
Zytokinregulation bei chronischer Herzinsuffizienz,
extrakorporaler Zirkulation und Herztransplantation

Gewidmet

meinen Lehrern in Dankbarkeit

meiner Familie in Liebe

M. C. Deng

**Zytokinregulation
bei chronischer
Herzinsuffizienz,
extrakorporaler
Zirkulation und
Herztransplantation**

STEINKOPFF
DARMSTADT



Priv.-Doz. Dr. med. Mario C. Deng

Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Universität Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
D-48129 Münster

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Deng, Mario C.:

Zytokinregulation bei chronischer Herzinsuffizienz, extrakorporaler
Zirkulation und Herztransplantation / M. C. Deng. – Darmstadt:
Steinkopff, 1997
Zugl.: Münster (Westfalen), Univ., Habil.-Schr.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrages, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der Fassung vom 24. Juni 1985 zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© 1997 by Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH & Co. KG, Darmstadt
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1997
Verlagsredaktion: Sabine Ibkendanz – Herstellung: Heinz J. Schäfer
Umschlaggestaltung: Erich Kirchner, Heidelberg

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Veröffentlichung berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

ISBN-13: 978-3-7985-1078-4 e-ISBN-13: 978-3-642-48012-6
DOI: 10.1007/978-3-642-48012-6

Vorwort

Obwohl die Risikofaktorenforschung der letzten 50 Jahre erhebliche Fortschritte in der Vorbeugung der Herz-Kreislauf-Krankheiten mit sich gebracht hat, machen diese mit 50% weiterhin den größten Teil der Todesursachen in den industrialisierten Ländern aus. Bei verbesserter Behandlung und Überlebensrate des akuten Myokardinfarktes steigt die Zahl der Patienten, die eine eingeschränkte Pumpfunktion der linken Herzkammer bis hin zur Herzinsuffizienz im Endstadium entwickeln. Dabei hat sich die Zahl chronisch herzinsuffizienter Menschen in den letzten 20 Jahren weltweit verdreifacht. Immer häufiger unterziehen sich Patienten mit einer linksventrikulären Funktionsstörung einer Operation mit der Herz-Lungen-Maschine, sei es zur Myokardrevaskularisation oder zum Herzklappenersatz. Im Endstadium der Herzinsuffizienz hat sich die Herzverpflanzung inzwischen etabliert. Durch die Erforschung der neurohormonalen Systeme hat sich in den letzten drei Jahrzehnten das Verständnis der Pathophysiologie der Pumpfunktionsstörung vertieft. Insbesondere die Einsicht in die Existenz eines Teufelskreises durch Daueraktivierung des sympathischen und Renin-Angiotensin-Systemes hat zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze geführt. In jüngerer Zeit ist dieses pathophysiologische Verständnis um die Erkenntnis bereichert worden, daß eine Aktivierung des Immunsystemes mit überschießender Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren, genannt Zytokine, ebenfalls möglicherweise zur Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktionsstörung beitragen. Die in der vorliegenden Habilitationsschrift untersuchte Hypothese, daß es sich bei dieser Form der Regulation um eine gemeinsame biologische Endstrecke bei Pumpfunktionsstörung unterschiedlicher Ursachen, sei es bei terminaler Herzinsuffizienz infolge koronarer Herzkrankheit oder idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie, bei Entwöhnungsproblemen nach extrakorporaler Zirkulation oder bei akuter Dysfunktion nach Herztransplantation handelt, ist originell. Sie entstand aus der interdisziplinären Arbeitssituation der Universität Münster auf der Basis der besonderen Kooperation der im Herzzentrum vereinigten Disziplinen der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, der Medizinischen Klinik C – Kardiologie und Angiologie – und der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Zytokinregulationsmuster, insbesondere ihre Beziehung zu klassischen Determinanten der Pumpfunktion wie Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz tragen grundlegend zum Verständnis innerhalb der Herz-Kreislauf-Medizin bei. Ich wünsche deshalb diesem Buch eine gute Verbreitung. Es gehört auf den Schreibtisch eines jeden Arztes, der im Bereich der Betreuung von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, vor und nach Operation mit der Herz-Lungen-Maschine und nach Herztransplantation tätig ist.

Münster, im Februar 1997

Prof. Dr. med. Hans H. Scheld

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 Zytokin-Netzwerk	1
1.1.1 Überblick	1
Charakterisierung	1
Wirkprofile einzelner Zytokine	3
Vernetzung mit dem Immunsystem	6
Vernetzung mit dem Endothelsystem	9
Vernetzung mit dem endokrinen System	10
Vernetzung mit dem Nervensystem	12
Vernetzung mit weiteren Mediatorsystemen	12
1.1.2 Beziehung zu klinischen Syndromen	12
Infektion/Sepsis/Schock/Organversagen	12
Trauma/Operation	13
Chronische Herzinsuffizienz	13
Extrakorporale Zirkulation	15
Herztransplantation	15
Koronare Herzkrankheit	18
Weitere Befunde	18
1.1.3 Beziehung zur kardialen Pumpfunktion	18
Kontraktilität	18
Nachlast	21
Vorlast	21
Herzrhythmus	22
Diastolische Funktion	22
Koronarblutfluß	22
Energiestoffwechsel	22
1.1.4 Molekulare Mechanismen	22
Transkriptionelle Aktivierung von Zytokinen	22
Signaltransduktion	23
Feedback-Mechanismen	24
1.2 Linksventrikuläre Dysfunktion	24
1.2.1 Einleitung	24
Begriffsbestimmung	24
Epidemiologie	25
1.2.2 Determinanten der Pumpfunktion	26
Systole	27
Diastole	29
Koronarblutfluß	29
Energiestoffwechsel	30
Neurohumorale Regulation	30

