innate and acquired immune system, cells, nitric oxide, extracorporeal circulation, complement.

EINLEITUNG

Das Immunsystem (lat. immunis = frei, unberührt) dient dem Organismus vornehmlich zur Abwehr von Krankheitserregern und Fremdstoffen (allg. Pathogene), die von außen in ihn eingedrungen sind. Darüber hinaus hat es die Fähigkeit, krankhaft veränderte körpereigene Zellen zu erkennen und zu beseitigen. Dem Organismus stehen dabei die unspezifische (angeborene) und die spezifische (erworbene) Abwehr zur Verfügung, die sich bei einer Immunantwort gegenseitig ergänzen können. In der Folge von Immunreaktionen entstehen Entzündungen, die zur Beseitigung der schädigenden Reize führen. Überschießende Immunreaktionen können in Form von Allergien auftreten. Bei so genannten Autoimmunerkrankungen richtet sich das Immunsystem gegen körpereigene Strukturen und schädigt diese. Als Immunsystem werden Organe, Zellen und Eiweißkörper zusammengefasst, deren Funktion in der Erhaltung der Individualstruktur durch die Abwehr körperfremder Substanzen und Krankheitserreger wie Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilzen besteht. Voraussetzung dafür ist, dass das Immunsystem zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen unterscheiden kann, so dass im Normalfall keine Immunreaktion gegen den eigenen gesunden Körper erfolgt („immunologische Toleranz“). Dieser Artikel soll zunächst einen Überblick

über das Immunsystem unter Berücksichtigung der aktuellen Nomenklatur verschaffen. Im zweiten Teil sollen die vielfältigen und multifaktoriellen Einflüsse der EKZ auf das Immunsystem in Kürze dargestellt werden. Die umfangreichen Erkenntnisse zu diesem Themenkomplex machen eine Reduzierung auf die – unserer Meinung nach – wichtigsten Aspekte nötig.

NICHT-IMMUNOLOGISCHE ABWEHR

Die vorderste „Verteidigungslinie“ der Immunabwehr besteht aus Epithelzellen, welche sowohl die Haut bedecken als auch tubuläre Strukturen unseres Körpers auskleiden, wie Gastrointestinal-, Respirations- und Urogenitalsystem. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser Oberflächenepithelien stellen ein äußerst effektives Abwehrsystem dar, welches uns üblicherweise vor dem Eindringen von Krankheitserregern schützt, und das, obwohl wir Letzteren gegenüber kontinuierlich exponiert sind. Mechanische Komponenten dieser Schutzfunktionen sind die festen Zell-Zell-Verbindungen (tight junctions) zwischen den Epithelzellen sowie Flimmerhärchen (Zilien) auf der Oberfläche des respiratorischen Epithels. Gelingt es Erregern dennoch, diese Barriere zu überwinden, so sehen sich diese Mikroorganismen mit zwei weiteren Abwehrmechanismen konfrontiert: dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem.

ANGEBORENES IMMUNSYSTEM

Das angeborene Immunsystem verfügt über zelluläre und humorale Komponenten. Die angeborene zelluläre Abwehr wird durch Phagozyten gewährleistet. Hierzu zählen im Wesentlichen Makrophagen und neutrophile Granulozyten, die wie alle Leukozyten von pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark abstammen (Abb. 1). Makrophagen befinden sich im Gewebe und reifen kontinuierlich aus im Blut zirkulierenden Monozyten heran, welche das Gefäßsystem verlassen haben. Die zweiten Hauptvertreter der Phagozyten stellen die neutrophilen Granulozyten (auch polymorphkernige neutrophile Zel-

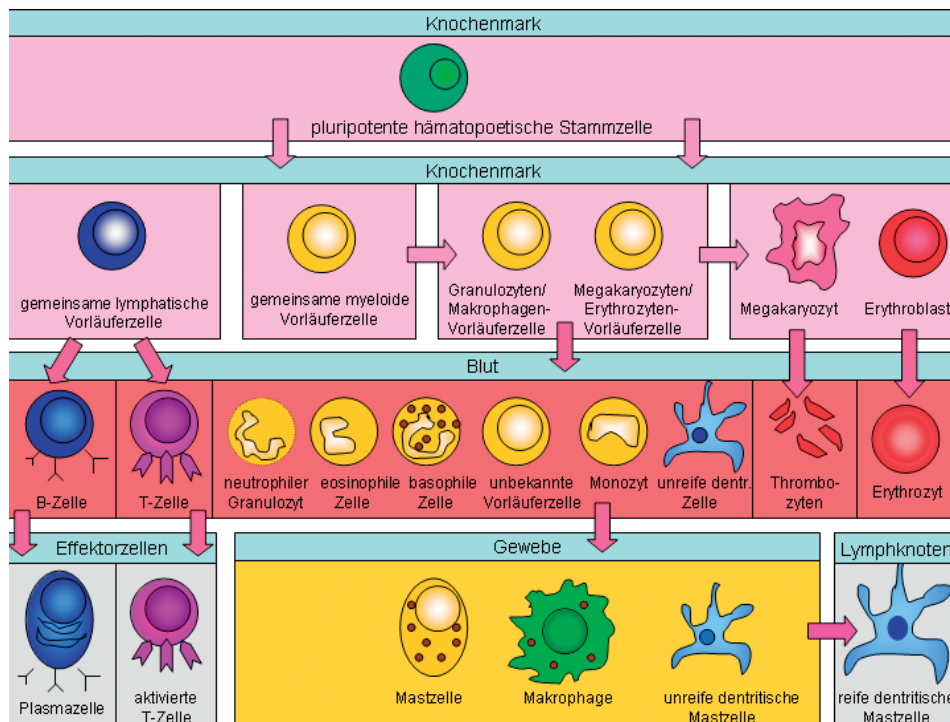


Abb. 1: Die zellulären Bestandteile des Blutes entstehen aus hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark.

len, PMN) dar, welche sich in großer Zahl im Blut befinden, nicht jedoch in gesundem Gewebe. Dringt ein Mikroorganismus in sonst steriles Gewebe ein, so sind es u. a. Makrophagen, die den Eindringling anhand von sog. „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMPs) als Erste erkennen. Diese PAMPs sind molekulare Strukturen, die (1) physiologisch nicht im Wirtsorganismus vorkommen, (2) von nahezu allen Krankheitserregern exprimiert/gebildet werden, (3) essenziell für das Überleben und die pathogenen Eigenschaften des Erregers sind und (4), von Ausnahmen abgesehen, konstant und spezifisch für die Erregerspezies sind [74]. Die bekanntesten Vertreter der PAMPs sind bakterielle Zellwandbestandteile wie Lipopolysaccharid (LPS) (oft auch syn. Endotoxin) von gramnegativen Bakterien sowie Lipoteichonsäure (LTA) und Peptidoglykan (PepG), ihres Zeichens die wichtigsten pathogenen Wandbestandteile grampositiver Bakterien. Einige Zelltypen sowohl des angeborenen als auch des erworbenen (s. u.) Immunsystems besitzen auf ihrer Oberfläche spezielle Rezeptoren, die o. g. PAMPs erkennen. Diese Rezeptoren – sog. „pattern-recognition receptors“ (PRRs) – befinden sich z. B. auf Makrophagen und ermöglichen es diesen u. a., den Vorgang der Phagozytose einzuleiten. PRRs (man unterscheidet Endocytic, Secreted und Signaling PRRs) sind äußerst entscheidende Initiatoren einer lokalen/generalisierten Entzündungsreaktion (Inflammation) des Organismus. [41]

Mannose-Rezeptoren (ManR) und Scavenger-Rezeptoren (SR) zählen zu den sog. Endocytic PRRs und sind in der Lage, die Phagozytose unmittelbar einzuleiten. [106, 109] Ein besonders gut erforschter PRR ist das mannanbindende Lektin (MBL). [43] Dieses Protein wird kontinuierlich in geringen Mengen in der Leber synthetisiert und im Rahmen der akuten Phase der angeborenen Immunantwort verstärkt sezerniert („Secreted PRRs“). MBL bindet spezifisch an Mannose- und andere Zuckermoleküle von Mikroorganismen und leitet über den sog. MB-Lektin-Weg die Kaskade des Komplementsystems ein.

Das Komplementsystem (humorale Abwehr; klassische und alternative Aktivierung) besteht aus einer Vielzahl verschiedener Plasmaproteine, die miteinander interagieren und im Wesentlichen folgende Effekte vermitteln: (1) Anlocken von Leukozyten, (2) direkte Zerstörung von Pathogenen und (3) Opsonisierung, d. h. „Markieren“ von Erregern mit Komplementkomponenten für eine effektivere, Komplementrezeptor-vermittelte Phagozytose. [39] Dem Komplementsystem wird eine wichtige Rolle im Rahmen der immunologischen Ganzkörperreaktion bei kardiochirurgischen Eingriffen mit EKZ zugeschrieben (s. u.). [24, 27, 63]

Die Aktivierung des Komplementsystems sowie die Freisetzung von Zytokinen sind für die Etablierung einer Entzündung und eine über deren lokale Grenzen hinausreichende Signalwirkung Voraussetzung.

