

Aus der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Herr Prof. Dr. B. Zwißler

**Einfluss einer perioperativen Omega-3-Fettsäure Infusion auf die
hämodynamische Funktion bei kardiochirurgischen
Bypasspatienten**

Eine doppelblind, placebokontrollierte, randomisierte Singlecenter Studie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Marco Galle

Neustadt am Rübberge

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter	Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz
Mitberichterstatter	Priv. Doz. Dr. Paolo Brenner Priv. Doz. Dr. Christian Kupatt
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter	Dr. med. Matthias Göpfert
Dekan	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung	22.10.2009

Für Monika

ABKÜRZUNGSVERZEICHNISS	7
1. EINLEITUNG.....	9
2. AKTUELLER STAND DER WISSENSCHAFT.....	11
2.1. Systemische Inflammationsreaktion (SIRS).....	11
2.1.1. Einteilung der Inflammationsreaktionen	11
2.1.2. Auswirkungen der Inflammationsreaktion	13
2.2. Extrakorporale Zirkulation und SIRS.....	13
2.2.1. Triggerfaktoren der Inflammation	15
2.2.1.1. Komplementaktivierung	15
2.2.1.2. Kinin-Kallikrein System	18
2.2.1.3. Gerinnungsaktivierung und Fibrinolyse	19
2.2.1.4. Endotoxin	21
2.2.2. Aktivierung des Immunsystems	22
2.2.2.1. Zytokin.....	22
2.2.2.1.1. Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α)	23
2.2.2.1.2. Interleukin (IL)-6.....	23
2.2.2.1.3. Interleukin (IL)-8.....	24
2.2.2.1.4. Interleukin (IL)-10.....	25
2.2.2.2. Leukozyten und Adhäsionsmoleküle	26
2.2.2.3. Thrombozyten	27
2.2.2.4. Vasoaktive Substanzen	27
2.2.2.5. Freie Sauerstoffradikale.....	28
2.2.2.6. Arachidonsäure Metaboliten	29
2.2.2.7. Platelet Activating Factor (PAF).....	29
2.3. Antiinflammatorische Therapie.....	29
2.3.1. Kortikoide	30
2.3.2. Proteaseninhibitoren	30
2.3.3. Heparin und andere Glykosaminoglykane	32
2.3.4. Antioxidantien und Freie Radikalfänger	32
2.3.5. ACE-Hemmer	33
2.3.6. Phosphodiesterasehemmer	34
2.3.7. Komplementhemmung und monoklonale Antikörper	34
2.4. Fettsäuren und Inflammation	34
2.4.1. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	35
2.4.1.1. Enzymatischer Metabolismus von mehrfach ungesättigten Fettsäuren	35
2.4.2. Fettsäuren und die Eicosanoidsynthese	37
2.4.2.1. Enzymatische Eicosanoidsynthese aus ω -6-Fettsäuren	37
2.4.2.2. Enzymatische Eicosanoidsynthese aus ω -3-Fettsäuren	40
2.4.2.3. Die verschiedenen Eicosanoidmuster und Ihre Wirkung.....	42
2.4.3. Lipidperoxidation durch freie Radikale	44
2.4.3.1. Isoprostansynthese aus Arachidonsäure.....	44
2.4.3.2. Isothromboxansynthese aus Arachidonsäure.....	46
2.4.3.3. Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf die Lipidperoxidation	46
2.4.4. Immunmodulation durch ω -3-Fettsäuren	47
2.4.4.1. Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf die Zytokinproduktion.....	47
2.4.4.2. Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf die Signaltransduktion	49
2.4.4.3. Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf die Antigenpräsentation	49
2.4.5. Klinische Anwendung von ω -3-Fettsäuren	50
2.4.5.1. Herz-Kreislauf-Erkrankungen	50
2.4.5.2. Pulmonale Erkrankungen.....	52
2.4.5.3. Entzündliche Darmerkrankungen	52
2.4.5.4. Psoriasis.....	53
2.4.5.5. Sepsis und SIRS.....	53

3. ZIEL DER STUDIE.....	55
4. STUDIENDESIGN, MATERIAL UND METHODIK.....	56
4.1. Studiendesign	56
4.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	56
4.3. Randomisierung.....	58
4.4. Studienmedikation	59
4.4.1. Prüfpräparat – Omegaven 10%®	59
4.4.2. Vergleichspräparat – Intralipid 2,5%®	60
4.4.3. Dosierung und Applikationszeitpunkte	60
4.5. Aufbau und Methodik der Studie	61
4.5.1. Studienzeitplan	61
4.5.2. Abschnitt A: Einschluss der Patienten bis Narkoseeinleitung	61
4.5.3. Abschnitt B: Narkoseeinleitung bis OP-Ende	61
4.5.3.1. Narkoseeinleitung und Anästhesie.....	62
4.5.3.2. Operatives Rovedere	64
4.5.4. Abschnitt C: OP-Ende bis 48 Stunden postoperativ.....	65
4.5.4.1. Intensivaufenthalt	66
4.5.5. Abschnitt D: 48 Stunden nach OP-Ende bis Krankenhausentlassung.....	68
4.5.6. Hämodynamische Therapieführung	68
4.5.6.1. PiCCOplus®	69
4.5.6.2. Transkardiopulmonale Thermodilution.....	69
4.5.6.3. Pulskonturanalyse	71
4.5.6.4. Hämodynamischer Therapiealgorithmus	71
4.5.7. Statistische Verfahren und Berechnungen.....	73
5. ERGEBNISSE.....	74
5.1. Verlauf der Studie	74
5.1.1. Demographische Daten.....	74
5.1.2. Chirurgische Daten.....	75
5.2. Hämodynamische Parameter	77
5.3. Nachbeatmungsdauer und Gasaustausch.....	79
5.4. Flüssigkeits- und hämodynamisch wirksamer Medikationsbedarf.....	80
5.4.1. Flüssigkeits- und Transfusionsbedarf.....	80
5.4.2. Inotrope und vasoaktive Medikation	85
5.4.3. Hämodynamische Messwerte	86
5.5. Laborparameter.....	89
5.6. Klinischer Verlauf	91
5.6.1. Intensivstation.....	91
5.6.2. Postoperativer Verlauf auf Normalstation.....	92
5.7. Adverse Events	92
5.7.1. Severe Adverse Events	92
5.7.2. Adverse Events.....	93
6. DISKUSSION.....	94

7. ZUSAMMENFASSUNG	114
8. LITERATURVERZEICHNISS	116
9. Anhang	137
9.1. Studienzeitplan	137
9.2. Patienteninformation und Einverständniserklärung	140
10. Danksagung	146
11. Lebenslauf	147

Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACT	Activated clotting time
AE	Adverse event
ALA	α -Linolensäure
ALI	Acute lung injury
APACHEII	Acute physiology and chronic health evaluation score
APC	Aktiviertes Protein C
ATIII	Antithrombin III
BMI	Body Mass Index
CABG	Aortokoronare Bypassoperation
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase Klasse MB
cNOS	Physiologische Stickoxidsynthetase
COX	Cyclooxygenase
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
CRP	C-reaktives Protein
DAP	Diastolischer arterieller Druck
DHA	Docosahexaensäure
ecNOS	Endothelzellstickoxidsynthetase
EDAI	Enddiastolic area index
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPA	Eicosahexaensäure
EVLW/EVLWI	Extravaskuläres Lungenwasser/-index
F _I O ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FS	Fettsäuren
GEDV/GEDVI	Globales enddiastolisches Volumen/-index
HDA	High dose Aprotinin
HMWK	High molecular weight kininogen
HF	Herzfrequenz
HZV/Hi	Herzzeitvolumen/Herzindex
ICAM	Intercellular adhesion molecule
ICU	Intensive care unit
IL	Interleukin
IL-1ra	Interleukin 1 - Rezeptorantagonist
iNOS	Induzierbare Stickoxidsynthetase
IsoTX	Isotromboxan
ITBV/ITBVI	Intrathorakales Blutvolumen/-index
KIU	Kallikrein inhibiting units

KKS	Kinin-Kallikrein-System
LA	Linolensäure
LDA	Low Dose Aprotinin
LOX	Lipoxygenase
LPS	Lipopolysaccharid
LT	Leukotrien
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MODS	Multiorganversagen
NF- κ B	Nuklearer Faktor Kappa B
NO	Stickoxid
NOS	Stickoxidsynthetase
OFR	Oxygen derived free radicals
OPCAB	Off-pump coronary artery bypass grafting
PAF	Platelet Activating Factor
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
PAOP	Pulmonalerterieller Verschlußdruck, Wedge-Druck
PDE	Phosphodiesterase
PECAM	Platelet endothelial adhesion molecule
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PG	Prostaglandin
PMEA	Poly-2-Methoxyethylacrylat
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SAE	Severe adverse event
SAP	Systolischer arterieller Druck
SAPSS	Simplified acute physiologic score system
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SV/SVI	Schlagvolumen/-index
SVR/I	Systemischer vaskulärer Widerstand/-index
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TF	Tissue factor
TGF- β	Transforming growth factor β
TISS	Therapeutic intervention scoring system
TNFsr1 und 2	Soluble TNF receptor 1 und 2
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor α
t-PA	Tissue plasminogen activator
TX	Thromboxan
VCAM	Vascular cell adhesion molecule
ZVD	Zentraler Venendruck
ω -3-PUFA	Omega-3-Fettsäure
ω -6-PUFA	Omega-6-Fettsäure

1. Einleitung

Herzchirurgische Eingriffe gehören in industrialisierten Staaten zu den am häufigsten durchgeführten Operationen. Im Jahr 2004 wurden 96340 Herzoperationen mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) in Deutschland durchgeführt [Dtsch. Ärzteblatt 2005]. Obwohl deutliche Fortschritte im Management dieser Patienten und Innovationen auf dem Gebiet der operativen Techniken erreicht werden konnten, lag die Krankenhaussterblichkeit nach koronarchirurgischen Operationen mit elektiver oder dringlicher Indikation im Jahr 2004 bei 2,41%.

Durch die Anwendung der HLM kommt es in Abhängigkeit von der Laufzeit dieser extrakorporalen Zirkulation durch die Interaktion von Blut mit Fremdoberflächen zu erheblichen unerwünschten Begleiterscheinungen. Eine häufige Komplikation ist das akute systemische Entzündungsreaktions-Syndrom (Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS).

Diese generalisierte Aktivierung von Entzündungsreaktionen des Organismus ist charakterisiert durch Fieber oder Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe und Veränderungen im weißen Blutbild. Klinisch stehen diverse Organdysfunktionen bedingt durch eine Zunahme der Gefäßpermeabilität und einem Versagen der peripheren Gefäßregulation im Vordergrund. Infolge der hieraus entstehenden Mikrozirkulationsstörungen kommt es zu klinischen Phänomenen wie dem akuten Lungen- und Nierenversagen bis hin zum Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS). Die Inzidenz von MODS wird bei dieser Patientengruppe mit 11%, die Mortalitätsrate mit 41% angegeben [Kollef 1995].

Unterschiedlich angewandte pharmakologische, mechanische und hämodynamische Konzepte versuchen, die Intensität der SIRS zu reduzieren. Bislang wurden nur wenige Konzepte zur spezifischen Modifikation auf Mediatorenebene untersucht, um die Entstehung eines SIRS zu verhindern. Der Einsatz von Aprotinin als Proteasehemmer ist hier als einziges Verfahren bislang etabliert, wird aufgrund widersprüchlicher Daten über Wirkung und Nebenwirkungen in jüngster Zeit jedoch vermehrt hinterfragt [Mangano 2006, Dietrich 2006].

Mit der Anwendung von Omega-3-Fettsäuren steht eine bisher nicht untersuchte Option zur Verfügung, SIRS und die Entstehungskaskade der Entzündungsmediatoren bei herzchirurgischen Patienten zu beeinflussen.

Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss einer perioperativen Infusion von Omega-3-Fettsäuren auf die hämodynamische Situation und den Volumen- und Katecholaminbedarf bei herzchirurgischen Patienten zu untersuchen. Als Zielparameter dienten hierbei hämodynamische Analysen mittels transpulmonaler Thermodilutionstechnik und arterieller Pulsconturanalyse (PiCCOplus[®] System) und eine exakte Volumen- und Katecholaminbilanzierung.

2. Aktueller Stand der Wissenschaft

2.1. Systemische Inflammationsreaktion (SIRS)

2.1.1. Einteilung der Inflammationsreaktionen

Eine Entzündungsreaktion ist die Antwort des Körpers auf eine Gewebeverletzung und stellt eine schnelle, effektive Gegenmaßnahme des Organismus auf humoraler und zellulärer Ebene dar [Davies 1997].

Das *Systemic Inflammatory Response Syndrom* (SIRS) wurde 1991 auf einer Konsensuskonferenz des *American College of Chest Physicians* vom Komitee der *Society of Critical Care Medicine* definiert [Bone 1992]. Es bezeichnet die erste Stufe einer systemischen proinflammatorischen Reaktion des Immunsystems auf eine Läsion. Dabei wird berücksichtigt, dass die typischen Entzündungszeichen wie Fieber, Leukozytose und Veränderungen der Hämodynamik infolge der Interaktionen verschiedener pathophysiologisch relevanter Zytokine und zellulärer Mediatoren sowohl durch eine Infektion als auch infolge von nichtinfektiösen Entzündungsreaktionen auftreten können. Bei Vorliegen einer systemischen Inflammationsreaktion mit vermuteter oder nachgewiesener infektiöser Genese liegt definitionsgemäß eine Sepsis vor. Die Definitionen der verschiedenen inflammatorischen Syndrome sind in Tabelle 1 dargestellt.