1.2.3	Pathophysiologie	31
	Pumpfunktions-Indices	31
	Vorlaststeigerung	31
	Kontraktilitätsteigerung	32
	Herzfrequenzsteigerung	32
	Hypertrophie	32
	Vasokonstriktion	33
1.2.4	Determinanten der Progression	33
	Neurohumorale Daueraktivierung	33
	Circulus vitiosus	34
1.2.5	Therapeutische Strategien	35
	Therapieziele	35
	Stufenkonzept	35
1.3	Studienhypothese	35
2	METHODEN	37
2.1	Studienaufbau	37
2.1.1	Überblick	37
2.1.2	Zytokin-Bestimmung	37
2.1.3	Invasive Hämodynamik	42
2.1.4	Echokardiographie	43
2.1.5	Klinik	44
2.2	Studie Chronische Herzinsuffizienz	44
2.2.1	Patienten	44
2.2.2	Studienprotokoll	44
2.2.3	Dobutamin-Infusion	46
2.3	Studie Extrakorporale Zirkulation	46
2.3.1	Patienten	46
	Bypass-OP mit guter präoperativer Pumpfunktion	46
	Bypass-OP mit schlechter präoperativer Pumpfunktion	46
2.3.2	Studienprotokoll	46
2.3.3	Management während extrakorporaler Zirkulation	48
2.4	Herztransplantation	49
2.4.1	Patienten	49
2.4.2	Studienprotokoll	49
2.4.3	Endomyokardbiopsie	50
2.5	Statistik	51
2.5.1	Programmpaket	51
2.5.2	Deskriptive Analyse	51
2.5.3	Analyse serieller Messungen	51
2.5.4	Korrelationsanalysen	51
2.5.5	Gruppenvergleich	52
2.5.6	Signifikanzniveau	52

3	ERGEBNISSE	53
3.1	Chronische Herzinsuffizienz	53
3.1.1	Patientenkollektiv	53
3.1.2	Zytokin-Grunddaten	54
3.1.3	Hämodynamik-Grunddaten	55
3.1.4	Korrelation der Grunddaten	55
3.1.5	Verläufe unter Intervention	63
3.1.6	Korrelation zur Klinik	63
3.1.7	Zusammenfassung	65
3.2A	Extrakorporale Zirkulation bei Ejektionsfraktion>55%	68
3.2A.1	Patientenkollektiv	68
3.2A.2	Zytokin-Grunddaten	68
3.2A.3	Hämodynamik-Grunddaten	70
3.2A.4	Korrelation der Grunddaten	71
3.2A.5	Verläufe unter Intervention	72
3.2A.6	Korrelation zur Klinik	73
3.2A.7	Zusammenfassung	73
3.2B	Extrakorporale Zirkulation bei Ejektionsfraktion<45%	74
3.2B.1	Patientenkollektiv	74
3.2B.2	Zytokin-Grunddaten	75
3.2B.3	Hämodynamik-Grunddaten	77
3.2B.4	Korrelation der Grunddaten	80
3.2B.5	Verläufe unter Intervention	83
3.2B.6	Korrelation zur Klinik	85
3.2B.7	Zusammenfassung	87
3.3	Herztransplantation	88
3.3.1	Patientenkollektiv	88
3.3.2	Zytokin-Grunddaten	89
3.3.3	Hämodynamik-Grunddaten	90
3.3.4	Korrelation der Grunddaten	91
3.3.5	Verläufe unter Intervention	108
3.3.6	Korrelation zur Klinik	108
3.3.7	Zusammenfassung	111
4	DISKUSSION	113
4.1	Vergleichende Synopsis der Daten	113
4.1.1	Interleukin-6	113
4.1.2	Tumor-Nekrose-Faktor- α	114
4.1.3	Interleukin-2	114
4.1.4	Interleukin-2-Rezeptor	115
4.1.5	Arterielle und venöse Spiegel	115
4.1.6	Vernetzung/Feedback	116
4.1.7	Akute versus chronische Regulation	116
4.1.8	Zytokinmuster 1 versus 2	116

4.2	Chronische Herzinsuffizienz	118
4.2.1	Kritische Einordnung	118
4.2.2	Beziehung zur Hämodynamik	119
4.2.3	Effekte der Dobutamin-Gabe	119
4.2.4	Bedeutung der Ätiologie	119
4.2.5	Beziehung zur Klinik	120
4.3	Extrakorporale Zirkulation	121
4.3.1	Kritische Einordnung	121
4.3.2	Beziehung zur Hämodynamik	124
4.3.3	Effekte der extrakorporalen Zirkulation	125
4.3.4	Folgen der Ventrikeldysfunktion	125
4.3.5	Beziehung zur Klinik	125
4.4	Herztransplantation	126
4.4.1	Kritische Einordnung	126
4.4.2	Beziehung zur Hämodynamik	126
4.4.3	Auswirkungen der Immunsuppression	127
4.4.4	Stellenwert der Biopsie	127
4.4.5	Beziehung zur Klinik	128
4.5	Limitationen	129
4.6	Versuch einer Interpretation	130
4.6.1	Zytokin-Regulationsmuster als Kompensationsvorgang	130
4.6.2	Implikationen für pharmakologische Intervention	136
4.6.3	Implikationen für die Zytokinforschung	136
5	LITERATUR	139
6	ABKÜRZUNGEN	157
7	REGISTER	161