Neben den bereits erwähnten Endocytic und Secreted PRRs sind hierfür insbesondere Signaling PRRs, die sog. Toll-like-Rezeptoren (TLR), von besonderer Bedeutung. Mitte der 80er Jahre entdeckt [4], jedoch erst 1996 ihrer immunologischen Funktion zugeordnet [66], sind mittlerweile 10 verschiedene TLRs beim Menschen beschrieben. TLRs sind äußerst wichtige Rezeptoren der inflammatorischen Immunantwort, nicht zuletzt da sie nicht nur auf der Oberfläche immunologischer Zellen exprimiert werden, sondern z. B. auch auf Endothelzellen und der Nebenniere. [7, 13, 14, 73, 75, 108] In den letzten Jahren konnten den verschiedenen TLRs zunehmend spezifische Liganden zugeordnet werden. So wird beispielsweise der pathogene Zellwandbestandteil gramnegativer Bakterien LPS von TLR4 erkannt, wohingegen TLR2 den grampositiven Wandbestandteil LTA detektiert. Neben bakteriellen werden auch PAMPs von Viren, Protozoen und Pilzen von TLRs erkannt und es wird vermutet, dass jeglicher Mikroorganismus von diesem phylogenetisch alten Rezeptortyp erkannt werden kann. [7] Die meisten der transmembranär lokalisierten TLRs vermitteln ihre Effekte über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie Nuclear Factor κ B (NF- κ B) und Activator Protein 1 (AP-1). [100, 110, 125] Diese wandern in den Zellkern ein und aktivieren dort eine Vielzahl von – insbesondere inflammatorischen – Genen. In der Folge werden Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Interferon (IFN), IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, Migration Inhibitory Factor (MIF) und andere Faktoren gebildet. Auch sind o. g. Transkriptionsfaktoren für die Produktion von Lipid-Mediatoren (z. B. Prostaglandine, Leukotriene, plättchenaktivierender Faktor u. a.) sowie Enzymsystemen wie beispielsweise die NADPH-Oxygenase oder induzierbare (i) Stickstoffmonoxid(NO)-Synthase (S), welche Sauerstoff- und Stickstoffderivate (O_2^- , NO) produzieren, verantwortlich. Einer Entzündung liegt eine äußerst komplexe inflammatorische Kaskade zugrunde, die im Wechselspiel mit immunologischen Zellen, Adhäsionsmolekülen, Komplementsystem, Gerinnungsfaktoren usw. steht. So können Zytokine wie z. B. TNF oder IFN ebenfalls Transkriptionsfaktoren (z. B. NF- κ B) in Leukozyten, Endothelzellen u. a. aktivieren und sich somit selbst amplifizieren. Endothelzellen können über TLRs, Zytokine und Komplementfaktoren inflammatorisch aktiviert werden und dann ihrerseits durch die Ausschüttung von Zytokinen und weiteren Mediatoren die Inflammation mo-

dulieren. Calor, Dolor, Rubor und Tumor (Wärme, Schmerz, Rötung und Schwellung) sind die klassischen Charakteristika einer lokalen Entzündung, im Wesentlichen verursacht durch Veränderungen in den lokalen Blutgefäßen: (1) Vergrößerung des Gefäßdurchmessers (z. B. iNOS → NO → Vasodilatation), (2) Zunahme des endothelialen Zell-Zell-Abstandes mit der Folge eines Ödems („capillary leak“) und (3) Expression von Adhäsionsmolekülen. Diese Veränderungen haben im Wesentlichen das Ziel, den durch Chemokine angelockten Leukozyten (v. a. neutrophile Granulozyten und Monozyten) das Eindringen in den Infektionsherd zu erleichtern. Neben der Verlangsamung des Blutflusses und der Erweiterung des endothelialen Zellabstandes ist es insbesondere der Expression von Adhäsionsmolekülen zuzuschreiben, dass Leukozyten das Gefäßsystem verlassen können. Adhäsionsmoleküle können durch TNF, Komplementfaktoren oder auch direkt durch PAMPs aktiviert werden. Man findet sie sowohl auf endothelialen als auch leukozytären Zelloberflächen. Selektine (L-, P- und E-Selektin), Integrine, Chemokine (z. B. IL-8) und interzelluläre Adhäsionsmoleküle (Intercellular Adhesion Molecule; ICAM) sind für den Leukozyten-Endothel-Kontakt verantwortlich. Endothelial exprimiertes E-Selektin bindet zunächst noch reversibel an den sog. Sialyl-Lewis^X-Rest (s-Le^X), ein Kohlenhydratligand auf der Zelloberfläche von Leukozyten. Daraus resultieren Rollbewegungen der Leukozyten, die auch physiologischerweise, d. h. ohne Inflammation, zu beobachten sind und als „rollende Adhäsion“ oder „rolling“ bezeichnet werden. [58] Die feste Bindung mit anschließender Diapedese (Durchdringen des Endothels) wird erst durch inflammatorisch induzierte, zeitgleich exprimierte Faktoren wie Integrine, ICAMs, IL-8 und Komplementfaktoren ermöglicht. [35]

ERWORBENES IMMUNSYSTEM

Es wird vermutet, dass das angeborene Immunsystem in der Lage ist, die überwiegende Mehrheit der Erreger, die auf den Organismus einwirken, effektiv abzuwehren. [73] Es gibt jedoch Krankheitserreger, die Strategien zur Überwindung des angeborenen Immunsystems entwickelt haben. Im Laufe der Evolution entstand daher das erworbene (adaptive) Immunsystem. Durch dieses wird das hochspezifische Erkennen von Antigenen gewährleistet und in engem Zusammenspiel mit dem angeborenen Immunsystem werden spezifische Abwehr-

mechanismen eingeleitet. Außerdem ist das erworbene Immunsystem in der Lage, bei einem wiederholten Kontakt mit einem Antigen dieses effektiver und schneller zu bekämpfen („immunologisches Gedächtnis“). Die wichtigsten zellulären Komponenten der erworbenen Immunität stellen die von gemeinsamen lymphatischen Vorläuferzellen des Knochenmarks abstammenden Lymphozyten dar. Es werden die zwei Hauptgruppen B- und T-Zellen voneinander unterschieden. Sowohl B- als auch T-Zellen entstehen im Knochenmark, aber nur die B-Zellen reifen dort auch (bone marrow; Knochenmark). T-Zellen wandern in den Thymus, wo ihre Reifung erfolgt. Gereifte Lymphozyten wandern ständig vom Blut zu lymphatischen Organen (Lymphknoten, Milz, Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe [MALT]) und kehren über Lymphgefäße in den Blutkreislauf zurück. Für jedes (!) erdenkliche Antigen sind im Organismus bereits spezifische Rezeptoren vorhanden. Dies wird durch einen einzigartigen genetischen Mechanismus gewährleistet, der während der Lymphozyten-Reifung Millionen von verschiedenen genetischen Variationen der Lymphozyten-Rezeptoren entstehen lässt. Jeder einzelne der vielen Millionen Lymphozyten unseres Körpers trägt somit einen individuellen, spezifischen Rezeptor auf seiner Oberfläche. Wie und ob das Immunsystem jedoch auf die erkannten Antigene reagiert, ist von verschiedenen regulativen Faktoren abhängig.

B-Zellen exprimieren auf ihrer Zelloberfläche sog. B-Zell-Rezeptoren. Diese stellen eine membrangebundene Form des Antikörpers dar, welchen die B-Zelle nach Antigenkontakt und Differenzierung zu einer Plasmazelle in großen Mengen sezerniert. [58] Die so produzierten Antikörper (Immunglobuline; Ig) binden hochspezifisch an Antigene. Antikörper werden in fünf Hauptklassen (IgG, IgA, IgM, IgD und IgE) sowie vier IgG- und zwei IgA-Subklassen eingeteilt. Antikörper können auf drei Arten an der Immunabwehr beteiligt sein: Neutralisierung, Opsonisierung und Komplementaktivierung. Durch die spezifische Bindung an Krankheitserreger oder deren toxische Produkte (Toxine) können Antikörper die Wechselwirkung mit immunologischen Effektorzellen und weiteren Zellen des Wirtsorganismus verhindern. Auch die Funktionen von T-Zellen stehen u. a. in engem supportiven Bezug zum angeborenen Immunsystem. T-Zell-Rezeptoren auf der Oberfläche von T-Zellen sind u. a. hinsichtlich ihrer großen

genetischen Variabilität mit B-Zell-Rezeptoren verwandt, erkennen Antigene jedoch nicht direkt. Sowohl B- als auch T-Zellen können unter bestimmten Voraussetzungen zu B- bzw. T-Gedächtniszellen proliferieren und differenzieren. Eine effektive adaptive Immunantwort oder eine Impfung führt somit einen Immunschutz herbei, der sich durch eine effektivere und schnellere Bekämpfung von bereits bekannten Pathogenen auszeichnet. [58]

SEPSIS

In den meisten Fällen gelingt es dem Organismus, ein inflammatorisches Geschehen lokal zu begrenzen. Kommt es jedoch zur systemischen Ausbreitung, so bezeichnet man dieses Krankheitsbild als Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). [25] Die Bezeichnung SIRS wurde 1991 im Rahmen einer Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) ins Leben gerufen. Ziel der Etablierung dieses Begriffs war es in erster Linie, der wichtigen Tatsache Rechnung zu tragen, dass eine generalisierte inflammatorische Reaktion auch auf nicht-infektiöse Stimuli wie Traumata, Verbrennungen, Pankreatitis etc. erfolgen kann. SIRS wird demnach ausgelöst durch die Liberation pro-inflammatorischer Mediatoren, jedoch definitionsgemäß ohne Beteiligung pathogener Erreger (z. B. in der Folge von [sterilen] Gewebstraumata; Operation). Zunehmend in Diskussion gerieten jedoch die klinischen Kriterien, die der Diagnose SIRS zugrunde lagen und welche mittelfristig ausgedient haben dürften. [34, 68, 69, 79, 117] Da aber viele wichtige klinische Studien und Erkenntnisse, insbesondere auch die extrakorporale Zirkulation betreffend, auf dieser SIRS-Definition beruhen, und nicht zuletzt weil es bisher an einer definitiven Alternative mangelt, seien sie an dieser Stelle aufgeführt. Zwei der folgenden vier klinischen Parameter wurden für die Diagnose SIRS gefordert: (1) Körperkerntemperatur >38 °C oder <36 °C, (2) Herzfrequenz >90 Schläge/Minute, (3) Tachypnoe, d. h. Atemfrequenz >20 Atemzüge/Minute und (4) Leukozytose (>12.000 Zellen/mm³) oder Leukopenie (<4000 Zellen/mm³) oder >10 % stabkernige neutrophile Granulozyten. Tritt SIRS im Zusammenhang mit einer Infektion auf, d. h. ist zeitgleich ein Erregernachweis im Blut oder in sonst sterilen Körperhöhlen/Geweben positiv – oder offensichtlich naheliegend (z. B. Darmperforation) –, so handelt es sich definitionsgemäß um eine