Bakteriämie	Bakteriennachweis im Blut, in der Regel durch Blutkulturen
Septikämie	Anwesenheit von Mikroben oder mikrobieller Toxine im Blut
SIRS	2 oder mehr der nachfolgenden Befunde: (1) Fieber (oral >38°C) oder Hypothermie (<36°C) (2) Tachypnoe (>24/min) (3) Tachykardie (>90/min) (4) Leukozytose (>12.000/μl) oder Leukopenie (<4.000/μl) oder über 10% Stabkernige Granulozyten Genese infektiös oder nicht infektiös
Sepsis	SIRS mit nachgewiesener oder vermuteter infektiöser Genese
schwere Sepsis (entspricht septischem Syndrom)	Sepsis mit Zeichen der Organdysfunktion (z.B. metabolische Azidose, akute Enzephalopathie, Oligurie, Hypoxämie, DIC) oder Hypotension
septischer Schock	Sepsis mit Hypotension (arterieller Blutdruck < 90 mmHg systolisch oder 40 mmHg unter individuellem Normaldruck), die nicht auf Volumengabe anspricht, in Kombination mit Organdysfunktion
refraktärer septischer Schock	septischer Schock, der länger als eine Stunde anhält und nicht auf Volumentherapie oder Vasopressoren anspricht
Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS)	Dysfunktion von mehr als einem Organsystem, die eine Therapie zur Erhaltung der Funktion nötig macht

Tabelle 1: Einteilung von inflammatorischen Syndromen (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Crit. Care Med. 1992; 20: 865-874 / modifiziert nach Harrison 15. Auflage)

Mit der relativ unspezifischen Definition des SIRS, das sich anfangs häufig noch mit der normalen postoperativen Physiologie überschneiden kann, sollte eine Möglichkeit geschaffen werden, frühzeitig Patienten mit einer überschießenden Immunantwort auf ein traumatisches Ereignis zu identifizieren.

Bis zu einem Drittel aller behandelten Patienten in einem Krankenhaus erfüllen zu irgendeinem Zeitpunkt während ihrer stationären Behandlung mindestens 2 Definitionskriterien des SIRS. Auf Intensivstationen zeigen sogar über 80% aller Patienten die Zeichen einer systemischen Inflammation. Besonders Patienten nach Traumen zeigen häufig Zeichen der systemischen Inflammation, obwohl nur selten eine Infektion nachgewiesen wird. Die Inzidenz des SIRS liegt bei 180/1000 Krankenhausaufnahmen bzw. 580-880/1000 der Patienten, die auf eine Intensivstation aufgenommen wurden [Muckart 1997].

Als Ursachen für das Auftreten eines SIRS sind Ereignisse wie Polytraumata, Verbrennung, Ischämie mit nachfolgender Reperfusion oder operative Eingriffe beschrieben [Faist 1994].

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei Intensivpatienten mit einer überschießenden Inflammationsreaktion in zwei Drittel der Fälle eine nichtmikrobiologische Ursache, also ein SIRS angenommen werden muss und nur

bei einem Drittel dieser Patienten tatsächlich eine Infektion/Sepsis als Ursache für die Entzündungsreaktion vorliegt [Moerer 2003].

2.1.2. Auswirkungen der Inflammationsreaktion

SIRS und/oder Sepsis, die oftmals klinisch schwer zu differenzieren sind, gehen häufig mit einem Schockzustand, der sich durch erniedrigten arteriellen Mitteldruck und Tachykardie darstellen, einher und können über ein multiple Organsysteme betreffendes Stresssyndrom (MODS) in ein progressives Multiorganversagen (MOF – multi organ failure) übergehen. Dieser Zustand stellt eine gefürchtete Komplikation der Entzündungsreaktion mit häufig letalem Ausgang dar.

Patienten mit dem Krankheitsbild des SIRS oder der Sepsis entwickeln in ca. 40 – 70% der Fälle ein MODS. Im septischen Schock mit begleitendem MOF besteht eine Mortalität von bis zu 70%. Kommt es zum Ausfall von drei Organsystemen während einer Entzündungsreaktion liegt die Letalität bei >90% [Moerer 2003].

Eine SIRS geht mit einer Aktivierung von Komplementfaktoren und Leukozyten einher. Es folgt die Freisetzung von Zytokinen, Arachidonsäuremetaboliten, Adhäsionsmolekülen, Stickstoffmonoxid (NO) und Sauerstoffradikalen. Weitere wichtige Systeme des Organismus wie Blutgerinnung, Vasoregulation und Endothelzellfunktion sind hierbei mitbeeinflusst. Eine intensive Interaktion zwischen Endothelzellen und Immunantwort im Blut führt zu pathophysiologisch bedeutsamen Erscheinungen, wie einem veränderten Leukozytenmigrationsmuster oder der ungünstigen Entwicklung des pulmonalen *Capillary Leakage Syndroms*. Die Störungen der Gefäßpermeabilität sind ebenso wie das Versagen der Vasoregulation und der Gerinnung Schlüsselsymptome dieses Syndroms. Bei einer fortschreitend inadäquaten Mediatorfreisetzung und hämodynamischen Funktionseinschränkung kann sich ein Circulus vitiosus mit konsekutiven (Multi-) Organstörungen entwickeln.

2.2. Extrakorporale Zirkulation und SIRS

In den frühen 50er Jahren wurde über die erste erfolgreiche klinische Anwendung der HLM berichtet [Gibbon 1954]. Die ersten 40 Anwendungen der HLM, welche an der Mayo Klinik in Rochester USA stattfanden, waren mit einer Mortalitätsrate von 40% durch vorwiegend pulmonale Dysfunktionen verbunden [Kirklin 1956].

Trotz großer Fortschritte auf Seiten der Herzchirurgie und HLM-Technik besteht auch heute noch eine Mortalitätsrate von 1-4% bei einer Bypassoperation unter Anwendung der HLM. Die Inzidenz für das perioperative Auftreten von Herzinfarkt, Schlaganfall und neurologischen oder neuropsychologischen Einschränkungen betragen 1-4%. Auch Patienten mit einem geringen perioperativen Risikoprofil entwickeln laut dem Bericht der *Society of Thoracic Surgeons National Database* (1990-1996) in 20% (22.000 Patienten) postoperative Komplikationen [Grover 1999].

Gründe für dieses Risiko nach herzchirurgischen Eingriffen sind neben der bestehenden kardialen Vorschädigung mit erhöhter Inzidenz an Pneumonien und Sepsis vor allem die Aktivierung von Entzündungskaskaden mit Entwicklung eines akuten systemischen Entzündungsreaktions-Syndroms, welches auch als „post-pump-syndrome“ bezeichnet wird.

Diese Entzündungsreaktion führt klinisch zu einer pulmonalen und renalen Dysfunktion, hämorrhagischen Diathese, neurologischen Ausfällen, Alteration der hepatischen Funktion, pathologischer Hypotension, diffussem Gewebsödem sowie Fieber und kann im MOF und Tod des Patienten enden [Cremer 1996, Wan 1997, Pintar 2003, Levy 2003].

Neben der HLM werden eine Reihe weiterer Faktoren wie das operative Trauma, ein Reperfusions-Syndrom, die mechanische Beatmung, Endotoxinfreisetzung, Blutverlust oder Transfusion und die Veränderung der Körpertemperatur für das Auftreten eines SIRS verantwortlich gemacht [Picone 1999]. Bei dem Einsatz der HLM bedingt der Kontakt von Blut mit unphysiologischen Oberflächen die Induktion [Hall 1997]. Es kommt hierbei zur Aktivierung von Komplementfaktoren, Freisetzung von Zytokinen, Leukozytenaktivierung mit Expression von Adhäsionsmolekülen und der Produktion von verschiedenen Substanzen wie Sauerstoffradikalen, Arachidonsäuremetaboliten, Plättchenaktivierender-Faktor (PAF), NO und vom Endothel gebildete vasoaktive Polypeptide. Folge davon ist eine intensive Interaktion zwischen Endothelzellen und immunkompetenten Zellen im Blut [Wan 1999].

Unter physiologischen Bedingungen üben Endothelzellen eine Reihe von Funktionen aus, die zum Erhalt der Hämostase von Bedeutung sind. Hierzu gehören die Hemmung der Blutgerinnung, die Koordination der Zellmigration aus dem Blut in das Gewebe, die Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle, die Synthese

chemotaktisch wirksamer Zytokine und Chemokine sowie die Regulation der Mikrozirkulation und der Vasopermeabilität.

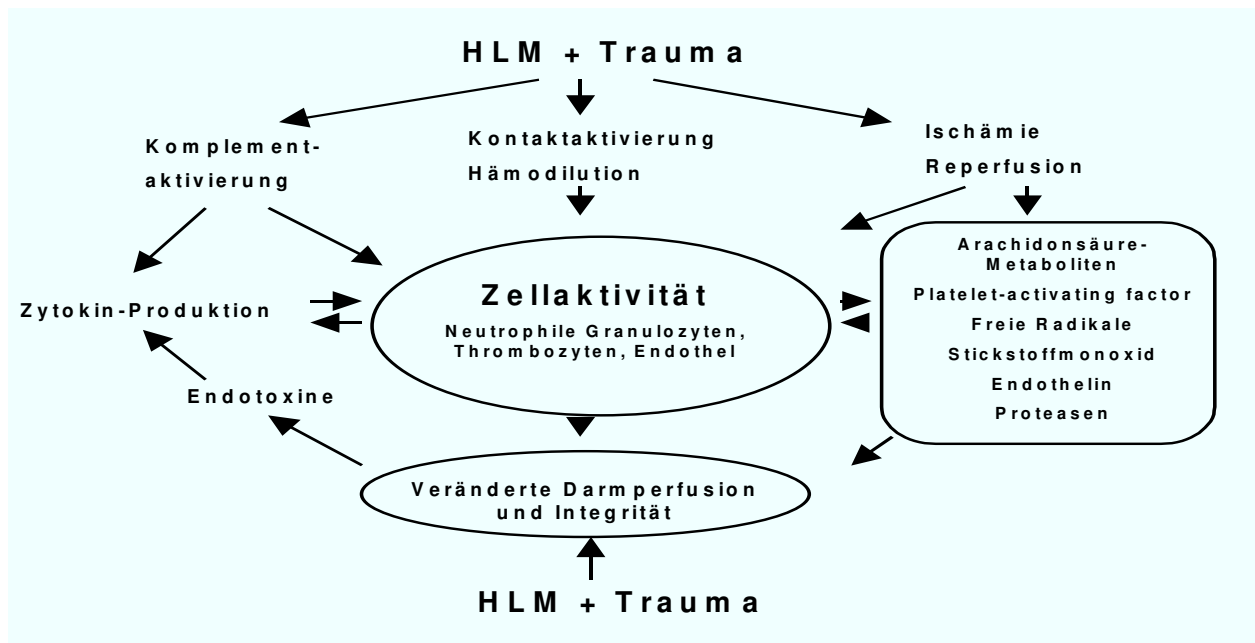


Abbildung 1: Systemische Entzündungsreaktion nach Herzoperation und Herz-Lungenmaschine (HLM), modifiziert nach Wan S.: European Journal of Cardiothoracic Surgery 1999; 16 (Suppl.1), 107-111.

2.2.1. Triggerfaktoren der Inflammation

Neben unspezifischen Triggerfaktoren wie dem chirurgischen Trauma, Blutverlust und Hypothermie stellt der Einsatz der HLM durch verschiedene Mechanismen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Inflammation dar [Wan 1997]. Durch Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen innerhalb der extrakorporalen Zirkulation kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems, des Kinin-Kallikrein Systems sowie einer Aktivierung der Gerinnungs-Fibrinolyse-Kaskade [Paparella 2002]. Diese in sich verzweigten Mediator-kaskaden führen durch proteolytische Spaltung zur weiteren Aktivierung von proinflammatorischen Stimuli auf zellulärer und humoraler Ebene. Gestützt durch die Freisetzung von Endotoxinen, dem Ischämie-Reperfusionsschaden und Endothelzell-dysfunktion kommt es zu einem komplexen Wechselspiel, das die pathophysiologische Grundlage der systemischen inflammatorischen Reaktion darstellt.

2.2.1.1. Komplementaktivierung

Als Komplementsystem wird eine Familie von ca. 20 Proteinasen bezeichnet, die Bestandteil des unspezifischen Immunabwehrmechanismus sind. Die

Reaktionskaskade wird während der HLM durch den klassischen und alternativen Aktivierungsweg aktiviert. Die Exposition von Blut mit der extrakorporalen Zirkulation aktiviert den alternativen Weg mit nachfolgender Freisetzung der Anaphylatoxine C3a und C5a [Utley 1990]. Im Verlauf der Operation kommt es durch die Antagonisierung von Heparin mit Protamin zu einer zusätzlichen Aktivierung des klassischen Aktivierungsweges, was mit einer Erhöhung von C4a-Spiegeln und weiterem Anstieg von C3a einhergeht [Kirklin 1986, Moore 1988]. Die Komplementaktivierung generiert eine Vielzahl von Spaltprodukten; dies führt zu einer Freisetzung von vasoaktiven und permeabilitätssteigernden Substanzen wie beispielsweise Histamin aus Mastzellen und basophilen Granulozyten. Ebenso kommt es zu einer Stimulierung chemotaktischer und aktivierender Faktoren für neutrophile Granulozyten mit Freisetzung von reaktiven Sauerstoffverbindungen und lysosomalen Enzymen. Des Weiteren führt eine erhöhte Permeabilität der Gefäßendothelien zu einem erleichterten Übertritt von Phagozyten aus dem Blut in das Gewebe. C3a ist ein potenter Simulator der Plättchenaggregation, während C5a zu einer Aktivierung, Gewebsadhäsion und Degranulierung von neutrophilen Granulozyten führt [Utley 1990].