Sepsis (SIRS + Infektion = Sepsis). Anstelle der o. g. recht unspezifischen klinischen SIRS-Kriterien werden in Zukunft vermutlich biochemische/immunologische Marker wie Prokalkitonin (PCT), C-reaktives Protein (CRP), IL-6 u. a. treten, um die Abgrenzung einer infektiösen von einer nicht-infektiösen systemischen Immunantwort zu ermöglichen. Hierzu bedarf es jedoch noch größerer Mengen prospektiver epidemiologischer Daten. [68, 69, 102] Für die Diagnosestellung „Sepsis“ werden derzeit die in Tabelle 1 aufgeführten Parameter berücksichtigt, etabliert im Rahmen der SCCM, ESICM (European Society of Intensive Care Medicine), ACCP, ATS (American Thoracic Society), SIS (Surgical Infection Society) International Sepsis Definition Conference 2001 [68] (Tab. 1). Definitive Kriterien für SIRS konnten hier jedoch noch nicht etabliert werden, wenn gleich für die Diagnosestellung „Sepsis“ nach wie vor die systemische inflammatorische Immunantwort als Folge einer Infektion gefordert wird. Unverändert bleiben des Weiteren die Definitionen von 1991, die die schwere Sepsis und den septischen Schock betreffen. [68] Die schwere Sepsis ist definiert als Sepsis in Kombination mit Zeichen des Organversagens (bis hin zum Multiple Organ Dysfunction Syndrome [MODS]), verbunden mit Hinweisen auf eine Hypoperfusion und/oder Hypotension. Ist diese Sepsis-induzierte Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution nicht ohne den Einsatz von Vasokonstriktoren (z. B. Katecholamine) zu beherrschen, so liegt die schwerwiegendste Form der systemischen Inflammation vor, der septische Schock [25, 68]. In Zukunft könnte zur besseren Charakterisierung septischer Patienten das PIRO-System, ähnlich dem TNM-System für Tumorerkrankungen, zum Einsatz gelangen. Die Buchstaben PIRO stehen für „predisposition“, „insult“ oder „infection“, „response“ und „organ dysfunction“. Diese Klassifizierung soll u. a. der Tatsache Rechnung tragen, dass z. B. männliche Patienten mit chronischen Vorerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) und/oder hohem Lebensalter eine prognostisch schlechtere Überlebenschance aufweisen als unvorbelastete, junge weibliche Patienten. Des Weiteren wird das PIRO-System die Auswirkungen der genetischen Prädisposition auf das Outcome berücksichtigen, so sind genetische Polymorphismen von TNF- α , IL-6, IL-10, CD14, TLR2, TLR4 u. a. entweder bereits als prognostisch einflussnehmend beschrieben oder unter dem Verdacht stehend

<p>Infektion^a, dokumentiert oder verdächtig, und einige der folgenden Kriterien.^b</p> <p>Allgemeine Kriterien^c</p> <ul style="list-style-type: none"> Fieber (>38,3 °C) Hypothermie (<36 °C) Herzfrequenz >90/min oder >2fach des altersadaptiven Normwertes Tachykardie Beeinträchtigung mentaler Funktionen signifikantes Ödem oder positive Flüssigkeitsbilanz (>20 ml/kg über 24 Stunden) Hyperglykämie (Plasma-Glukose >120 mg/dl oder 7,7 mmol/l) bei Nicht-Diabetiker <p>Inflammatorische Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> Leukozytose (Leukozytenzahl >12.000 μl^{-1}) Leukopenie (Leukozytenzahl <4000 μl^{-1}) normale Leukozytenzahl, jedoch >10 % unreife Formen PC-reaktives Protein >2fach der normalen Plasmakonzentration Prokalkitonin >2fach der normalen Plasmakonzentration <p>Hämodynamische Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> arterielle Hypotonie^b (RR_{Syst} <90 mmHg, MAP <70, oder an RR_{Syst} Abfall >40 mmHg bei Erwachsenen oder >2fach des altersadaptiven Normwertes) SvO_2 >70 %^b Cardiac Index >3,5 L $\text{min}^{-1} \text{M}^{-2}$ <p>Parameter der Organdysfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> arterielle Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ <300) akute Oligurie (Urin-Ausscheidung <0,5 mL kg^{-1} Stunde⁻¹ oder 45 mmol/L für mindestens 2 Stunden) Kreatinin >0,5 mg/dl Koagulationsstörung (INR >1,5 oder aPTT >60 Sekunden) Ileus (fehlende Darmgeräusche) Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <100.000 μl^{-1}) Hyperbilirubinämie (Totalbilirubin im Plasma >4 mg/dL oder 70 mmol/L) <p>Parameter der Gewebespersion</p> <ul style="list-style-type: none"> Serum-Laktat >1 mmol/L verminderte Kapillarfüllung oder Marmorierung

^a Infektion wird definiert als ein pathologischer Prozess, induziert durch Mikroorganismen.

^b Aufgrund abweichender Normwerte der Parameter SvO_2 und CI bei Kindern, sollten diese nicht als Sepsis-Zeichen bei Neugeborenen oder Kindern dienen.

^c Kriterien für Sepsis bei pädiatrischen Patienten sind Zeichen und Symptome einer Entzündung in Kombination mit einer Infektion i. S. von Hyper- oder Hypothermie (rektale Temperatur >38,5 oder <35 °C), Tachykardie (kann bei hypothermen Patienten fehlen) und mindestens einem der folgenden Indikatoren einer beeinträchtigten Organfunktion: beeinträchtigte mentale Funktion, Hypoxämie, erhöhtes Serum-Laktat oder hohe Pulsamplitude.

Tab. 1. Diagnostische Kriterien für Sepsis

[54, 60]. Auch wird zukünftig die Rolle der systemischen anti-inflammatorischen Immunantwort zunehmend Beachtung finden. Jede systemische Inflammation hat auch eine mehr oder weniger ausgeprägte anti-inflammatorische, kompensatorische Modulation zur Folge, welche die sonst ungehemmt selbst amplifizierende, generalisierte Inflammation in Grenzen halten soll. Hieran sind u. a. verschiedene, die Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren hemmende, anti-inflammatorische Zytokine (z. B. IL-10, TGF- β) oder auch endogen freigesetzte Teile des TNF-Re-

zeptors, welche TNF- α neutralisierend binden, beteiligt. [58] Der Begriff „compensatory anti-inflammatory response syndrome“ (CARS) bezeichnet die überschießende Gegenregulation des Organismus mit den Folgen einer Immunsuppression. Diese kann deletäre Folgen für den Patienten haben, sollte der auslösende inflammatorische Fokus noch existent sein oder eine erneute inflammatorische Konfrontation (z. B. Re-OP) mit dem paralysierten Immunsystem stattfinden. [11]

Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock stellen in der Intensivmedizin trotz

der zunehmend verbesserten Behandlungsmöglichkeiten nach wie vor ein großes Problem dar. Die Inzidenz der Sepsis beträgt derzeit in den USA 240 von 100.000 Einwohnern, mit steigender Tendenz. [70] Die Mortalität der Sepsis beträgt über 20 %, die des septischen Schocks 50–60 %. [45] Die schwere Sepsis und der septische Schock stellen somit die Haupttodesursachen auf operativen Intensivstationen dar. [18, 70, 96] Nicht zuletzt diese Zahlen verdeutlichen die Wichtigkeit der weiteren Ergründung des Immunsystems im perioperativen Kontext. Insbesondere Patienten, die sich einer Operation mit erhöhtem Risiko intra- und postoperativer immunologischer Komplikationen unterziehen, hierzu zählen insbesondere auch kardiochirurgische Eingriffe mit EKZ, könnten von immunmodulatorischen bzw. protektiven Strategien profitieren.

INFLAMMATION UND KOAGULATION

Unter physiologischen Bedingungen stellt das Gerinnungssystem ein ausgewogenes System aus pro- und anti-koagulativen Komponenten dar. Im Rahmen einer Inflammation gerät diese ausgeglichene Regulation ins Wanken. Die inflammatorische Stimulation von Leukozyten und Endothelzellen sowie die damit verbundene intrazelluläre NF- κ B-Freisetzung führt auch zur Aktivierung des Gerinnungssystems [30, 40]. Für weitere Details möchten wir auf den Artikel von Hartmann et al. in diesem Heft verweisen („Das Gerinnungssystem während extrakorporaler Zirkulation“).

EKZ UND AKTIVIERUNG DES IMMUNSYSTEMS

Insbesondere kardiochirurgische Eingriffe unter Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation (EKZ) führen zu einer systemischen inflammatorischen Immunantwort. Wird diese vom Organismus nicht adäquat mit gegenregulatorischen anti-inflammatorischen Kompensationsmechanismen beantwortet, so ist dies mit dem nicht unerheblichen Risiko einer Organschädigung vergesellschaftet. Das Auftreten eines Multiorganversagens im Rahmen dieser systemischen Inflammation ist mit einer Mortalität von über 40 % versehen und stellt somit ein schwerwiegendes Problem der kardiovaskulären Chirurgie dar. [64] Die Ursachen dieser generalisierten Entzündungsreaktion sind äußerst vielfältig. Auslösende Faktoren wie Aktivierung, Generierung bzw. Expression von Thrombin, Komplement, Zytokinen, Leukozyten, Adhäsionsmolekülen, Sauerstoff-

radikalen, NO und weitere sind einerseits unspezifisch durch chirurgische Traumata, Blutverluste, Transfusion, Hypothermie und andere Ursachen bedingt. Die Anwendung der EKZ weist jedoch – im Wesentlichen – zusätzlich folgende drei Spezifika auf: (1) Aufgrund der direkten Exposition des Blutes mit artifiziellen Fremdmaterialien kommt es zu einer Kontaktaktivierung des Immun- und Gerinnungssystems. (2) Im Rahmen einer Aortenabklemmung sind Ischämie-Reperfusionsschäden zu beobachten. (3) Die Freisetzung von Endotoxin bzw. LPS (Endotoxinämie) im Rahmen der EKZ kann zur Aktivierung der inflammatorischen Kaskade beitragen. Im Folgenden sollen einige zentrale Aspekte des multifaktoriellen inflammatorischen Geschehens im Rahmen der EKZ erläutert werden.

KOMPLEMENT

Die Aktivierung der Komplementkaskade während der EKZ geschieht vor allem durch den Kontakt von Blut mit Fremdmaterialien und Luft, die Reperfusion ischämischer Areale sowie Heparin-Protamin-Komplexe. Sowohl der ausgiebige Kontakt des extrakorporal zirkulierenden Blutes mit körperfremden Materialien als auch ein Ischämie-Reperfusionsschaden führen über den alternativen Weg zur Aktivierung des Komplementsystems, insbesondere der Komponenten C3a und C5a (Abb. 2). [23, 53] Die Neutralisierung von

Heparin mit Protamin (Bildung von Heparin-Protamin-Komplexen) hingegen induziert in erster Linie den klassischen Weg des Komplementsystems in Assoziation mit Komplement C4a. [21] Nicht zuletzt ist auch zirkulierendes Endotoxin ein weiterer wichtiger Aktivator sowohl der alternativen als auch der klassischen Komplementkaskade. [59] Auch gibt es Hinweise auf die Aktivierung des MB-Lektin-Weges im Rahmen von Ischämie-Reperfusionsschäden, [27] d. h. potenziell sind alle drei Wege der Komplementaktivierung im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe mit EKZ induzierbar (vgl. Abb. 2). Unter den funktionellen Komponenten des Komplementsystems sind im Rahmen der EKZ die zu den entzündungsvermittelnden Peptiden zählenden Komplementproteine C3a, C4a und C5a besonders gut untersucht. [23, 24, 59, 63, 105] C3a, C4a und insbesondere C5a stimulieren vor allem Endothelzellen, neutrophile Granulozyten und Mastzellen. [58] Folgen sind u. a. eine Gefäßdilatation (u. a. bedingt durch die Histaminausschüttung von Mastzellen), die vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen, gesteigerte Extravasation und Aktivierung neutrophiler Granulozyten, die vermehrte Aggregation von Thrombozyten sowie die Freisetzung von Zytokinen. [77, 86, 119] C5a ist das aktivste terminale Komplementprotein und entsteht nach proteolytischer Spaltung von C5. [58] C5 setzt hierbei neben C5a auch C5b frei, wobei Letzteres mit C9 im Kom-

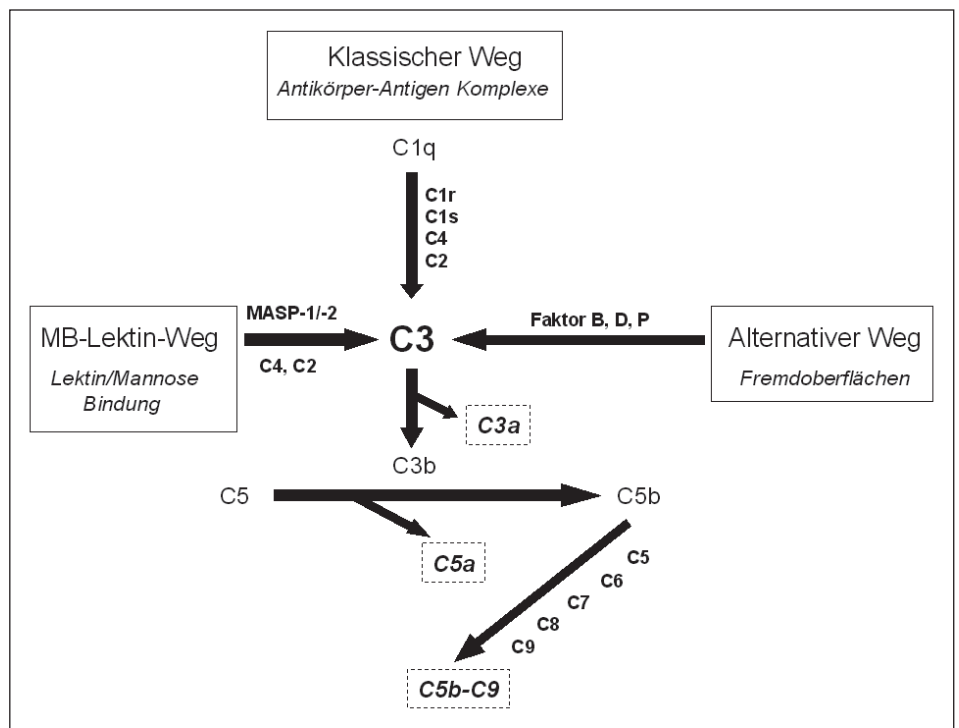


Abb. 2: Das Komplementsystem und dessen drei Aktivierungswege. Wichtige funktionelle Proteinklassen, die im Rahmen der EKZ in erhöhten Konzentrationen im Blutplasma auftreten und in diesem Zusammenhang gut untersucht sind, sind gestrichelt umrandet.

plex (C5b-9) zur direkten Lyse von Zellen inkl. Kardiomyozyten befähigt ist. [55, 114] Der Einsatz spezifischer Antikörper gegen C5, welche die Bildung von C5a und C5b-9 effektiv zu unterdrücken vermögen, führte in präklinischen Studien zu einer Reduktion der EKZ-induzierten Inflammation sowie einer gesteigerten Myokardprotektion im Sinne von reduzierten Infarktgrößen und reduzierter Apoptose. [87, 114] Das Ausmaß der Komplementaktivierung, welches u. a. abhängig ist vom Schweregrad der chirurgischen Traumatisierung, von der Dauer des Eingriffs und den verwendeten mechanischen Bestandteilen der EKZ, ist auch von klinischer Relevanz. Das Ausmaß der Freisetzung der Komplementfaktoren C3a, C4a, C5a und C5b-9 im Rahmen der EKZ korreliert mit der perioperativen klinischen Morbidität im Sinne von kardialen, pulmonalen, renalen und homöostatischen Komplikationen. [24, 63, 99] Die Blockade des Komplementfaktors C5 bei Patienten mit intraoperativer EKZ führt u. a. zu einer signifikanten Reduktion der Kreatinkinase CK-MB als Ausdruck eines verminderten Myokardschadens sowie zur Verringerung intraoperativer Blutverluste. [42] Unlängst konnte im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie (n = 3099 Patienten) durch den Einsatz eines C5-Inhibitors eine signifikante Reduktion der 30-Tage-Mortalität im Anschluss an eine aortokoronare Venen-Bypass- (ACVB-) oder Herzklappen-Operation mit EKZ-Beteiligung demonstriert werden. [116] Auch korreliert das Ausmaß des pulmonalen Shunts postoperativer Patienten mit dem Aktivierungsgrad der klassischen Komplementkaskade (C4), ausgelöst durch Heparin-Protamin-Komplexe. [101] Der Heparin-Protamin-Komplex wird darüber hinaus für eine zweite, zeitversetzte Komplementaktivierung innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage verantwortlich gemacht. [17] Von klinischer Relevanz sind auch Strategien, die eine reduzierte Komplementaktivierung bewirken durch eine verbesserte Biokompatibilität der EKZ-Systeme. Beispielsweise führt die Heparinbeschichtung des EKZ-Systems zu einer signifikant reduzierten Komplementaktivierung, verbunden mit einer verminderten Morbidität hinsichtlich pulmonaler und renaler Funktionsstörungen. [32, 48, 83] Die Verwendung des neueren Antikoagulans Poly(2-Methoxyethylacrylat) (PMEA) anstelle von Heparin für die Beschichtung des EKZ-Systems zeigt zwar im Vergleich zu Heparin inflammatorisch und koagulativ günstigere Eigenschaften

[51, 112], inwieweit hierbei jedoch die Modulation der Komplementkaskade von Bedeutung ist, bleibt umstritten [82] und Gegenstand aktueller Forschung.