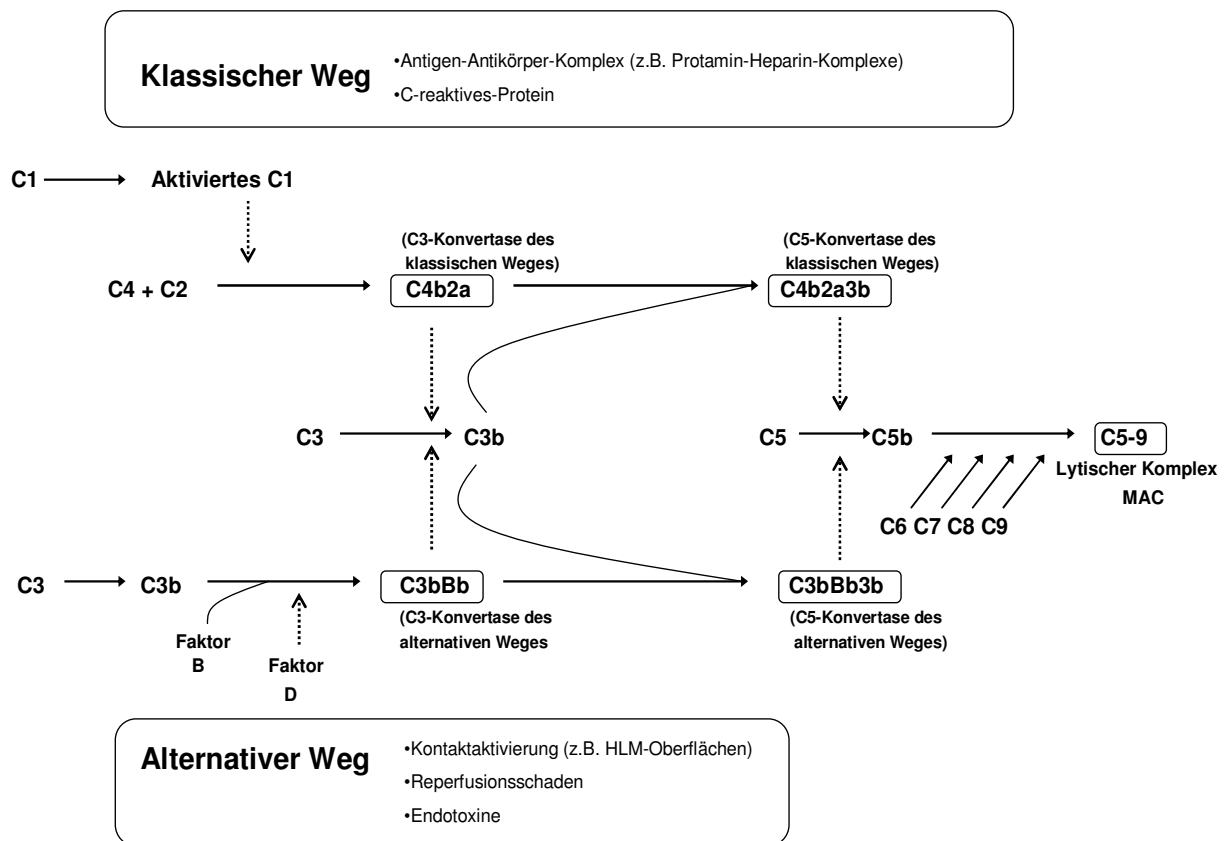


Abbildung 2: Übersicht über die Wege der Komplementaktivierung. Der klassische Weg wird durch die Bildung von C1 an Antigen-Antikörper-Komplexe ausgelöst, während der alternative Weg mit der Bindung von C3b an verschiedene aktivierende Oberflächen wie der HLM beginnt. Das C3b, das bei der Auslösung der alternativen Komplementaktivierung eine zentrale Rolle spielt, kann auf verschiedene Weise gebildet werden: spontan, über den klassischen oder über den alternativen Weg selbst. Auf der Stufe der C5-Aktivierung treffen sich die beiden Wege und führen beide zur Bildung des membrane attack complex (MAC). Modifiziert nach Laffey 2002.

Das Ausmaß der Komplementaktivierung durch die HLM bestimmt die klinische Relevanz. So kommt es beispielsweise zu einer pulmonalen Dysfunktion durch Entstehung eines postoperativen pulmonalen Shunts, dessen Grad mit der klassischen Aktivierung durch Protamin-Heparin Komplexen korreliert [Shastri 1997]. Auch die postoperativen Spiegel an C4d-C-reaktivem Protein, einem spezifischen Marker für die C-reaktive Protein-Mediator-Aktivierung des Komplementsystems, korreliert mit der Inzidenz von postoperativen Arrhythmien nach koronarer Bypass-Operation [Bruins 2000, Bruins 1997]. Des Weiteren scheint die postoperative C3a Konzentration die Wahrscheinlichkeit für kardiale, pulmonale, renale und hämodynamische Dysfunktion vorherzusagen [Kirklin 1983].

2.2.1.2. Kinin-Kallikrein System

Die am häufigsten auftretenden Mediatoren des Kinin-Kallikrein-Systems (KKS) sind Bradykinin sowie dessen Abbauprodukte des-Arg⁹-Bradykinin und Kallidin. Diese Peptide sind klassische Inflammationsmediatoren, die ihre Wirkung vor allem lokal an Orten der Gewebsdestruktion nach Trauma oder Ischämie, nach Endotoxinkontakt oder als Teilkomponente der allergischen Reaktion ausüben. Durch eine Kontaktaktivierung des Blutes wird die komplexe Reaktion des KKS initiiert. Der detaillierte Ablauf des Aktivierungsmechanismus ist in Abbildung 3 dargestellt.

Das KKS produziert Metaboliten, die die Kardinalsymptome der Entzündungsreaktion unterstützen: Vasodilatation von Arterien, erhöhte Gefäßpermeabilität, Venokonstriktion, Neutrophilenchemotaxis und Induktion von Schmerz durch Reizung nozizeptiver Neurone.

Den Nachweis eines direkten Zusammenhanges zwischen Aktivierung des KKS und der Anwendung der HLM konnten Campbell und Mitarbeiter erbringen, die im oxygenierten Blut, welches die externe Zirkulation verließ, höhere Bradykininspiegel als im zufließenden gemischtvenösen Blut nachwiesen [Campbell 2001].

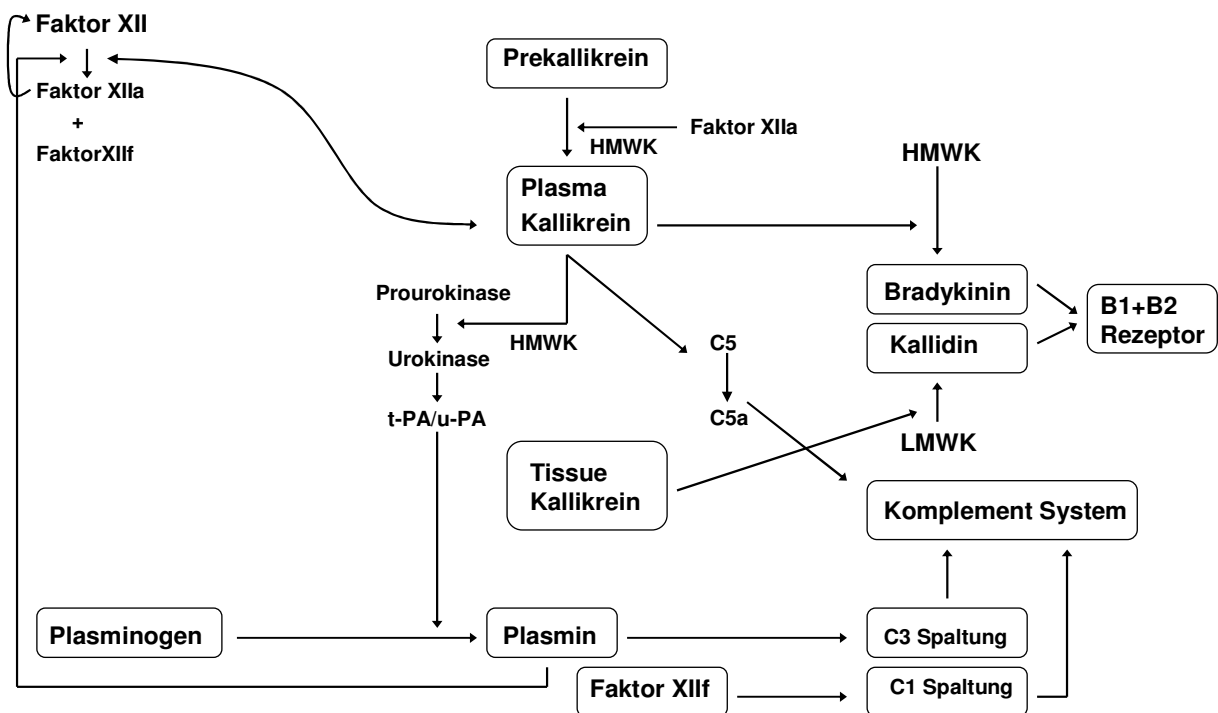


Abbildung 3: Interaktion des Kallikrein-Kinin-Systems (KKS). Ein initial schädigendes Ereignis setzt die zwei Aktivierungskaskaden des KKS in Gang. Im Blut kommt es zu einer Aktivierung des Kontaktsystems durch die Bindung von Faktor XIIa an negativ geladenen Flächen mit Freisetzung von Bradykinin aus seiner Vorstufe High Molecular Weight Kininogen (HMWK) durch Plasma Kallikrein. Im Gewebe werden proteolytische Enzyme freigesetzt, die Tissue Kallikrein aktivieren und zu einer Abspaltung von Kallidin aus Low Molecular Weight Kininogen (LMWK) führen. Gleichzeitig kommt es zur weiteren Aktivierung der Hämostase und des Komplementsystems. t-PA = tissue plasminogen aktivator; u-PA = urokinase plasminogen aktivator, modifiziert nach Miller BE + Levy JH: J Cardiothorac Vasc Anesth 1997;11(3):355-366

2.2.1.3. Gerinnungsaktivierung und Fibrinolyse

Die Gerinnungs-Fibrinolyse-Kaskade und die Entzündungsreaktion sind eng miteinander verknüpfte Prozesse, die untereinander auf vielfältige Weise interagieren.

Die primäre Hämostase wird überwiegend durch eine Endotheldysfunktion ausgelöst. Nach Stimulation mit proinflammatorischen Zytokinen verändert sich die Oberflächenstruktur der Endothelzelle zugunsten prokoagulatorischer Mechanismen [Laffey 2002]. IL-1, TNF- α oder Endotoxin sind Trigger für die Synthese des prokoagulatorisch wirksamen tissue factors (TF) auf der Endothelzelloberfläche [Bevilacqua 1984]. Dies geht mit dem Verlust der antikoagulativen Oberflächenstrukturen einher [Moore 1987]. Der extrinsische Weg der

Gerinnungskaskade wird durch die Interaktion von TF mit Faktor VII eingeleitet und führt zur Generierung der aktiven Proteasen Faktor VIIa, Faktor Xa und Thrombin. Thrombin aktiviert die Endothelzelle durch sogenannte proteaseaktivierbare Rezeptoren (PAR) [Preissner 2000]. Nach Stimulation der PAR beginnt die Endothelzelle, Adhäsionsmoleküle zu exprimieren [Kaplanski 1998] und eine Vielzahl proinflammatorischer Mediatoren, wie IL-8 und monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) zu synthetisieren [Riewald 2002]. Diese fördern beispielsweise die Chemotaxis, die Expression weiterer Adhäsionsmoleküle und die Aktivierung von Granulozyten mit Freisetzung von Sauerstoffradikalen.

Neben der Stimulation durch das Endothel wird die Gerinnungskaskade vor allem durch den Kontakt von Blut mit den unphysiologischen Oberflächen innerhalb der HLM aktiviert, was zu einem Auslösen des Kontaktsystems und des intrinsischen Aktivierungsweges führt. Das Kontaktsystem wird durch die Bindung und Umwandlung von Faktor XII in seine aktivierte Form an negativ geladenen Oberflächen initiiert. Der aktivierte Faktor XII (FXIIa) wiederum aktiviert den intrinsischen Weg der Gerinnungskaskade. FXIIa fördert ebenso die Transformation von Präkallikrein zu Kallikrein, welches die Bildung von Bradykinin unterstützt [Kaplan 1987].

Auch Heparin und Protamin, welche zur Gerinnungsbeeinflussung während HLM eingesetzt werden, haben immunmodulatorische Effekte [Tyrrell 1999]. Heparin selbst scheint wichtige antiinflammatorische Eigenschaften zu besitzen [Tyrrell 1999]. Die Antagonisierung von Heparin mit Protamin führt zu einer Reihe von kardiovaskulären Effekten wie erhöhtem pulmonalarteriellen Druck, vermindertem systolischen und diastolischen Blutdruck, reduziertem HZV, erniedrigter Herzfrequenz und vermindertem systemisch vaskulären Widerstand [Carr 1999]. Die Bildung von Heparin-Protamin-Komplexen aktiviert die Entzündungsreaktion über mehrere Mechanismen: Komplementaktivierung, Histaminfreisetzung und Produktion von Thromboxan und NO [Carr 1999].

Eine weitere Verbindung zwischen Entzündung und Gerinnungssystem scheint durch den Nuclear Factor κ B (NF- κ B) zu bestehen. Morgan et al. zeigten, dass während der Anwendung der HLM die Aktivierung von TF und Generierung von Thrombin durch NF- κ B reguliert ist.