ZYTOKINE

Ein naheliegender Auslöser für eine Zytokin-Freisetzung während der EKZ sind Zellwandbestandteile von aus dem Darm translokalisierten Bakterien. [89] Die Freisetzung von Endotoxin (LPS) im Rahmen der EKZ ist ein vielfach beschriebenes Phänomen. [59, 62, 88] Daraus resultiert eine – wahrscheinlich TLR4-vermittelte – Aktivierung von Monozyten [97], die proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1 β , IL-6 und IL-8 produzieren. [78] Das Ausmaß der Beteiligung von Endotoxin an der systemischen Inflammation bzw. Zytokin-Liberation im Rahmen der EKZ ist jedoch in Diskussion. Die Hauptquelle von Endotoxin stellen vermutlich Bakterien des Darmmilieus dar. Diese durchdringen potenziell die im Rahmen der EKZ hypoperfundierte [107] und somit in ihrer Barrierefunktion gestörte Darmwand und gelangen ins Blut. [71, 89] Die fehlende Korrelation zwischen Dauer der Darmwand-Hypoperfusion, Zeichen der Darmwand-Schädigung, Darmwand-Permeabilität und Endotoxin-Freisetzung [3, 84] sowie mangelhafte Erfolge, mithilfe einer Darmdekontamination die Endotoxin- und TNF- α -Liberation zu unterdrücken [15], lassen den alleinigen ursächlichen Beitrag von Endotoxin aus dem Darm an der systemischen Inflammation und Zytokin-Freisetzung als fraglich erscheinen. [118] Außerdem stellt sich die Frage, ob die Bedeutung der Absolutmenge an Endotoxin dem Einfluss der Endotoxin-neutralisierenden Anti-Endotoxin-Antikörper überwiegt. Natürlicherweise vorkommende Anti-Lipid-A-Antikörper werden in Form von IgM/IgG endogen gebildet und richten sich gegen den eigentlichen TLR4-Agonisten und Endotoxin(LPS)-Bestandteil Lipid-A. [1] Im Rahmen der EKZ lässt sich eine signifikante Reduktion des Anti-Lipid-A-Antikörpers beobachten, was eine relativ höhere freie Menge an potentem Endotoxin zur Folge hat und sich zudem klinisch in einer Verlängerung der postoperativen Beatmungsdauer niederschlagen scheint. [6, 90] Komplizierend kommt hinzu, dass Endotoxin auch in Kardioplegielösungen, Priming-Flüssigkeiten, die zur Vorfüllung des EKZ-Systems dienen, Bluttransfusionen, Eis, welches zur lokalen Kühlung verwandt wird, sowie im Wassersystem von Hypothermiegeräten nachgewiesen werden

konnte. [2, 121] Im Tierexperiment zeigt sich, dass die Schädigung koronarer und pulmonaler Gefäße im Rahmen einer EKZ zwar mit der TNF- α -Freisetzung, nicht jedoch mit der Endotoxin-Plasmakonzentration korreliert. [31] Zahlreiche tierexperimentelle und klinische Daten belegen, dass ein Ischämie-Reperfusionsschaden unterschiedlichster Organe per se, also unabhängig von Endotoxin, zur Freisetzung von Zytokinen, insbesondere von TNF- α , IL-6 und IL-8 führt. [22, 28, 38, 57, 80, 123] Beobachtungen an Mäusen, die keine Darmflora besitzen, Ratten und isolierten Monozyten deuten auf eine synergistische, potenzierende Beziehung von Ischämie-Reperfusionsschaden und Endotoxin hinsichtlich der TNF- α -Induktion hin. [22, 29, 65, 104] Zudem existieren erste Hinweise auf eine unmittelbare Verbindung zwischen dem Ischämie-Reperfusionsschaden und der Aktivierung des angeborenen Immunsystems, insbesondere während der frühen postoperativen Phase nach EKZ. So konnte das im Zusammenhang mit einer Ischämie-Reperfusion freigesetzte Hitzeschockprotein HSP70 unmittelbar nach EKZ deutlich erhöht im Plasma von Patienten nachgewiesen werden. HSP70 ist – wie auch Endotoxin – ein Ligand des TLR4-CD14-Rezeptor-Komplexes und somit in der Lage, die Freisetzung von z. B. TNF- α und IL-6 aus Monozyten zu stimulieren. Interessanterweise zeigen Letztere im Anschluss an die EKZ eine gesteigerte Expression von TLR4, CD14 und TLR2. [37]

Die systemische Freisetzung von Zytokinen ist auch im klinischen Kontext bereits gut untersucht. Die Bestimmung der Zytokinkonzentrationen im Plasma von Patienten mit EKZ lässt die Induktion einer Vielzahl von Zytokinen mit verschiedenen Zeit-Konzentrations-Verläufen beobachten. Während die Plasma-Konzentrationen von TNF- α und IL-1 β bereits vor der EKZ, als Antwort auf das operative Trauma, erhöht sind, findet man die Maxima von IL-6 und IL-8 erst zu einem späteren Zeitpunkt, nämlich 60 Minuten nach Lösen der Aortenklamme. [61, 72] Die komplexen, multifaktoriellen Auslöser der inflammatorischen Zytokin-Kaskade und deren autokrine dynamische Modulation erschweren jedoch die definitive Beurteilung ihrer Effekte und Auswirkungen auf den Organismus. Auch sind pharmakologische Eingriffe in das Zytokin-Netzwerk eine große, bisher in der klinischen Anwendung noch nicht umgesetzte Herausforderung. Gegenstand der aktuellen klinischen Forschung ist es in diesem Zu-

sammenhang, primär die Zytokin-Kaskade deskriptiv zu erfassen und als prognostische Marker einzusetzen. So korreliert die Höhe der Plasmakonzentrationen der proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-8, IL-18, Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor (GM-CSF), aber auch die der anti-inflammatorischen Zytokine IL-10 und TGF- β mit dem Ausmaß der systemischen inflammatorischen Immunantwort und deren Beeinträchtigung von Organfunktionen. In diesem Zusammenhang zeigte sich auch, dass insbesondere IL-8 und IL-18 prädiktiven Charakter bezüglich der Mortalität aufweisen könnten. [94, 95] Die pro-inflammatorische wird von einer mehr oder minder ausgeprägten anti-inflammatorischen Zytokin-Ausschüttung beantwortet. IL-10 und TGF- β spiegeln eine anti-inflammatorische Immunantwort des Organismus wider und führen in vitro z. B. bei isolierten Monozyten zu einer verminderten Liberation proinflammatorischer Zytokine. [120] Zwar ist IL-10 vermutlich weder ein geeigneter Outcome-Marker [94], noch konnte dessen unmittelbare Beteiligung an der häufig im Anschluss an die EKZ beobachteten TNF- α -Herabregulierung demonstriert werden [12], dennoch wird die häufig mit erhöhten IL-10-Plasmakonzentrationen einhergehende, übermäßige anti-inflammatorische Immunantwort (CARS) als großes Problem der (kardiologischen) postoperativen Phase angesehen. [26, 67] Die Erfassung des jeweils aktuellen Immunstatus ist bisher im klinischen Alltag noch nicht möglich, eine eventuell in der Zukunft angewandte immunmodulatorische Therapie mit pro- bzw. anti-inflammatorischen Zytokinen oder Mediatoren setzt dies jedoch voraus. Nicht zuletzt werden zukünftig vermehrt Aspekte genetischer Polymorphismen von Zytokinen Berücksichtigung erlangen müssen. So konnte diesbezüglich bereits eine Beeinflussung der Inflammation im Rahmen kardiologischer Operationen gezeigt werden. [98]

STICKSTOFFMONOXID

NO ist ein biologischer Mediator mit wichtigen, regulativen physiologischen Eigenschaften und ubiquitärem Vorkommen. Zu den physiologischen Funktionen zählen Endothelzell-vermittelte Vasodilatation, Immunmodulation, Schmerzübertragung und andere. Während unter physiologischen Bedingungen die Bildung von NO durch die beiden konstitutiven enzymatischen Isoformen endotheliale NO-Synthase (eNOS) und neuronale NOS (nNOS) ge-

währleistet wird, ist die NO-Freisetzung während pathophysiologischer Prozesse maßgeblich durch die induzierbare Isoform iNOS bedingt. [81] Ausgelöst beispielsweise durch Inflammation, wird iNOS in verstärktem Maße in Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Endothelzellen u. v. a. gebildet. Das dadurch vermehrt entstehende NO – insbesondere in Verbindung mit Sauerstoffradikalen hochtoxisch – hat entscheidende Funktionen bei der Abtötung von (phagozytierten) Erregern. [10, 58] Allerdings kann diese Toxizität auch körpereigenes Gewebe betreffen, und somit werden inflammatorische Krankheitsbilder wie beispielsweise die Schocklunge (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) in engem Zusammenhang mit NO- bzw. NO-Sauerstoffradikal-Verbindungen gebracht. [103, 122] Wird NO in hohen Mengen aus Makrophagen oder Granulozyten freigesetzt, kann dies zu Nekrosierungen und Fibrosierungen des umgebenden Gewebes führen. [10] Diese Erkenntnisse und die Tatsache, dass NO durch eine massive Vasodilatation zu Hypotonie und Hypoperfusion im Rahmen von schwerer Sepsis und septischem Schock beiträgt, lassen leicht verkennen, dass NO – dosis- und zeitabhängig – durchaus auch protektive Eigenschaften zu vermitteln vermag. [10] So kann NO beispielsweise die Bildung von Thromben durch eine verminderte Adhäsion von Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten verhindern. [76] Dies konnte auch zum Teil schon in Tierexperimenten mithilfe von der Kardioplegielösung hinzugefügten pharmakologischen NO-Donoren demonstriert werden. [91] Ebenso konnte bei Patienten, die während der EKZ den NO-Donor Nitroprussid-Natrium in geringen, nicht hämodynamisch relevanten Dosierungen verabreicht bekamen, eine verminderte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, verbunden mit einer verbesserten kardialen Pumpfunktion, im Anschluss an die EKZ gezeigt werden. [44] Als Ursachen für die negativen Auswirkungen der EKZ auf die pulmonale Hämodynamik im Sinne einer pulmonalen Hypertonie und die myokardiale Perfusion wird eine verminderte, durch proinflammatorische Zytokine bedingte, lokale NO-Konzentration diskutiert. Dies hat einen gesteigerten Gefäßtonus und eine vermehrte Adhäsion neutrophiler Granulozyten und Thrombozyten zur Folge. [5, 9, 115]

Während und vor allem in der frühen Phase nach EKZ ist die NO-Produktion jedoch phasenweise vermutlich über das organprotektive Maß hinaus erhöht. [92, 93]

Die pulsatile EKZ führt frequenz- und amplitudenabhängig zur Freisetzung höherer Dosen von NO als die nicht-pulsatile EKZ. [19] Während diese frühe, unmittelbar zu Beginn der EKZ zu beobachtende NO-Freisetzung vermutlich durch eNOS – aktiviert durch auf Endothel wirkenden Scherstress – bedingt ist, stellt die Hauptquelle von NO im Anschluss an die EKZ iNOS dar. [50] Induktoren für die iNOS-Aktivierung im Zusammenhang kardiologischer Eingriffe stellen insbesondere proinflammatorische Zytokine [8, 111] und Endotoxin [122] dar, welche in der Lage sind, iNOS in nahezu jeder Zelle zu induzieren. [10] Beispielsweise kann in der Lunge von Patienten nach EKZ in erhöhtem Maße iNOS bestimmt werden, wobei Erkenntnisse aus Tierversuchen zeigen, dass iNOS in inflammatorisch aktivierten und in Lungengewebe eingewanderten neutrophilen Granulozyten den Hauptanteil des pulmonalen iNOS-Gehalts ausmachen. [33, 52, 92, 113] Inwieweit sich diese vermehrte pulmonale iNOS-Konzentration auch hinsichtlich funktioneller Marker, wie beispielsweise NO-Gehalt der exhalierten Luft, auswirkt sowie der Einfluss von partieller NO-Beatmung auf Lungen- und Myokardprotektion, bleibt derzeit noch Gegenstand der Forschung. [5, 16] Ebenso ist die Untersuchung des zeitlich-dynamischen Verlaufs der NO-Bildung in Abhängigkeit der an der Freisetzung beteiligten Enzyme (insbesondere iNOS) von größtem Interesse. Wie auch das Zytokin-Netzwerk betreffend, ist die Ergründung der Einflussnahme der EKZ auf die Balance des NO-Systems und dessen potenten, teilweise – dosisabhängig – konträren Auswirkungen auf den Organismus wichtiger Bestandteil einer pharmakologischen NO-Modulation.

ENDOTHEL UND ADHÄSION

Die Aktivierung, Adhäsion und Diapedese neutrophiler Granulozyten stellt einen entscheidenden frühen Mechanismus der Entzündung und evtl. Gewebsschädigung dar. Eine Vielzahl verschiedener, in Kombination agierender Adhäsionsmoleküle auf neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen sind hierfür verantwortlich. Im Zusammenhang mit der EKZ ist insbesondere das zu den Integrinen zählende CD11b/CD18-Adhäsionsmolekül untersucht. Dieses ist auf der Oberfläche von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen nachweisbar und bindet an ICAM-1, welches u. a. auf Endotheloberflächen vorkommt. [58] Zahlreiche Studien konnten eine verstärkte Expression von CD11b/CD18 im Rah-

men der EKZ demonstrieren [46, 49, 85], und die vermehrte Expression weiterer Adhäsionsmoleküle wie E- und P-Selektin in diesem Zusammenhang ist wahrscheinlich. Tierexperimentelle Studien legen nahe, dass im Rahmen der Adhäsion aktivierte neutrophile Granulozyten zu Lungenschäden und myokardialen Ischämie-Reperfusionsschäden beitragen. [36, 46, 47, 124] Die selektive Blockierung von Adhäsionsmolekülen mittels Antikörpern wird ebenfalls bereits im Tiermodell im Zusammenhang mit Ischämie-Reperfusionsschäden und EKZ untersucht. [20, 56] Zwar zeigen diese Tierexperimente erste Erfolge im Sinne einer Lungen- bzw. Herzprotektion, da die Blockierung von Adhäsionsmolekülen aber auch potenziell immunsuppressive Eigenschaften vermitteln kann, muss der Einsatz dieser Substanzen am Patienten derzeit noch kritisch betrachtet werden.

KOAGULATION – FIBRINOLYSE

Wie bereits erwähnt, führen pro-inflammatorische Zytokine zu einer vermehrten Freisetzung von Adhäsionsmolekülen auf der Oberfläche von Leukozyten und Endothelzellen. Dies führt zu einer vermehrten Adhäsion und Aktivierung von (vornehmlich) neutrophilen Granulozyten mit Gewebe- bzw. Endothel-schädigenden Folgen. Diese inflammatorische Reaktion bringt auch die vermehrte Freisetzung von Gewebstromboplastin (Tissue Factor; TF) aus Monozyten mit sich und trägt, unter der Verstärkung pro-inflammatorischer Zytokine, maßgeblich zur Aktivierung der Koagulation bei. Im Rahmen einer lokalen Inflammation ist diese Gerinnungsaktivierung mit dem protektiven Aspekt der thrombotisch bedingten Hemmung der Entzündungsausbreitung versehen. [58] Findet diese Gerinnungsaktivierung jedoch auf systemischer Ebene statt („disseminated intravascular coagulation“ [DIC]), so bildet sie die pathophysiologische Grundlage von Organversagen durch Mikrothrombosen mit entsprechend deletären Folgen für den Patienten mit Sepsis. Die Inflammation durch die EKZ führt zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Stimulation oben genannter gerinnungsaktivierender Mechanismen. Für weitere Details möchten wir auf den Artikel von Hartmann et al. in diesem Heft verweisen („Das Gerinnungssystem während extrakorporaler Zirkulation“).

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Das Immunsystem dient dem Organismus vornehmlich zur Abwehr von Krankheits-erregern. Insbesondere kardiochirurgische

Eingriffe unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation führen zu einer systemischen inflammatorischen Immunantwort. Wird diese vom Organismus nicht adäquat mit gegenregulatorischen anti-inflammatorischen Kompensationsmechanismen beantwortet, so ist dies mit dem nicht unerheblichen Risiko einer Organschädigung vergesellschaftet. Das Auftreten eines Multiorganversagens im Rahmen dieser systemischen Inflammation ist mit einer Mortalität von über 40 % versehen und stellt somit ein schwerwiegendes Problem der kardiovaskulären Chirurgie dar. Das genaue Verständnis des immunologischen Netzwerkes während extrakorporaler Zirkulation kann helfen, neue therapeutische „anti-inflammatorische“ Maßnahmen zu entwickeln. Denkbar ist auch eine Untersuchung von relevanten „Immunsystem-Polymorphismen“, um in Zukunft Risikopatienten zu identifizieren, damit diese dann gezielter therapiert werden können.

Diese Arbeit wurde gefördert durch die Forschungskommission Düsseldorf für A. Koch und K. Zacharowski sowie der DFG für K. Zacharowski (Za243/8-1).

LITERATUR

- [1] Alexander C, Rietschel ET: Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J Endotoxin Res* 2001; 7: 167–202
- [2] Andersen LW, Baek L, Degn H, Lehd J, Krasnik M, Rasmussen JP: Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 115–119
- [3] Andersen LW, Landow L, Baek L, Jansen E, Baker S: Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor-alpha concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1993; 21: 210–217
- [4] Anderson KV, Bokla L, Nusslein-Volhard C: Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: the induction of polarity by the Toll gene product. *Cell* 1985; 42: 791–798
- [5] Beghetti M, Silkoff PE, Caramori M, Holtby HM, Slutsky AS, Adatia I: Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 532–534
- [6] Bennett-Guerrero E, Ayuso L, Hamilton-Davies C, White WD, Barclay GR, Smith PK, King SA, Muhlbaier LH, Newman MF, Mythen MG: Relationship of preoperative antiendotoxin core antibodies and adverse outcomes following cardiac surgery. *JAMA* 1997; 277: 646–650
- [7] Beutler B: Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. *Nature* 2004; 430: 257–263
- [8] Bhagat K, Hingorani AD, Palacios M, Charles IG, Vallance P: Cytokine-induced venodilatation in humans in vivo: eNOS masquerading as iNOS. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 754–764
- [9] Bhagat K, Vallance P: Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997; 96: 3042–3047
- [10] Bogdan C: Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol* 2001; 2: 907–916
- [11] Bone RC: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1966; 24: 1125–1128
- [12] Borgermann J, Friedrich I, Flohe S, Spillner J, Majetschak M, Kuss O, Sablotzki A, Feldt T, Reidemeister JC, Schade FU: Tumor necrosis factor-alpha production in whole blood after cardiopulmonary bypass: down-regulation caused by circulating cytokine-inhibitory activities. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 608–617
- [13] Bornstein SR, Zacharowski P, Schumann RR, Barthel A, Tran N, Papewalis C, Rettori V, McCann SM, Schulze-Osthoff K, Scherbaum WA, Tarnow J, Zacharowski K: Impaired adrenal stress response in Toll-like receptor 2-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 16695–16700
- [14] Bornstein SR, Schumann RR, Rettori V, McCann SM, Zacharowski K: Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 expression in human adrenals. *Horm Metab Res* 2004; 36: 470–473
- [15] Bouter H, Schippers EF, Luelmo SA, Versteegh MI, Ros P, Guiot HF, Frolich M, van Dissel JT: No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 2002; 30: 38–43
- [16] Brett SJ, Quinlan GJ, Mitchell J, Pepper JR, Evans TW: Production of nitric oxide during surgery involving cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1998; 26: 272–278
- [17] Bruins P, te Velthuis VH, Yazdambakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, Wildevuur CR, Eijssman L, Trouwborst A, Hack CE: 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: 3542–3548
- [18] Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B: EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 580–588
- [19] Busse R, Fleming I: Pulsatile stretch and shear stress: physical stimuli determining the production of endothelium-derived relaxing factors. *J Vasc Res* 1998; 35: 73–84
- [20] Byrne JG, Smith WJ, Murphy MP, Couper GS, Appleyard RF, Cohn LH: Complete prevention of myocardial stunning, contracture, low-reflow, and edema after heart transplantation by blocking neutrophil adhesion molecules during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1589–1596
- [21] Carr JA, Silverman N: The heparin-protamine interaction. A review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40: 659–666
- [22] Carrick JB, Martins O Jr, Snider CC, Means ND, Enderson BL, Frame SB, Morris SA, Karlstad MD: The effect of LPS on cytokine synthesis and lung neutrophil influx after hepatic ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Surg Res* 1997; 68: 16–23
- [23] Cavarocchi NC, England MD, Schaff HV, Russo P, Orszulak TA, Schnell WA Jr,