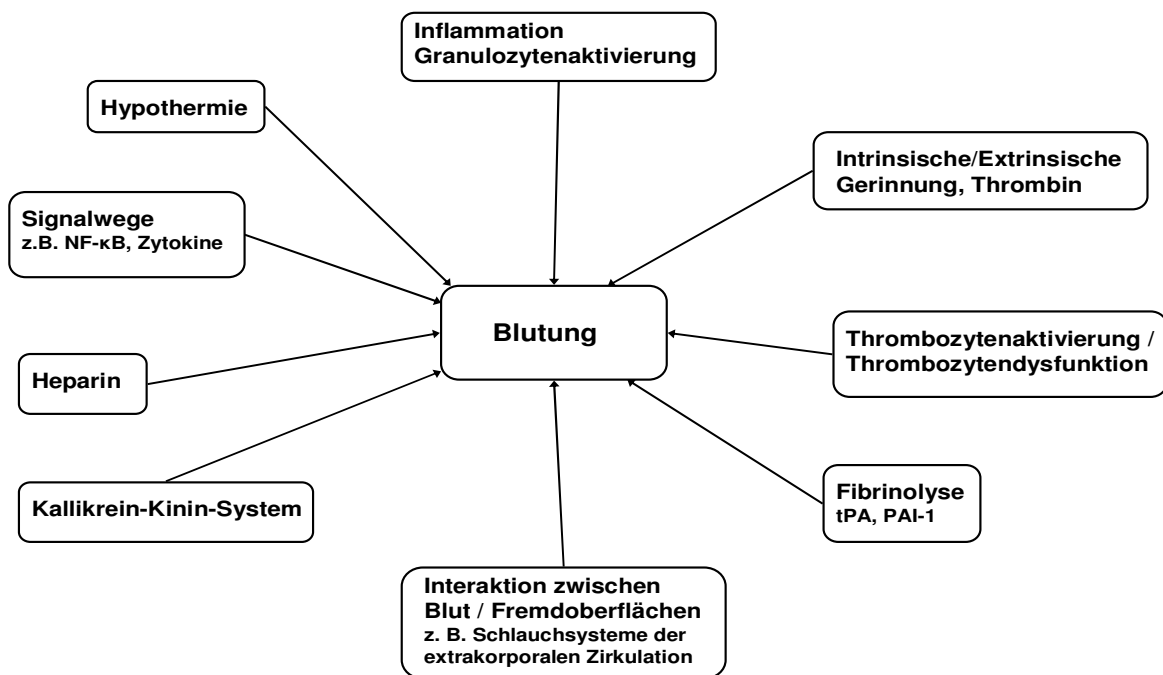


Abbildung 4: Multifaktorielle Ursachen für perioperative Blutungen

2.2.1.4. Endotoxin

Endotoxine sind ebenfalls starke Aktivatoren der Inflammationskaskade. Bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) werden von gramnegativen Bakterien während ihres Wachstums und ihrer Replikation, aber auch nach Abspaltung aus Bakterienzellmembran als Folge von Antibiotikagabe freigesetzt. Als wesentliche Quelle während HLM wird das Eindringen von Endotoxin aus dem Darm mit der systemischen Entzündungsreaktion in Verbindung gebracht [Riddington 1996]. Es wird vermutet, dass die Minderdurchblutung des Splanchnikusgebietes während des Einsatzes der HLM und eine nachfolgende Ischämie der Darmmucosa die Darmpermeabilität ändert und zur Endotoxintranslokation führt. Zunehmende intestinale Permeabilität wird mit der Dauer der HLM-Anwendung in Verbindung gebracht [Ohri 1993]. Als weitere Faktoren für eine bakterielle Translokation während der Anwendung der HLM werden die initiale Vasokonstriktion, die Aortenklemmdauer und das hypoonkotische Niveau des Patienten beschrieben [Jansen 1994]. Der Einfluss des Endotoxins auf Stimulierung von SIRS nach HLM ist jedoch umstritten. Es existieren widersprüchliche Aussagen über den Zusammenhang der Darmtranslokation und einer Endotoxinämie bzw. dem klinischen Outcome [Nilsson 1990].

Fest steht, dass es während und nach HLM zu steigenden Spiegeln von Endotoxinen kommt [Nilsson 1990]. Diese aktivieren Zytokine und auch das Komplementsystem über den alternativen Weg [Jansen 1992]. Außerdem führen erhöhte Endotoxinspiegel nach HLM zu einem höheren postoperativen Sauerstoffverbrauch [Oudemans-van 1996].

2.2.2. Aktivierung des Immunsystems

Das Immunsystem dient dem Organismus als körpereigene Abwehr gegen fremde Zellen und Antigene. Mit spezifischen Reaktionsabläufen auf humoraler und zellulärer Ebene gewährleistet es die Integrität und Individualität jedes Organismus. Es kann in ein unspezifisches und spezifisches Immunsystem aufgeteilt werden.

Das unspezifische oder auch angeborene Immunsystem besteht aus zur Phagozytose befähigten Zellen wie Monozyten/Makrophagen, Granulozyten sowie Natürlichen Killerzellen. Diese sind ausschlaggebend für die Erstantwort des Immunsystems. Zum phylogenetisch jüngeren spezifischen oder auch adaptiven Immunsystem gehören die B- und T- Lymphozyten.

Zytokine sind Botenstoffe, die Informationen zwischen Zellen vermitteln und die Stärke und Dauer der Immun- und Entzündungsreaktion steuern. In der Pathogenese des SIRS und der schweren Sepsis spielen die von Monozyten produzierten proinflammatorischen Interleukine wie IL-6, IL-8 und TNF- α eine besondere Rolle und zeigen bei erhöhten Plasmaspiegeln eine positive Korrelation mit der Mortalität der Patienten.

2.2.2.1. Zytokine

Die Freisetzung von Zytokinen und ihre Wechselwirkung mit den entsprechenden Rezeptoren wird durch eine Reihe unterschiedlicher Faktoren wie beispielsweise Ischämie-Reperfusion, Komplementaktivierung und Endotoxinfreisetzung verursacht. Durch die Aktivierung extra- und teilweise intrazellulärer Rezeptoren kommt es zum Ablauf einer intrazellulären Signalkaskade, die letztendlich in der Aktivierung von Transkriptionsfaktoren mündet. Diese diffundieren in den Zellkern und beeinflussen dort durch Bindung an entsprechende regulatorische DNA-Elemente (Promoterregionen) die Aktivierung unterschiedlichster Gene. Sie können dabei auf die produzierende Zelle selbst (autokrin), auf benachbarte Zellen (parakrin) und im gesamten Organismus (endokrin) wirken [Callard 1994]. Die Folgen der Einwirkung

eines Zytokins auf eine Zielzelle sind vielgestaltig. So können Zytokine Zellwachstum, Differenzierung, Apoptosis oder Chemotaxis bewirken.

Bei Anwendung der HLM wurden wechselnde Spiegel von einigen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen beschrieben. Das Ausmaß der Zytokin-Reaktion korreliert im Allgemeinen mit der HLM-Zeit und Aortenklemmdauer [Boyle 1997]. Bei Patienten mit postoperativer hämodynamischer Instabilität und bei postoperativer kardialer Dysfunktion zeigten sich meist höhere proinflammatorische Zytokinkonzentrationen als bei Patienten mit unkompliziertem Verlauf [Cremer 1996, Deng 1996]. Eine Übersicht der einzelnen Zytokine ist in Tabelle 2 dargestellt.

2.2.2.1.1. Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α)

Tumornekrosefaktor- α (Kachektin) wird von Makrophagen/Monozyten sowie Lymphozyten und Mastzellen gebildet und ist ein Signalstoff, der auf Entzündungen, die Blutbildung, die Immunabwehr und die Bildung von Blutgefäßen und Tumore wirkt. Der Herzmuskel stellt einen weiteren wichtigen Produktionsort für TNF- α nach Ischämie-Reperfusion [Meldrum 1998], koronarer Mikroembolisation [Dorge 2002] und herzchirurgischen Eingriffen [Meldrum 1998] dar.

Die Plasmakonzentration von TNF- α entwickelt während einer Herzoperation mit Anwendung der HLM einen Verlauf mit zwei Peaks. Der erste Peak zeigt sich typischerweise innerhalb von 2 Stunden nach Ende der HLM. Der zweite Peak wird in der Regel 18 Stunden nach Abstellen der HLM beobachtet [Hennein 1992].

Klinische Daten zeigen, dass TNF- α zur myokardialen Dysfunktion und hämodynamischen Instabilität nach HLM beiträgt [Hennein 1994, Menasche 1994]. Des Weiteren induziert eine TNF- α Freisetzung während HLM eine glomeruläre Fibrinablagerung mit Zellinfiltration und Vasokonstriktion, was zu einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate und Nierenfunktion führt [Meldrum 1999].

2.2.2.1.2. Interleukin (IL)-6

IL-6 wird vor allem von Monozyten/Makrophagen, aber auch von Epithel- und Endothelzellen sezerniert. Es bewirkt in der Leber die vermehrte Synthese von Akute-Phase-Proteinen.

Ein Anstieg von IL-6 nach Einsatz der HLM bei der koronaren Bypass-Operation wurde übereinstimmend beschrieben [Hennein 1994, Kawamura 1993, Wan 1996]. Dieser Anstieg scheint jedoch nicht spezifisch für die Anwendung der HLM zu sein, da dies auch bei vielen nichtherzchirurgischen Operationen beobachtet wird [Ohzato 1992]. Während herzchirurgischer Eingriffe wurde eine Sezernierung von IL-6 aus dem ischämischen und reperfundierten Herzmuskel beobachtet [Wan 1996]. IL-6 Plasmaspiegel zeigen typischerweise 4 bis 6 Stunden postoperativ einen ersten, 12 bis 18 Stunden nach HLM einen zweiten Konzentrationspeak [Hennein 1994].

Klinisch korreliert dieser erste Peak mit Wandbewegungsstörungen in der transösophagealen Echokardiographie (TEE), der zweite mit ischämischen Veränderungen im EKG [Hennein 1994]. Des Weiteren konnte eine Korrelation zwischen der IL-6-Konzentration und dem Herzindex (HI), dem systemischen Gefäßwiderstand (SVR) [Teoh 1995], der HLM-Dauer, Aortenabklemmdauer, Kreatininkinase vom „Muscle-Brain“-Typ (CK-MB) und der Operationsdauer nachgewiesen werden [Hennein 1994, Kawamura 1993, Wan 1996]. Hirai et al. konnten zeigen, dass hohe IL-6 Plasmaspiegel signifikant mit der Dauer von SIRS korrelieren [Hirai 2003].

2.2.2.1.3. Interleukin (IL)-8

Interleukin-8 (IL-8) ist ein Chemokin, welches unter anderem durch Endothelzellen, Monozyten, Epithelzellen und Fibroblasten produziert wird. Die wesentlichen biologischen Wirkungen von IL-8 entstehen durch die Förderung von Granulozyten-Chemotaxis, die Stimulation der Adhäsionsmolekülexpression und die Aktivierung dieser Zellen mit Freisetzung von Sauerstoffradikalen und dem Inhalt der Granula.

Die Kinetik der IL-8-Freisetzung bei HLM-CABG entspricht etwa der von IL-6. Eine direkte Korrelation von IL-8-Plasmaspiegeln zu Aortenabklemmdauer, HLM-Dauer und der CK-MB-Plasmakonzentration wurden beschrieben [Kawamura 1993, Wan 1997].

IL-8-Serumkonzentrationen nach HLM korrelieren positiv mit dem Grad an linksventrikulären Funktionsstörungen [Jorens 1993], mit postoperativer kardiovaskulärer Instabilität, Ausmaß der metabolischen Azidose und Organdysfunktionen wie beispielsweise der Lungendysfunktion [Cremer 1996].

2.2.2.1.4. Interleukin (IL)-10

Interleukin-10 agiert als antiinflammatorisches Zytokin, indem es die Makrophagenfunktion hemmt und somit überschießende Entzündungsreaktionen verhindert. Gebildet wird es vor allem von T_H2-Zellen sowie regulatorischen T-Zellen.

Als Quelle der Freisetzung wird die Leber betrachtet [Wan 1997]. IL-10 ist ein potenter Inhibitor bei der Produktion von TNF- α , IL-1 β , IL-6 und IL-8 [Journois 1996]. Die Vorbehandlung mit Steroiden und der Gebrauch von Aprotinin kann die IL-10 Produktion in der Leber steigern [Wan 1997, Hill 1998].

Bei koronarchirurgischen Eingriffen mit Anwendung der HLM konnte ein relevanter Anstieg von IL-10-Plasmaspiegeln festgestellt werden, welcher klinisch mit einer geringeren Mortalität und Rate von akutem Lungenversagen einher ging [Wan 1996].