- O'Brien JF, Pluth JR: Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass: correlation with complement activation. *Circulation* 1986; 74: III130-III133
- [24] Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW: Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497-503
- [25] Cohen IL: Definitions for sepsis and organ failure. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee Report. *Chest* 1993; 103: 656
- [26] Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-891
- [27] Collard CD, Vakeva A, Morrissey MA, Agah A, Rollins SA, Reenstra WR, Buras JA, Meri S, Stahl GL: Complement activation after oxidative stress: role of the lectin complement pathway. *Am J Pathol* 2000; 156: 1549-1556
- [28] Colletti LM, Burtch GD, Remick DG, Kunkel SL, Strieter RM, Guice KS, Oldham KT, Campbell DA Jr: The production of tumor necrosis factor alpha and the development of a pulmonary capillary injury following hepatic ischemia/reperfusion. *Transplantation* 1990; 49: 268-272
- [29] Colletti LM, Green M: Lung and liver injury following hepatic ischemia/reperfusion in the rat is increased by exogenous lipopolysaccharide which also increases hepatic TNF production in vivo and in vitro. *Shock* 2001; 16: 312-319
- [30] Conway EM, Van de Wouwer M, Pollefeyt S, Jurk K, Van Aken H, De Vriese A, Weitz JI, Weiler H, Hellings PW, Schaeffer P, Herbert JM, Collen D, Theilmeier G: The lectin-like domain of thrombomodulin confers protection from neutrophil-mediated tissue damage by suppressing adhesion molecule expression via nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Exp Med* 2002; 196: 565-577
- [31] Dauber IM, Parsons PE, Welsh CH, Giclas PC, Whitman GJ, Wheeler GS, Horwitz LD, Weil JV: Peripheral bypass-induced pulmonary and coronary vascular injury. Association with increased levels of tumor necrosis factor. *Circulation* 1993; 88: 726-735
- [32] de Vroeghe R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, Stooker W, Huybregts WA, Hack CE, van Barneveld L, Eijnsman L, Wildevuur CR: The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. *Anesth Analg* 2004; 98: 1586-1594, table
- [33] Delgado R, Rojas A, Galaria LA, Torres M, Duarte F, Shill R, Nafeh M, Santin E, Gonzalez N, Palacios M: Ca⁽²⁺⁾-independent nitric oxide synthase activity in human lung after cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1995; 50: 403-404
- [34] Dellinger RP, Bone RC: To SIRS with love. *Crit Care Med* 1998; 26: 178-179
- [35] Delves PJ, Roitt IM: The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49
- [36] Dreyer WJ, Michael LH, Millman EE, Berens KL, Geske RS: Neutrophil sequestration and pulmonary dysfunction in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass. Evidence for a CD18-dependent mechanism. *Circulation* 1995; 92: 2276-2283
- [37] Dybdahl B, Wahba A, Lien E, Flo TH, Waage A, Qureshi N, Sellevold OF, Espevik T, Sundan A: Inflammatory response after open heart surgery: release of heat-shock protein 70 and signalling through toll-like receptor-4. *Circulation* 2002; 105: 685-690
- [38] Ege T, Us MH, Sungun M, Duran E: Cytokine response in lower extremity ischemia/reperfusion. *J Int Med Res* 2004; 32: 124-131
- [39] Epstein J, Eichbaum Q, Sheriff S, Ezekowitz RA: The collectins in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 29-35
- [40] Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S: Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 1999; 84: 254-259
- [41] Fearon DT, Locksley RM: The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996; 272: 50-53
- [42] Fitch JC, Rollins S, Matis L, Alford B, Aranki S, Collard CD, Dewar M, Eleftheriades J, Hines R, Kopf G, Kraker P, Li L, O'Hara R, Rinder C, Rinder H, Shaw R, Smith B, Stahl G, Shernan SK: Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999; 100: 2499-2506
- [43] Fraser IP, Koziel H, Ezekowitz RA: The serum mannose-binding protein and the macrophage mannose receptor are pattern recognition molecules that link innate and adaptive immunity. *Semin Immunol* 1998; 10: 363-372
- [44] Freyholdt T, Massoudy P, Zahler S, Henze R, Barankay A, Becker BF, Meisner H: Beneficial effect of sodium nitroprusside after coronary artery bypass surgery: pump function correlates inversely with cardiac release of proinflammatory cytokines. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 372-378
- [45] Friedman G, Silva E, Vincent JL: Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998; 26: 2078-2086
- [46] Gillinov AM, Bator JM, Zehr KJ, Redmond M, Burch RM, Ko C, Winkelstein JA, Stuart RS, Baumgartner A, Cameron DE: Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 847-853
- [47] Gillinov AM, Redmond JM, Winkelstein JA, Zehr KJ, Herskowitz A, Baumgartner WA, Cameron DE: Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: a study in the complement-deficient dog. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 345-352
- [48] Gu YJ, van Oeveren W, Akkerman C, Boonstra PW, Huyzen RJ, Wildevuur CR: Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 917-922
- [49] Gu YJ, van Oeveren W, Boonstra PW, de Haan J, Wildevuur CR: Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 839-843
- [50] Hayashi Y, Sawa Y, Fukuyama N, Nakazawa H, Matsuda H: Inducible nitric oxide production is an adaptation to cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 149-155
- [51] Hazama S, Eishi K, Yamachika S, Noguchi M, Ariyoshi T, Takai H, Odate T, Matsukuma S, Onohara D, Yanatori M: Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly(2-methoxyethylacrylate)-coated circuits). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10: 90-96
- [52] Hickey MJ, Sihota E, Amrani A, Santamaria P, Zbytniuk LD, Ng ES, Ho W, Sharkey KA, Kubes P: Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in endotoxemia: chimeric mice reveal different cellular sources in various tissues. *FASEB J* 2002; 16: 1141-1143
- [53] Holers VM, Thurman JM: The alternative pathway of complement in disease: opportunities for therapeutic targeting. *Mol Immunol* 2004; 41: 147-152
- [54] Holmes CL, Russell JA, Walley KR: Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. *Chest* 2003; 124: 1103-1115
- [55] Homeister JW, Satoh P, Lucchesi BR: Effects of complement activation in the isolated heart. Role of the terminal complement components. *Circ Res* 1992; 71: 303-319
- [56] Horgan MJ, Wright SD, Malik AB: Antibody against leukocyte integrin (CD18) prevents reperfusion-induced lung vascular injury. *Am J Physiol* 1990; 259: L315-L319
- [57] Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, Burton GJ: Secretion of tumor necrosis factor-alpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol* 2004; 164: 1049-1061
- [58] Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M: *Immunologie Spektrum*, Akad Verl, Heidelberg/Berlin 2002
- [59] Jansen NJ, van Oeveren W, Gu YJ, van Vliet MH, Eijnsman L, Wildevuur CR: Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 744-747
- [60] Kahlke V, Schafmayer C, Schniewind B, Seeger D, Schreiber S, Schroder J: Are post-operative complications genetically determined by TNF-beta NcoI gene polymorphism? *Surgery* 2004; 135: 365-373
- [61] Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S: Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* 1993; 40: 1016-1021
- [62] Kharazmi A, Andersen LW, Baek L, Valerius NH, Laub M, Rasmussen JP: Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 381-385
- [63] Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 845-857
- [64] Kollef MH, Wragge T, Pasque C: Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995; 107: 1395-1401
- [65] Lahat N, Rahat MA, Ballan M, Weiss-Cerem L, Engelmayer M, Bitterman H: Hypoxia reduces CD80 expression on monocytes but enhances their LPS-stimulated TNF-alpha secretion. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 197-205

- [66] Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA: The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86: 973–983
- [67] Levy JH, Tanaka KA: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: S715–S720
- [68] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JSL, Ramsay G: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256
- [69] Marik PE: Definition of sepsis: not quite time to dump SIRS? *Crit Care Med* 2002; 30: 706–708
- [70] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546–1554
- [71] Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina J, Fuentes T, Moro J: Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1251–1257
- [72] McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 1995; 75: 724–733
- [73] Medzhitov R, Janeway C Jr: Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338–344
- [74] Medzhitov R, Janeway CA Jr: Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 4–9
- [75] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr: A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394–397
- [76] Mehta JL: Endothelium, coronary vasodilation, and organic nitrates. *Am Heart J* 1995; 129: 382–391
- [77] Meuer S, Hugli TE, Andreatta RH, Hadding U, Bitter-Suermann D: Comparative study on biological activities of various anaphylatoxins (C4a, C3a, C5a). Investigations on their ability to induce platelet secretion. *Inflammation* 1981; 5: 263–273
- [78] Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318: 1481–1486
- [79] Muckart DJ, Bhagwanjee S: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1789–1795
- [80] Naidu BV, Woolley SM, Farivar AS, Thomas R, Fraga CH, Goss CH, Mulligan MS: Early tumor necrosis factor- α release from the pulmonary macrophage in lung ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1502–1508
- [81] Nathan C: Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6: 3051–3064
- [82] Noguchi M, Eishi K, Tada S, Yamachika S, Hazama S, Izumi K, Tanigawa K: Biocompatibility of poly(2-methoxyethylacrylate) coating for cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 9: 22–28
- [83] Ranucci M, Mazzucco A, Pessotto R, Grillone G, Casati V, Porreca L, Maugeri R, Meli M, Magagna P, Cirri S, Giomarelli P, Lorusso R, de Jong A: Heparin-coated circuits for high-risk patients: a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 994–1000
- [84] Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF: Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275: 1007–1012
- [85] Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM, Mathew J, Hines R, Smith BR: Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood* 1992; 79: 1201–1205
- [86] Rinder CS, Rinder HM, Johnson K, Smith M, Lee DL, Tracey J, Polack G, Higgins P, Yeh CG, Smith BR: Role of C3 cleavage in monocyte activation during extracorporeal circulation. *Circulation* 1999; 100: 553–558
- [87] Rinder CS, Rinder HM, Smith BR, Fitch JC, Smith MJ, Tracey JB, Matis LA, Squinto SP, Rollins SA: Blockade of C5a and C5b-9 generation inhibits leukocyte and platelet activation during extracorporeal circulation. *J Clin Invest* 1995; 96: 1564–1572
- [88] Roche DA, Gaffin SI, Wells MT, Koen Y, Brock-Utine JG: Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 832–837
- [89] Rossi M, Sganga G, Mazzone M, Valenza V, Guarneri S, Portale G, Carbone L, Gatta L, Pioli C, Sanguinetti M, Montalto M, Glietta F, Fadda G, Schiavello R, Silveri NG: Cardiopulmonary bypass in man: role of the intestine in a self-limiting inflammatory response with demonstrable bacterial translocation. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 612–618
- [90] Rothenburger M, Soeparwata R, Deng MC, Berendes E, Schmid C, Tjan TD, Wilhelm MJ, Erren M, Bocker D, Scheld HH: The impact of anti-endotoxin core antibodies on endotoxin and cytokine release and ventilation time after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 124–130
- [91] Ruvolo G, Greco E, Speziale G, Mercogliano D, Marino B: „Mold-like“ calcification of the left atrium and of the pulmonary veins. Total endoatriectomy in a patient undergoing mitral valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 54–55
- [92] Ruvolo G, Greco E, Speziale G, Tritapepe L, Marino B, Mollace V, Nistico G: Nitric oxide formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1055–1057
- [93] Ruvolo G, Speziale G, Greco E, Tritapepe L, Mollace V, Nistico G, Marino B: Nitric oxide release during hypothermic versus normothermic cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 651–654
- [94] Sablotzki A, Dehne MG, Friedrich I, Grond S, Zickmann B, Muhling J, Silber RE, Czeslick EG: Different expression of cytokines in survivors and non-survivors from MODS following cardiovascular surgery. *Eur J Med Res* 2003; 8: 71–76
- [95] Sablotzki A, Mann V, Simm A, Czeslick E: Veränderungen des Zytokin-Netzwerkes bei eskalierendem SIRS nach herzchirurgischen Operationen. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36: 552–559
- [96] Sands KE, Bates DW, Lancken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR: Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997; 278: 234–240
- [97] Sbrana S, Parri MS, De Filippis R, Gianetti J, Clerico A: Monitoring of monocyte functional state after extracorporeal circulation: a flow cytometry study. *Cytometry* 2004; 58B: 17–24
- [98] Schroeder S, Borger N, Wrigge H, Welz A, Putensen C, Hoeft A, Stuber F: A tumor necrosis factor gene polymorphism influences the inflammatory response after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 534–537
- [99] Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Faymonville ML, Messmer BJ, Buro-Rathsmann K, von Bernuth G: Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 978–987
- [100] Senfifleben U, Karin M: The IKK/NF- κ B pathway. *Crit Care Med* 2002; 30: S18–S26
- [101] Shastri KA, Logue GL, Stern MP, Rehman S, Raza S: Complement activation by heparin-protamine complexes during cardiopulmonary bypass: effect of C4A null allele. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 482–488
- [102] Sierra R, Rello J, Bailen MA, Benitez E, Gordillo A, Leon C, Pedraza S: C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2038–2045
- [103] Sittipunt C, Steinberg KP, Ruzinski JT, Myles C, Zhu S, Goodman RB, Hudson LD, Matalon S, Martin TR: Nitric oxide and nitrotyrosine in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 503–510
- [104] Souza DG, Vieira AT, Soares AC, Pinho V, Nicoli JR, Vieira LQ, Teixeira MM: The essential role of the intestinal microbiota in facilitating acute inflammatory responses. *J Immunol* 2004; 173: 4137–4146
- [105] Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM: Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1008–1016
- [106] Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, Kamada N, Kataoka M, Jishage K, Ueda O, Sakaguchi H, Higashi T, Suzuki T, Takashima Y, Kawabe Y, Cynshi O, Wada Y, Honda M, Kurihara H, Aburatani H, Doi T, Matsumoto A, Azuma S, Noda T, Toyoda Y, Itakura H, Yazaki Y, Kodama A: A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature* 1997; 386: 292–296
- [107] Takahashi T, Kunimoto F, Ichikawa H, Ishikawa S, Sato Y, Hasegawa Y, Morishita Y: Gastric intramucosal pH and hepatic venous oximetry after cardiopulmonary bypass in valve replacement patients. *Cardiovasc Surg* 1996; 4: 308–310
- [108] Takeda K, Kaisho T, Akira S: Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 335–376
- [109] Thomas CA, Li Y, Kodama T, Suzuki H, Silverstein SC, El Khoury J: Protection from lethal gram-positive infection by macrophage

scavenger receptor-dependent phagocytosis. *J Exp Med* 2000; 191: 147–156

[110] Tian B, Brasier AR: Identification of a nuclear factor kappa B-dependent gene network. *Recent Prog Horm Res* 2003; 58: 95–130

[111] Tsujino M, Hirata Y, Imai T, Kanno K, Eguchi S, Ito H, Marumo F: Induction of nitric oxide synthase gene by interleukin-1 beta in cultured rat cardiocytes. *Circulation* 1994; 90: 375–383

[112] Ueyama K, Nishimura K, Nishina T, Nakamura T, Ikeda T, Komeda M: PMEA coating of pump circuit and oxygenator may attenuate the early systemic inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery. *ASAIO J* 2004; 50: 369–372

[113] Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, Kelly RA, Smith TW: Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 155–167

[114] Vakeva AP, Agah A, Rollins SA, Matis LA, Li L, Stahl GL: Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy. *Circulation* 1998; 97: 2259–2267

[115] Vallance P, Collier J, Bhagat K: Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997; 349: 1391–1392

[116] Verrier ED, Shernan SK, Taylor KM, Van de Werf F, Newman MF, Chen JC, Carrier M, Haverich A, Malloy KJ, Adams PX, Todaro TG, Mojcik CF, Rollins SA, Levy JH: Terminal complement blockade with pexelizumab during coronary artery bypass graft surgery requiring cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *JAMA* 2004; 291: 2319–2327

[117] Vincent JL: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25: 372–374

[118] Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 269–276

[119] Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676–692

[120] Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM: Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B (NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem* 1995; 270: 9558–9563

[121] Weitkemper HH, Spilker A, Knobl HJ: Untersuchung zur möglichen Keimreduzierung in Wasserkreisläufen am Beispiel von Hypothermie-Geräten. *Kardiotechnik* 2003; 3:107–111

[122] Wizemann TM, Gardner CR, Laskin JD, Quinones S, Durham SK, Goller NL, Ohnishi ST, Laskin DL: Production of nitric

oxide and peroxynitrite in the lung during acute endotoxemia. *J Leukoc Biol* 1994; 56: 759–768

[123] Yin L, Ohtaki H, Nakamachi T, Dohi K, Iwai Y, Funahashi H, Makino R, Shioda S: Expression of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) following transient cerebral ischemia. *Acta Neurochir* 2003; Suppl 86: 93–96

[124] Youker KA, Hawkins HK, Kukielka GI, Perrard JL, Michael LH, Ballantyne CM, Smith CW, Entman ML: Molecular evidence for induction of intracellular adhesion molecule-1 in the viable border zone associated with ischemia-reperfusion injury of the dog heart. *Circulation* 1994; 89: 2736–2746

[125] Zhang G, Ghosh S: Toll-like receptor-mediated NF-kappaB activation: a phylogenetically conserved paradigm in innate immunity. *J Clin Invest* 2001; 107: 13–19

Priv.-Doz. Dr. Dr. Kai Zacharowski,
Jr.-Professur
Dr. Alexander Koch
Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Anästhesiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
E-Mail:
kai.zacharowski@uni-duesseldorf.de
alexander.koch@uni-duesseldorf.de