Zytokin	Bildungsort	Funktion
Übersicht der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine		
TNF- α	Makrophagen Monozyten natürliche Killerzellen T und B Zellen Mastzellen Endothelzellen	primärer Mediator der Entzündungsreaktion Freisetzung / Aktivierung proinflammatorischer Zytokine Freisetzung / Aktivierung neutrophiler Granulozyten Makrophagen-/Monozytenaktivierung / -differenzierung Aktivierung von Komplement- und Gerinnungskaskade Synthese von Adhäsionsmolekülen
IL-1 β	Makrophagen Monozyten Endothelzellen	endogenes Pyrogen, Produktion von Akut-Phase-Proteinen primärer Mediator der Entzündungsreaktion Auslösung der zellvermittelten Immunreaktion Aktivierung von T-Zellen und Makrophagen Expression von iNOS, Prostaglandinproduktion Hemmung der Lipoprotein-Lipase Freisetzung proinflammatorischer Zytokine Synthese von Adhäsionsmolekülen
IL-6	Makrophagen T2-Helferzellen	endogenes Pyrogen, Produktion von Akut-Phase-Proteinen Schüsselfunktion in der späten Entzündungsreaktion Lymphozytenaktivierung Differenzierung von B-Zellen und Antikörperproduktion
IL-8	Makrophagen T-Zellen Endothelzellen	endogenes Pyrogen, Produktion von Akut-Phase-Proteinen Schüsselfunktion in der späten Entzündungsreaktion Chemotaxis neutrophiler und basophiler Granulozyten und von T-Zellen reguliert Aktivität neutrophiler Granulozyten (Chemotaxis, transendotheliale Migration, etc.)
Übersicht der wichtigsten antiinflammatorischen Zytokine		
IL-10	Makrophagen	potenter Inhibitor der Produktion/Freisetzung von TNF- α , IL-1 β , IL-8 und IL-18
TGF- β	Makrophagen Lymphozyten Thrombozyten	vermindert Bildung proinflammatorischer Zytokine vermindert Lymphozytenaktivierung scheint direkte kardioproduktive Effekte zu besitzen
IL-1ra	Mitglied der	spezifischer Antagonist von IL-1 β

	Zytokinrezeptor-Familie	vermindert möglicherweise Inflammation durch Bindung von zirkulierendem IL-1 β
TNFs α 1 und 2	Mitglied der Zytokinrezeptor-Familie	spezifischer Antagonist von TNF- α vermindert möglicherweise Inflammation durch Bindung von zirkulierendem TNF- α

Tabelle 2: Übersicht der wichtigsten pro- und antiinflammatorischen Zytokine. TNF- α = Tumor Nekrose Faktor α , IL = Interleukin, iNOS = induzierbare Stickoxidsynthetase, TGF- β = transforming growth factor β , IL-1ra = Interleukin 1 Rezeptorantagonist, TNFs α = löslicher TNF-Rezeptor. Modifiziert nach Laffey JG: Anesthesiology 2002; 97: 215-252.

2.2.2.2. Leukozyten, Granulozyten und Adhäsionsmoleküle

Unter physiologischen Bedingungen hat das Endothel eine koordinierende Funktion für die Interaktion von Blutzellen mit dem Gewebe. Hierbei spielen endotheliale Adhäsionsmoleküle eine wesentliche Rolle, die normalerweise nur in geringen Mengen freigesetzt werden. Durch proinflammatorische Stimuli wie TNF- α , Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 und Interferon- γ kommt es zur vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen. Es wurde etwa 15 Minuten nach Zytokinexposition eine vermehrte endotheliale Synthese von P-Selektin, nach 6 Stunden die Expression von E-Selektin und nach etwa 24 Stunden von ICAM-1 und VCAM-1 [Rinder 1992] beobachtet. Infolgedessen kommt es zum Rollen von Leukozyten über das Endothel, diese adhären am Endothel und transmigrieren in das Gewebe. Unterstützt wird dieser Vorgang durch die Freisetzung weiterer leukozytenaktivierender Mediatoren aus dem Endothel, wie zum Beispiel von monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1).

Während der Anwendung der HLM kommt es durch eine Vielzahl von Mediatoren wie C3a, C5a, PAF und Leukotrien B₄ zu einer zusätzlichen Aktivierung neutrophiler Granulozyten. Diese setzen daraufhin intrazelluläre Speicher von Effektorproteinen (Proteasen, Elastase) frei, die den Entzündungsprozess erneut unterstützen.

Die extrakorporale Zirkulation hat insgesamt dramatischen Einfluss auf die Leukozyten- und Granulozytenfunktion. Ein unmittelbarer Leukozytenabfall ist bei Beginn der HLM durch Hämodilution und Leukozytenabsorption im extrakorporalen Kreislauf beschrieben [Butler 1993]. Ein signifikanter Anstieg der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten folgt [Chenoweth 1981]. Bis zu 50% dieser Zellen werden nach Entfernung der Aortenklemme in den Lungenkapillaren absequestriert [Ratliff 1972]. Dies geht mit einer Schädigung von Endothelzellen und Pneumozyten Typ II einher [Ratliff 1972].

2.2.2.3. Thrombozyten

Hämorrhagische Diathese nach Anwendung der HLM resultiert meist aus einer verminderten Thrombozytenanzahl und -funktion [Hornick 1996]. Bereits wenn Thrombozyten das erste Mal den Oxygenator passieren, lösen sich von der Thrombozytenhülle GPIIb-Rezeptorfragmente [Weber 1997]. Zusätzlich werden 25 bis 30% der Thrombozyten während der HLM-Laufzeit in Lunge und Milz abgebaut [Weerasinghe 1998]. Weiterhin kommt es über das Kontaktsystem zu einer Thrombozytenaktivierung mit Freisetzung von Thromboxan A₂, einem potenten Vasokonstriktor [McDonald 1983].

2.2.2.4. Vasoaktive Substanzen

Das Endothel produziert physiologischerweise vasoaktive Substanzen, die den Tonus der Arteriolen regulieren. Hierzu gehören das vasodilatatorisch wirksame Prostazyklin und NO sowie das vasokonstriktive Thromboxan und Endothelin.

Die Produktionsrate dieser Substanzen ändert sich, wenn das Endothel mit proinflammatorischen Zytokinen stimuliert wird. Die Produktion von NO kann durch zwei unterschiedliche Mechanismen erfolgen, je nachdem, welche NO-Synthase involviert ist. Unter Normalbedingungen exprimieren Endothelzellen die konstitutive NO-Synthase (cNOS), die kalziumabhängig ist und kontinuierlich geringe Mengen an NO produziert. Mediatoren wie Bradykinin, Histamin und Thrombin können nach Bindung an ihren spezifischen endothelialen Rezeptor einen Einstrom von Kalziumionen in die Zelle induzieren [Moncada 1993], wodurch kurzfristig die Synthese von NO gesteigert wird. Nach Stimulation der Endothelzelle mit proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α oder IL-1 wird eine zweite NO-Synthase exprimiert, die so genannte induzierbare NO-Synthase (iNOS). Dieses Enzym produziert kalziumunabhängig über einen längeren Zeitraum große Mengen an NO. Neben diesen vasodilatatorischen Substanzen produziert das Endothel auch den potenten Vasokonstriktor Endothelin-1 [Yanagisawa 1988].

Mehrere Untersuchungen konnten eine signifikante Freisetzung von Endothelin-1 während extrakorporaler Zirkulation feststellen [Matheis 1995]. Die Lunge ist sowohl für die Synthese als auch den Abbau von Endothelin-1 ein wichtiger Ort [Dupuis 1996]. Während der HLM wird die Endothelin-1-Clearance durch die verminderte Perfusion der Lunge verhindert [Matheis 1995].

Die starken vasokonstriktorisches Effekte des Endothelin-1 spielen bei intestinaler Hypoperfusion [te Velthuis 1996] und der fokalen Konstriktion von kleinen pulmonalen Venen eine entscheidende Rolle [Aharinejad 1995].

Somit ist Endothelin ein starker Vasokonstriktor während der Entzündungsreaktion, der entscheidend zur Dysfunktion einzelner Organsysteme beitragen kann.

Im Rahmen der SIRS kommt es zu einem Ungleichgewicht der vier Schlüsselmediatoren der Vasoregulation: NO, Prostazyklin, Thromboxan und Endothelin [Laffey 2002].

2.2.2.5. Freie Sauerstoffradikale

Leukozytenaktivierung und die Oxygenierung des Blutes in der HLM führen zur Bildung großer Mengen freier Radikale, wie Superoxidradikale (O_2^-), Hydroxylradikale (HO) und Stickoxidradikale (NO). In einem autokatalytischen Prozess verändern diese reaktiven Sauerstoffspezies vielfach ungesättigte Fettsäuren und Phospholipide unter Ausbildung von vasoaktiven Lipidperoxiden. Dabei kann ein freies Radikal mehrere hundert Lipidperoxide bilden. Geschieht diese Oxidation im Lipidbilayer der Zellmembran, resultiert eine Membranschädigung, die zum Zelltod führen kann (siehe 2.4.3.). Da freie Radikale sehr reaktiv und instabil sind, ist ihre direkte quantitative Analyse bisher nicht erfolgreich möglich. Mit Malondialdehyd (MDA), einem Lipid-Peroxidationsprodukt, ist ein indirekter Nachweis des Lipidmembrandefekts durch freie Radikale möglich [Prasad 1992].

Durch diese radikalgetriggerte Oxidation kommt es zu einer erhöhten Membranpermeabilität, einem zentralen pathophysiologischem Merkmal der Inflammation. Dies führt zu Organdysfunktionen wie beispielsweise einer eingeschränkten Herz- und Lungenfunktion [Prasad 1990].

Freie Radikale können weiterhin zu einer Einschränkung der Verfügbarkeit von NO führen, was zusätzlich Vasospasmen und Thrombosen nach Reperfusion am ischämischen Herzen begünstigt [Pearson 1992].

Freie Radikale können neben den beschriebenen strukturellen und funktionellen Veränderungen an Lipiden auch die Struktur von Proteinen und DNA (wie beispielsweise die Aktivierung von NF- κ B) modifizieren. Eine Korrelation zwischen

dem Grad der Komplementaktivierung und der Zunahme der Lipid-Peroxidation wurde beschrieben [Closa 2004].

2.2.2.6. Arachidonsäure-Metaboliten

Arachidonsäure wird durch Phospholipase A₂ aus Membranphospholipiden freigesetzt und über den Zyklooxygenase-Reaktionsweg in Prostaglandine und Thromboxane umgewandelt. Die Metaboliten aus dem Zyklooxygenase-Reaktionsweg tragen mit teils antagonistischer Wirkweise entscheidend zur Entzündungsreaktion bei. So führt beispielsweise Prostaglandin E₂ und Prostacyclin zur peripheren Vasodilatation, während Thromboxan die Gefäße verengt und die Thrombozytenaggregation fördert.

Über den Lipoxygenase-Reaktionsweg kommt es zur Freisetzung von Leukotrienen der 4er- oder der 5er-Reihe in Abhängigkeit der Fettsäurevorstufen. Detaillierte Ausführungen zur Entstehung der Substanzgruppe der Eicosanoiden, zu denen Prostaglandine, Prostacyclin, Thromboxan und Leukotriene gehören, siehe unter 2.4.2.

2.2.2.7. Platelet Activating Factor (PAF)

PAF ist ein hochaktives Phosphoglycerin, das passiv durch radikalgetriggerte Oxidation und aktiv von Thrombozyten, endothelialen Gefäßzellen und wahrscheinlich auch von Herzmuskelzellen gebildet wird [Ko 1991]. PAF aktiviert nicht nur Thrombozyten, sondern wirkt auch chemotaktisch und phagozytoseaktivierend auf neutrophile Granulozyten und Makrophagen. Beim Reperfusionsschaden am ischämischen Myokard ist PAF ein wichtiger endogener Mediator, der über eine Aktivierung von neutrophilen Granulozyten die Myokardfunktion hemmt. Weiterhin geht man davon aus, dass PAF ein Schlüsselbotenstoff bei pulmonaler Funktionseinschränkung nach Anwendung der HLM ist [Zehr 1995, Ko 1991, Raschke 1995].

2.3. Antiinflammatorische Therapie

Durch ein immer besseres Verständnis für die einzelnen Mechanismen der Inflammation konnten Strategien entwickelt werden oder sind Bestandteil aktueller Forschung, um die inflammatorische Antwort auf herzchirurgische Eingriffe zu reduzieren. Diese pharmakologischen Therapieansätze mit ihren unterschiedlichen Ansatzpunkten werden im Folgenden dargestellt.

2.3.1. Kortikoide

Der Einsatz von Kortikosteroiden bei herzchirurgischen Eingriffen wurde vor über 30 Jahren erstmals beschrieben [Replogle 1966]. In einer Reihe von Studien konnte seither der antiinflammatorische Effekt von Kortikoiden bei herzchirurgischen Patienten nachgewiesen werden [Kawamura 1999, Wan 1999, Hill 1995].

Kilger et al. [Kilger 2003] konnten kürzlich bei herzchirurgischen Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer schweren SIRS erfolgsversprechende Ergebnisse veröffentlichen. Unter der Annahme einer relativen adrenokortikalen Insuffizienz in der frühen postoperativen Phase wurden die Patienten perioperativ mit Hydrocortison behandelt. Klinisch war eine kürzere Beatmungs- und Intensivverweildauer sowie ein geringerer Transfusions- und Katecholaminbedarf zu beobachten.

Ähnliche Ergebnisse konnten Bourbon et al. [Bourbon 2004] durch Applikation von Methylprednisolon erzielen. Da in diesen Untersuchungen jedoch Hochrisikopatienten mit Kortikoiden therapiert wurden, hat sich diese Therapie bisher in der klinischen Routine nicht durchgesetzt.

2.3.2. Proteaseninhibitoren

Aprotinin, ein unspezifischer Proteaseninhibitor, hemmt die Aktivierung des inaktiven Plasminogen zum aktiven Plasmin. Zusätzlich reduziert Aprotinin die Aktivität von Trypsin, Chymotrypsin, Plasmin, Tissue Plasminogen Aktivator und Kallikrein.

Blauhut et al. berichteten über eine Reduktion des Blutverlustes von über 50% bei mit Aprotinin behandelten Patienten. In dieser Studie konnte der Transfusionsbedarf gleichzeitig um bis zu 80% verringert werden [Blauhut 1991].

In einigen weiteren Untersuchungen wurden antiinflammatorische Effekte von Aprotinin, wie beispielsweise eine Abschwächung der Thrombozytenaktivierung, eine Abnahme der Kontaktaktivierung, die Hemmung der Kallikreinproduktion [Wachtfogel 1993], eine verminderte Produktion von TNF- α [Hill 1995], IL-6 und IL-8 [Harig 1999], eine Hemmung iNOS Freisetzung [Hill 1997], Abnahme der HLM-induzierten Leukozytenaktivität [Wachtfogel 1993] und Hemmung der Up-regulation von Monozyten und Granulozyten-Adhäsions-Molekülen [Gilliland 1999] beschrieben.

Der hemmende Einfluss auf die Kaskade der Kontaktaktivierungsproteasen ist ein dosisabhängiger Prozeß. Verwendet wurde im klinischen Alltag das so genannte „Hammersmith High Dose Regime“ mit 6 Mio KIU (Kallikrein inhibiting units) Aprotinin und das „Low Dose Regime“ entsprechend der einer halben Hammersmith Dosis mit 3 Mio KIU [Peters 1999].

Levi et al. zeigten, dass die Reduktion des Blutverlustes bei Anwendung des „Low Dose Regime“ vergleichbar der konventionellen Hammersmith Dosis (6 Mio. K.I.U.) ist [Levi 1999].

In einigen klinischen Studien konnte durch eine „High Dose“ Gabe die postoperative Myokardischämie, die Schädigung von Myozyten [Wendel 1995] und die Krankenhausverweildauer bei Hochrisikopatienten [Gott 1998] reduziert werden. Weiterhin konnte eine signifikant geringere Inzidenz von postoperativen cerebralen Insulten bei herzchirurgischen Patienten unter „High Dose“ Aprotinin-Anwendung festgestellt werden [Smith 1996].

Eine Metaanalyse bestätigt die einzelnen positiven Ergebnisse und kommt zu dem Schluss, dass Aprotinin den operativen Blutverlust und Bedarf an Fremdblut reduziert, die Rethorakotomierate dezimiert und die perioperative Mortalität um die Hälfte reduziert [Levi 1999].

Im Gegensatz dazu zeigen die Ergebnisse einer kürzlich von Mangano et al. publizierten Untersuchung, die bei insgesamt 4374 herzchirurgischen Patienten die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil von Aprotinin, ϵ -Aminokapronsäure und Tranexamsäure untersuchte, beunruhigende Ergebnisse. Bei Patienten, die sich einer elektiven Revaskularisation des Myokards unterzogen, als auch bei Patienten mit komplexen herzchirurgischen Eingriffen wurde eine Verdopplung des Risikos einer postoperativen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz festgestellt. Bei Patienten, die sich einer elektiven kardiochirurgischen Revaskularisation unterzogen, steigerte Aprotinin das Risiko eines Myokardinfarkts oder einer Herzinsuffizienz um 55%, das Risiko neurologischer Komplikationen wurde um 181% höher bewertet. Weder die Gabe von ϵ -Aminokapronsäure noch von Tranexamsäure erhöhte das Risiko kardiovaskulärer, neurologischer oder renaler Nebenwirkungen [Mangano 2006].

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat am 05.11.2007 mit sofortiger Wirkung das Ruhen der Zulassung für Aprotinin angeordnet. Diese Anordnung ist zunächst bis Ende März 2008 befristet.

Für eine endgültige Aussage bezüglich des Nebenwirkungsprofils von Aprotinin müssen die Ergebnisse des multizentrischen kanadischen „Blood Conservation using Antifibrinolytics in a Randomized Trial“ (BART) abgewartet werden.

2.3.3. Heparin und andere Glykosaminoglykane

Um die Koagulation des Blutes im extrakorporalen System zu verhindern, wird Heparin seit dem Beginn der Verwendung der HLM bei fehlender heparinspezifischer Kontraindikationen obligatorisch eingesetzt. Auch unter der Verwendung hoher Heparin-Dosen (657 ± 135 IU/kg) kann die Aktivierung der Gerinnungskaskade und Thrombinbildung jedoch nicht vollständig verhindert werden [Koster 2002].

Neben antikoagulatorischen Effekten zeigen immer mehr Studien, dass Glykosaminoglykane wie beispielsweise das Heparin antiinflammatorische Eigenschaften besitzen [Paparella 2005]. In therapeutischen Konzentrationen (0,1-1 U/ml) bindet Heparin an das Integrin Mac-1 auf stimulierten Monozyten und verhindert dadurch deren Bindung an endotheliale Liganden [Karlheinz 1999]. Des Weiteren konnte mehrfach gezeigt werden, dass durch die Effekte von Heparin auf LPS- oder Interferon- γ -stimulierten Monozyten die Genexpression von IL-1 β , IL-6 und TNF- α gehemmt werden kann [Hoffmann 1997]. Ramdin et al. zeigten, dass unterschiedliche Zytokine auch direkt an Glykosaminoglykane binden können [Ramdin 1998]. Der genaue antiinflammatorische Mechanismus von Heparin konnte bisher jedoch nicht eindeutig geklärt werden.

2.3.4. Antioxidantien und freie Radikalfänger

Während der Anwendung der HLM und in der Reperfusion werden große Mengen freier Sauerstoffradikale (Hydrogenperoxide, Superoxide, Hydroxyl Radikale), sogenannte reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species - ROS), freigesetzt [Barta 1991]. Myokardiale antioxidative Enzyme wie Glutathion-Reduktase, Superoxid-Dismutase und die Katalase werden daraufhin proportional zum Grad der Myokardischämie und des Reperfusionsschadens aktiviert [Mezzetti 1993]. Durch Oxidation freier Radikalfänger und der Antioxidantien mittels der ROS werden gleichzeitig auch die Antioxidantienvorräte erschöpft [Barta 1991].

High Dose Vitamin C & Vitamin E

Für hochdosiertes Vitamin C (Ascorbinsäure) konnte in kleineren Single Center Studien nachgewiesen werden, dass es wirkungsvoll ROS vermindert, die Lipidperoxidation der Zellmembran verringert, die hämodynamische Situation nach Anwendung der HLM verbessert sowie die Intensiv- und Krankenhausverweildauer reduziert [Barta 1991, Dingchao 1994]. Vitamin E (α -tocopherol) reduziert die Plasmakonzentration von Hydrogenperoxid, einem Marker der ROS-Konzentration, [Cavarocci 1986] und verringert die Zellmembran-Lipidperoxidation nach HLM [Barta 1991]. In einer zusammenfassenden Übersicht der bisher durchgeführten Untersuchungen konnte jedoch kein klinisch signifikanter Nutzen durch die Substitution von Vit. C und E auf die systemische Entzündungsreaktion nach HLM gezeigt werden [Westhuyzen 1997].

N-Acetylcystein

Hochdosierte Gabe von N-Acetylcystein vor oder während Bypass-OP scheint ebenfalls als freier Radikalfänger zu wirken [Andersen 1995]. Es reduziert die schnelle Freisetzung von ROS aus neutrophilen Granulozyten [Andersen 1995] und die Aktivität der Elastase [De Backer 1996].

2.3.5. ACE-Hemmer

Durch Blockierung des Angiotensin-Converting-Enzyms, das Angiotensin I in das vasokonstringierende Angiotensin II umwandelt, haben ACE-Hemmer einen blutdrucksenkenden und diuretischen Effekt. Als Antihypertensivum seit vielen Jahren etabliert, ist auch eine antiinflammatorische Wirkung dieser Substanzen bekannt [Schiffrin 2002]. Brull et al. beschreiben eine Reduktion der IL-6 Plasmaspiegel bei herzchirurgischen Patienten nach präoperativer Therapie mit ACE-Hemmern [Brull 2002].

Trotz nachgewiesener antiinflammatorischer Eigenschaften der ACE-Hemmer kann die Anwendung von ACE-Hemmern aufgrund der deutlich vasodilatierenden Eigenschaften nicht für die antiinflammatorische Therapie herzchirurgischer Patienten empfohlen werden [Pretorius 2004].

2.3.6. Phosphodiesterasehemmer

Phosphodiesterasehemmer (PDE) verhindern die hydrolytische Umwandlung von cAMP durch Phosphodiesterase in das physiologisch inaktive 5-AMP. Durch einen Anstieg von intrazellulärem cAMP kommt es zum vermehrten Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle, was zu einem positiv inotropen Effekt führt. PDE haben neben peripher vasodilatatorischen Effekten auch antiinflammatorische Eigenschaften. Obwohl der exakte Mechanismus ihrer antiinflammatorischen Effekte noch nicht vollständig geklärt ist, steht eine Leukozyten, Makrophagen und die endotheliale Aktivierung hemmende Wirkung fest [Tsang 1996]. Medikamente wie Enoximon, Milrinon und Olprinon hemmen selektiv die Phosphodiesterase III und werden beim herzchirurgischen Patienten eingesetzt. Boldt et al. konnten bei intraoperativem Einsatz von Enoximon die Plasmaspiegel inflammatorischer Zytokine und löslicher Adhäsionsmoleküle senken [Boldt 2002].

2.3.7. Komplementhemmung und monoklonale Antikörper

Als eine relativ neue Option zur Eindämmung der Akut-Phase-Reaktion und des Ischämie-Reperfusionsschadens wird der Einsatz von Antikörpern gegen Komplementfaktoren angesehen. Antikörper gegen Komplementfaktoren führen zu einer Modulation der inflammatorischen Kaskade in einem frühen Stadium. Die Anwendung des Einzelketten-Antikörpers Pexelizumab (Alexion Pharmaceuticals), der an den Komplementfaktor C5 bindet, zeigte eine dosisabhängig verminderte Aktivierung von Komplementmediatoren und leukozytären Adhäsionsmolekülen [Fitch 1999]. Die Verwendung dieses Antikörpers reduziert die Serumspiegel für C5a und C5-b9 bei Patienten, die sich einer Bypassoperation mit HLM unterzogen. Hier konnte eine signifikante Abnahme des CK-MB Spiegels, des kognitiven Defizits und des Blutverlustes nachgewiesen werden [Fitch 1999]. Weitere klinische Untersuchungen werden in Zukunft diese Therapieoption evaluieren.

2.4. Fettsäuren und Inflammation

Das Lipid (griech. lipos = das Fett) ist eine Sammelbezeichnung für Naturstoffe, die in die drei Gruppen der Fettsäuren, Membranlipide und Terpene eingeteilt werden. Die biologischen Funktionen der Lipide sind ebenso vielfältig wie ihre chemische Struktur. Während Fettsäuren, Triglyzeride und Wachse hauptsächlich als Energiespeicher und Baumaterial dienen, sind Membranlipide die Grundbausteine von Biomembranen. Terpene hingegen dienen vor allem als Hormone.

Fettsäuren sind unverzweigte Monocarbonsäuren, die aus einer unverzweigten Kette von Kohlenstoffatomen besteht, an deren einem Ende sich eine Carboxylgruppe befindet. Es werden gesättigte Fettsäuren, in denen keinerlei Doppelbindungen vorkommen, und ungesättigte Fettsäuren, die ein oder mehrere Doppelbindungen enthalten, unterschieden. Diese ungesättigten Fettsäuren dienen als Vorstufe von Entzündungsmediatoren. Proinflammatorische Zytokine und Mediatoren aus Membranphospholipiden sind Schlüsselmoleküle, die Intensität, Dauer und metabolische Merkmale der Inflammation bestimmen.

2.4.1. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

2.4.1.1. Enzymatischer Metabolismus von mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs – polyunsaturated fatty acids) werden Fettsäuren mit zwei oder mehr Doppelbindungen gezählt. Die Charakterisierung erfolgt aufgrund der Stellung der ersten Doppelbindung, gerechnet vom Methylende des Moleküls.

Es gibt zwei Hauptfamilien an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die n-6 (oder Omega-6) und die n-3 (oder Omega-3) Familien. Omega (ω) 6-Fettsäuren haben die erste Doppelbindung am Kohlenstoffatom 6, Omega (ω) 3-Fettsäuren bereits am Kohlenstoffatom 3.

So steht die Bezeichnung C18:2 ω -6 für Linolsäure, die eine Kettenlänge von 18 C-Atomen und 2 Doppelbindungen aufweist, wobei sich die erste Doppelbindung am sechsten C-Atom vom Methylende her gerechnet befindet.

Aus Linolsäure als wichtigste ω -6-Fettsäure entsteht durch die Wirkung der Δ 6-Desaturase und weitere Elongation die Di-homo- γ -Linolensäure, welche als Substrat der Eikosanoide der 1-er Serie und der 15-HETE dient.

Wie aus der Abbildung 6 ersichtlich, kann die Di-homo- γ -Linolensäure aber auch weiter durch die Wirkung der Δ 5-Desaturase zu Arachidonsäure umgewandelt werden, welche das Substrat der Eikosanoide der 2-er Serie und der Leukotriene der 4-er Serie sowie des PAF darstellt [Fan 1998].

Δ 6-Desaturase und Δ 5-Desaturase sind die geschwindigkeitsbestimmenden Enzyme in der Umwandlung der Linolsäure zur Di-homo- γ -Linolensäure bzw. zur Arachidonsäure (AA) [Melin 1997]. Diese Desaturasen wandeln nicht nur die ω -6-

Fettsäuren, sondern auch die ω -3-Fettsäuren in ihre weiteren Metaboliten um. Von Bedeutung ist hierbei, dass die einzelnen Fettsäuren um die Desaturasen konkurrieren, wobei die ω -3-Fettsäuren bevorzugt vor den ω -6 von den Desaturasen verstoffwechselt werden [Horrobin 1983].

Der weitere enzymatische Metabolismus der AA und der Di-homo- γ -Linolensäure erfolgt durch die Enzyme Cyclooxygenase 1 und 2 (es entstehen Eikosanoide) und Lipoxygenase (es entstehen 15HETE, Leukotriene sowie PAF) [Fan 1998].

Die α -Linolensäure, welche zu den ω -3-Fettsäuren zählt, wird unter Wirkung des gleichen Enzymsystems zur Eikosapentaensäure umgewandelt [Fischer 1989].

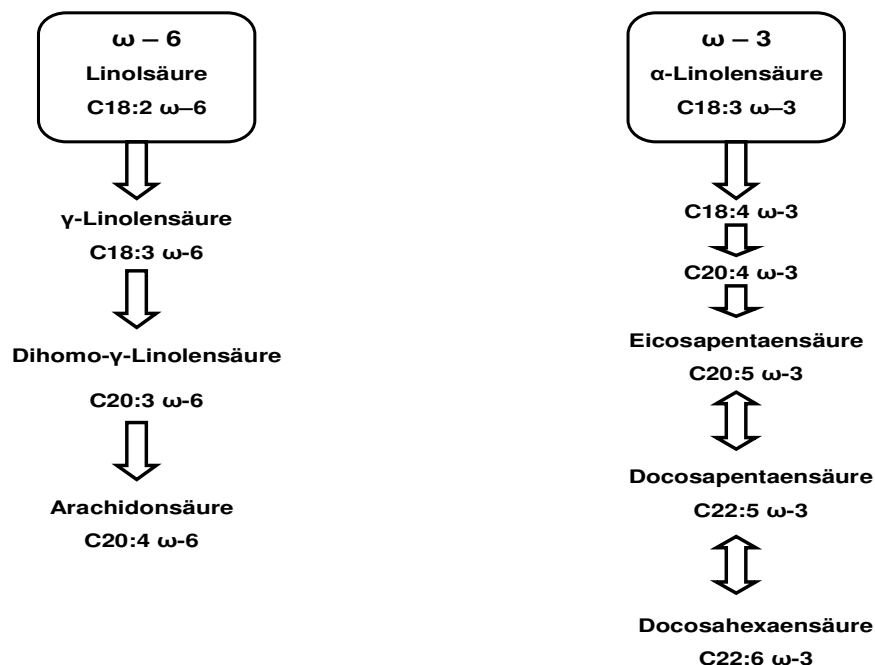


Abbildung 5: Biosynthese der Fettsäuren

Während die Zusammensetzung der Proteine im menschlichen Körper genetisch determiniert ist, variiert das Fettsäuremuster der Membranlipide und spiegelt die Fettsäurezusammensetzung der Nahrung wieder [Kris-Etherton 2000].

Die Industrialisierung mit Veränderung der Kultur und ihrer Essgewohnheiten führte zu tiefgreifenden Veränderungen in der diätetischen Aufnahme von Fettsäuren. Die zunehmende Aufnahme von ω -6-Fettsäuren aus Pflanzenölen (wie Mais, Sonnenblumen) und tierischem Fleisch veränderte das frühere Verhältnis von ω -6-Fettsäuren und ω -3-Fettsäuren von 1:1 in unserer Nahrung auf etwa 10:1 [Kris-Etherton 2000]. Der parallele Anstieg von kardiovaskulären Erkrankungen in den westlichen Industrienationen wurde damit in Zusammenhang gebracht [GISSI-

Prevenzione Trail 1999]. Epidemiologische Studien zeigten eine Korrelation zwischen der Fettsäurezusammensetzung der Nahrung und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen [Burr 1989]. Insbesondere ω -3-Fettsäuren zeigten hierbei einen schützenden Einfluss bei der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen.

Die Hauptquelle für die Versorgung des Menschen mit ω -3-Fettsäuren stellt Seefisch (z.B. Hering, Lachs, Makrele, Thunfisch, Sardinen) bzw. die daraus gewonnenen Fischöle dar.

Unter oraler, enteraler und parenteraler Zufuhr erhöhter Mengen an ω -3-Fettsäuren konnte gezeigt werden, dass sich das Verhältnis von ω -3- zu ω -6-Fettsäuren in der Membranzusammensetzung vieler Zellpopulationen [Roulet 1997] zugunsten der ω -3-Fettsäuren verändern lässt. Auch im Phospholipidspektrum einiger Gewebe zeigte sich unter Substitution von ω -3-Fettsäuren eine veränderte Fettsäurezusammensetzung [Nau 1993, Nau 1992]. Neben dem vermehrten Einbau von ω -3-Fettsäuren in die Zellmembran konnten einige Autoren dort auch eine gleichzeitige Reduktion von ω -6-Fettsäuren beobachten [Bagga 2003, Mayer 2003].

Hinsichtlich der Synthese von sog. bioaktiven Lipiden, den Eicosanoiden (griech. Eicosa = 20), spielt die veränderte Fettsäurezusammensetzung der Zellmembran eine wichtige Rolle beim Entzündungsgeschehen. Als wichtige Vorstufen der Eicosanoide werden AA und EPA aus den Phospholipiden der Zellmembran durch das Enzym Phospholipase A₂ freigesetzt. Da sich AA und EPA lediglich durch eine Doppelbindung unterscheiden, konkurrieren beide Fettsäuren um die Metabolisierung durch die gleichen Enzymsysteme [Weber 1986]. Durch erhöhte Zufuhr von ω -3-Fettsäuren kann so die Eicosanoidsynthese zugunsten der weniger inflammatorischen ω -3-Eicosanoide beeinflusst werden.

2.4.2. Fettsäuren und die Eicosanoidsynthese

2.4.2.1. Enzymatische Eicosanoidsynthese aus ω -6-Fettsäuren

Linolsäure als Präkursor der ω -6-Fettsäuren ist im Plasma sowie in den Geweben vorwiegend in veresterter Form in Phospholipiden vorrätig und bildet so einen Baustein der Lipoproteine und Zellmembranen.

Ein inflammatorischer Reiz wie der Einsatz der HLM führt zu einem zytoplasmatischen Ca^{2+} -Anstieg, der eine Aktivierung der Phospholipase A_2 bewirkt. Diese spaltet die AA aus dem Phospholipidpool der zellulären Membran. Die freigesetzte AA (ω -6-Fettsäure) dient jetzt als Substrat für die Synthese von Lipidmediatoren.

In Abhängigkeit von dem Enzymmuster der jeweiligen Zellen (z.B. Leukozyten, Thrombozyten, Endothelzellen) entsteht aus AA durch die Prostaglandinsynthase, die aus den zwei Untereinheiten Cyclooxygenase und Peroxidase besteht, sauerstoffabhängig das Prostaglandin H_2 als Muttersubstanz der Prostaglandine (PG) I_2 , E_2 , F_2 sowie des Thromboxans A_2 (TXA_2).

Eine alternative Modifikation der AA wird durch Lipoxygenase erzeugt, die zu den Leukotrienen (LT) der 4er-Serie LTA_4 , LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 und LTE_4 führt.

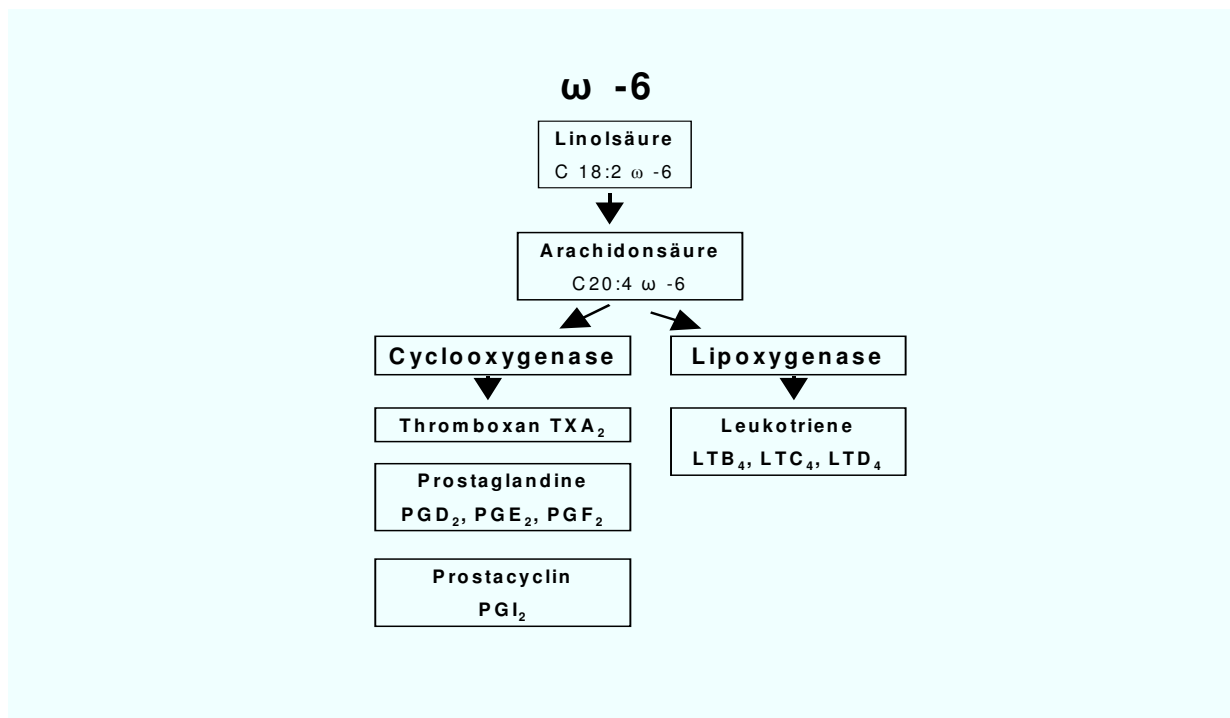


Abbildung 6: Stoffwechselschema der Linolsäure

Die Enzyme der Eicosanoidsynthese sind die Cyclooxygenase-1 (Cox-1), die nahezu ubiquitär vorkommt, die Cyclooxygenase-2 (Cox-2), die spezifisch für Entzündungszellen ist, und die 5-Lipoxygenase, die in Mastzellen, Monozyten, Makrophagen und Granulozyten zu finden ist [Calder 2002, Calder 2003]. Die durch Cyclooxygenase synthetisierten PG führen durch gesteigerte vaskuläre Permeabilität, Vasodilatation und Synthese sowie Migration von anderen proinflammatorischen Zytokinen zu proinflammatorischen Effekten [Lewis 1990].

Eicosanoide fungieren selbst als Mediatoren, modifizieren das Verhalten anderer Mediatoren und beeinflussen Prozesse wie die Blutgerinnung, Kontraktion glatter Muskelzellen, Thrombozytenaggregation und die Leukozytenchemotaxis [Tilley 2001].

Nach enzymatischer Freisetzung der ω -6 FS aus Membranphospholipiden katalysieren COX die Bildung des instabilen Zwischenprodukts PGG₂ aus AA, welches anschließend zu PGH₂ umgewandelt wird. PGH₂ wird in Abhängigkeit von Zelltyp und Art des Stimulus zu verschiedenen PGs wie etwa PGD₂, PGE₂, PGE₁, Prostacyclin oder Thromboxan A₂ umgewandelt.

Durch PGE₂ wird Fieber induziert, die vaskuläre Permeabilität und Vasodilatation verstärkt sowie die Schmerzempfindung intensiviert [Tilley 2001]. Die Produktion von IgE durch B-Lymphozyten wird gefördert.

Durch die Unterdrückung der Lymphozytenproliferation und eine Hemmung der Aktivität der Natürlichen Killerzellen [Tilley 2001], sowie eine Reduktion der Aktivität von TNF- α und IL-1 hat PGE₂ jedoch auch einen ausgeprägten antiinflammatorischen Effekt [Caughey 1997]. Zusammenfassend stellt PGE₂ im Rahmen der Entzündungsreaktion einen potenten Immunsuppressor dar.

TXA₂ wird hauptsächlich in den Thrombozyten aus der AA gebildet. Es ist ein potenter Vasokonstriktor und Thrombozytenaggregator. Außerdem bewirkt es eine Bronchokonstriktion [Hamberg 1975].

Leukotrien A₄ (LTA₄) wird durch das Enzym 5-Lipoxygenase aus AA über 5-Hydroperoxyeicosatetraensäure (5-HPETE) katalysiert. Das sehr instabile Epoxid LTA₄ ist die direkte Ausgangsverbindung zur Biosynthese diverser Leukotriene. Die Substanzgruppe unterteilt sich in die Peptido-Leukotriene LTC₄, LTD₄ und LTE₄ und das LTB₄. Das biologisch hochaktive LTB₄ spielt eine entscheidende Rolle in einer Reihe von zellulären und molekularen Antworten, die inflammatorische Abläufe koordinieren und amplifizieren.

LTB₄ wirkt proinflammatorisch, da es die Gefäßpermeabilität erhöht, Vasodilatation induziert, die Freisetzung lysosomaler Enzyme steigert und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies als auch die Produktion von IL-6, IL-1 und TNF- α fördert [Lee 1988].

Bei der Synthese dieser proinflammatorischen Eicosanoide ist die Verfügbarkeit des Ausgangssubstrates AA der limitierende Faktor und abhängig von der Lipidzusammensetzung der Zellmembran.

2.4.2.2. Enzymatische Eicosanoidsynthese aus ω -3-Fettsäuren

Durch exogene Zufuhr von ω -3-Fettsäuren kommt es zum vermehrten Einbau dieser Fettsäuren in die Phospholipide der Zellmembran und zugleich verminderter Verfügbarkeit von AA für die Eicosanoidsynthese [Bagga 2003]. Zusätzlich wird durch EPA die Oxidation von AA durch die Cyclooxygenase gehemmt [Obata 1999].

Die nun vermehrt durch Phospholipase freigesetzte EPA (ω -3 FS) hat im Vergleich zur AA dieselbe Länge, aber an Position 17 eine zusätzliche Doppelbindung. EPA wird von denselben Enzymen wie die AA metabolisiert. Ihre Produkte unterscheiden sich strukturell von denen der AA nur durch eine zusätzliche Doppelbindung.

EPA dient als alternativer Lipidpräkursor des Lipoxygenase- und Cyclooxygenase-Metabolismus. Durch die Prozesse der Elongation und Desaturierung entstehen hierbei analoge Produkte wie aus der AA abhängigen Eicosanoidsynthese.

Neben einer verminderten Bildung von Prostaglandinen der 2er-Serie bzw. Leukotrienen der 4er-Serie entstehen hier um den Faktor 10-50 vermehrt Prostaglandine und Thromboxane der 3er-Serie bzw. Leukotriene der 5er-Serie [Boyle 1997].

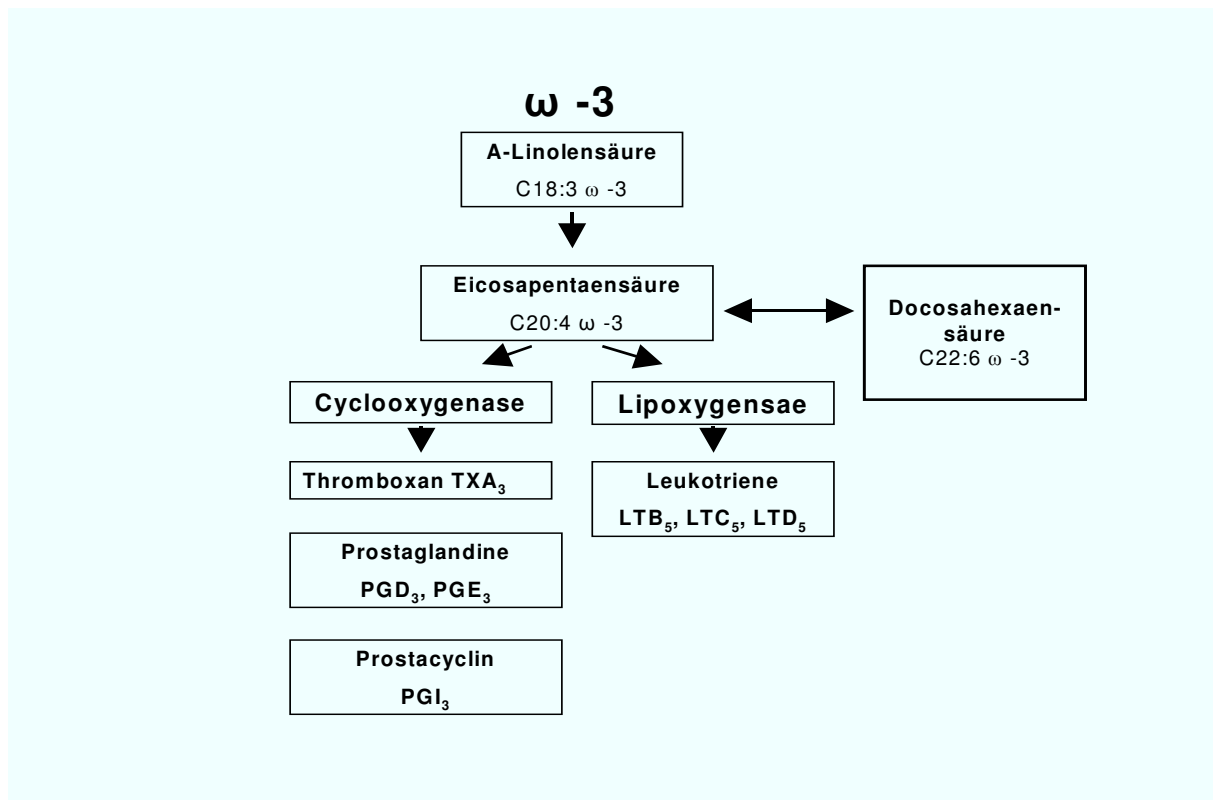


Abbildung 7: Stoffwechselschema der Linolensäure

Neben der Entstehung eines unterschiedlichen Eicosanoidmusters wird somit durch EPA das inflammatorische Potential der AA gehemmt [Bagga 2003]. Verschiedene Mechanismen auf unterschiedlichen Ebenen setzen hier an. Auf Ebene der Lipoxygenase kommt es zu einer kompetitiven Hemmung: EPA und AA konkurrieren um dasselbe Enzym, EPA wird aber bevorzugt metabolisiert und bindet das Enzym für längere Zeit [Grimminger 1992]. Des Weiteren kommt es auf Ebene der Produkte zu einer kompetitiven Hemmung. LTB_4 als auch LTB_5 besetzen denselben Rezeptor auf neutrophilen Granulozyten, LTB_5 allerdings mit einer um den Faktor 500 niedrigeren Dissoziationskonstante [Kragballe 1987]. Damit wird das Aktivitätsgleichgewicht zugunsten von LTB_5 verschoben.

Auf Ebene der Cyclooxygenase konnte bei Fibroblasten gezeigt werden, dass PGE_2 in der Lage ist, über eine vermehrte Expression von COX-2-mRNA im Sinne eines positiven Feedbackmechanismus seine Synthese selbst zu stimulieren und damit eventuell einen Entzündungsprozess in Gang zu halten. PGE_3 verfügt ebenfalls über diesen Mechanismus, jedoch in etwa 4-fach geringerem Ausmaß [Bagga 2003].

Auch ist eine Beeinflussung der Genexpression zugunsten einer Herabregulierung proatherogener Proteine, wie zum Beispiel Platelet derived growth factor (PDGF) und

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), durch die Einnahme von hochdosierten ω -3-Fettsäuren beschrieben [Baumann 1999].

Ebenso wird von einer Beeinflussung auf der Ebene des Transkriptionsfaktors NF- κ B ausgegangen: EPA inhibiert die Proteinkinase C (PKC), welche die Aktivierung von NF- κ B katalysiert, ω -6-Fettsäure hingegen aktiviert PKC und damit die Genexpression von NF- κ B [Camondola 1996].

Alle diese genannten Mechanismen bewirken eine supprimierte inflammatorische Zellaktivierung und erklären damit den immunmodulatorischen Effekt der ω -3-Fettsäuren.

2.4.2.3. Die verschiedenen Eicosanoidmuster und Ihre Wirkung

Eicosanoide wirken als Mediatoren und Modulatoren vieler im Organismus ablaufender Stoffwechselfvorgänge. Die für die Synthese der Eicosanoide verantwortlichen Enzymsysteme finden sich in nahezu allen Zellen der Säuger. Eicosanoide entfalten ihre Wirkungen in nahezu jedem Organsystem des Organismus; dazu gehören der Fortpflanzungsapparat, der Verdauungsapparat, die Nieren, das Herz-Kreislaufsystem, das Immunsystem, Nervensystem und der Atmungsapparat [Calder 2006].

Im Gegensatz zu den klassischen Hormonen ist die Wirkung der Eicosanoide meistens lokal und beinahe alle Zellen des Organismus sind zur Eicosanoidfreisetzung befähigt. Allerdings werden von bestimmten Zellen in Abhängigkeit vom vorhandenen Enzymapparat unterschiedliche Eicosanoide bevorzugt gebildet [Bagga 2003]. Die aus den einzelnen Fettsäurefamilien gebildeten Eicosanoide zeigen beträchtliche Unterschiede in ihrer biologischen Wirksamkeit.

Die aus EPA gebildeten Eicosanoide der 3er- bzw. 5er-Serie unterscheiden sich von den aus AA gebildeten Analoga der 2er- bzw. 4er-Serie erheblich durch eine geringere biologische Aktivität [Lee 1984].

So zeigt TXA₃, das von der EPA abgeleitete Cyclooxygenaseprodukt der 3er-Serie, erheblich reduzierte proaggregatorische und vasokonstriktive Eigenschaften im Vergleich zudem von AA abgeleiteten TXA₂ [Caughey 1997]. PGI₃ ist dagegen in der antiaggregatorischen und vasodilatierenden Wirksamkeit vergleichbar dem PGI₂ [Wolfram 1989]. Somit führt die durch ω -3-Fettsäuren veränderte Prostanoidsynthese

insgesamt zu geringeren proaggregatorischen Effekten an Thrombozyten und vasodilatierenden Effekten [Bazzarre 2001].

Auch die über den Lipoxygenaseweg aus der EPA generierten Leukotriene der 5er-Serie (LTB₅, C₅, D₅, E₅) sind im Vergleich zu den AA-Derivaten geringer proinflammatorisch [Lewis 1986]. So weist LTB₅ z. B. eine mindestens um den Faktor 10 schwächere Aktivität auf Aggregation, Chemotaxis und Vasokonstriktion auf als LTB₄ [Boyle 1997]. Zusätzlich wird die Synthese von PAF, der stark proinflammatorisch und plättchenaggregierend sowie broncho- und vasokonstringierend wirkt, durch EPA vermindert [Sperling 1987].

Arachidonsäure (AA)		Eicosapentaensäure (EPA)	
Vasokonstriktion Bronchokonstriktion Thrombozytenaktivierung Aktivierung neutrophiler Granulozyten	TXA2	TXA3	geringere biologische Wirkung
Chemotaxis Aktivierung neutrophiler Granulozyten Permeabilitätszunahme	LTB4	LTB5	Entzündung ↓ Immunreaktion ↓ Adhärenz neutrophiler Granulozyten ↓
Vasokonstriktion Bronchokonstriktion Permeabilitätszunahme	LTC4-D4	LTC5-D5	Entzündung ↓
Vasokonstriktion Aktivierung neutrophiler Granulozyten	PGD2	PGD3	geringere biologische Wirkung
Vasodilatation Bronchokonstriktion Aktivierung neutrophiler Granulozyten	PGE2	PGE3	Vasodilatation Bronchorelaxation Aktivierung neutrophiler Granulozyten ↓
Vasodilatation Bronchorelaxation	PGI2	PGI3	Vasodilatation Bronchorelaxation
Vasokonstriktion Bronchokonstriktion	PGF2	PGF3	geringere biologische Wirkung
Vasokonstriktion Bronchokonstriktion Permeabilitätszunahme Aktivierung neutrophiler Granulozyten Thrombozytenaggregation	PAF		

Tabelle 3 Wirkung der einzelnen Eicosanoidserien. TX = Thromboxan, LT = Leukotriene, PG = Prostaglandine, PAF = plättchenaktivierender Faktor. Modifiziert nach Heller 2003.

2.4.3. Lipidperoxidation durch freie Radikale

Sowohl der durch CABG entstehende oxidative Schaden als auch die Entzündungsreaktion sind entscheidend für die verschiedenen postoperativen Komplikationen verantwortlich. Von dem durch Lipid- und Proteinoxidation entstehenden oxidativen Schaden wird angenommen, dass er wesentlich zum Ischämie-Reperfusionsschaden beiträgt [Hossmann 1993].

Ulus und Kollegen [Ulus 2003] konnten beweisen, dass während dem Einsatz der HLM die Spiegel von Isoprostanen (8-iso-PGF_{2α}) im Plasma signifikant erhöht sind. Daraus lässt sich folgern, dass möglicherweise durch eine gestörte Perfusion und erhöhtem Sauerstoffpartialdruck in der peripheren Zirkulation die Lipidperoxidation durch freie Radikale als Folge von Ischämie in einem frühen Stadium nach Anlaufen der HLM einsetzt.

2.4.3.1. Isoprostansynthese aus AA

Oxidativer Stress, wie er auch im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion entsteht, führt zu einem Ungleichgewicht zwischen der Bildung freier Radikale aus Sauerstoff und antioxidativen Substanzen wie dem Glutathion oder der Superoxid Dismutase. Eines der wesentlichen Angriffsziele von freien Radikalen stellen die Kohlenstoffdoppelbindungen der mehrfach ungesättigten Fettsäuren dar, die sich Peroxidationsreaktionen unterziehen [Porter 1995].

Morrow und Kollegen zeigten vor einigen Jahren, dass es für die Prostaglandinentstehung aus AA neben dem enzymatischen Weg mittels der Cyclooxygenase einen enzymunabhängigen Mechanismus gibt, welcher der Peroxidation durch freie Radikale unterliegt [Morrow 1990]. Hierbei entstehen die so genannten Isoprostane, eine Reihe von prostaglandinähnlichen Mediatoren (prostaglandine-like compounds). Im Gegensatz zu den durch COX gebildeten Prostaglandinen (PG), die ausschließlich de novo aus AA gebildet werden und keiner Speicherung unterliegen, werden die Isoprostane aus veresteter AA als Alkylhälften von Phospholipiden gespeichert und vorgeformt freigesetzt. Die entstehenden Komponenten besitzen zwar das gleiche Grundgerüst wie die PG, unterscheiden sich jedoch in der Stereochemie und in der Struktur der Seitenketten von den COX-abhängigen PG. Die Synthese erfolgt über Zwischenstufen, die aus vier

verschiedenen Isomeren der AA bestehen und durch Endocyclisierung bicyclische PGH_2 -Analoge bilden (Endoperoxide). Letztere werden dann durch Glutathione zu PGF_2 -ähnlichen Komponenten reduziert [Morrow 1998]. PGH_2 ist allerdings ein instabiles Atom, welches sich in wässrigen Lösungen nach kurzer Zeit umlagert und PGE_2 und PGD_2 bildet [Nugteren 1973]. Basierend auf diesen Erkenntnissen konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Reduktion des H_2 -Isoprostan-Endoperoxids zu F_2 -Isoprostan nicht vollständig abläuft, sondern bei der Reduktionsreaktion gleichzeitig große Mengen von E_2/D_2 -Isoprostanen in vivo entstehen [Morrow 1994]. Mittlerweile konnten auch noch weitere Gruppen von Isoprostanen (8-iso- PGE_2 und 8-iso- $\text{PGF}_{2\alpha}$) entdeckt und ihre Entstehung in vivo bewiesen werden [Morrow 1998]. Diese Substanzen fungieren beispielsweise als starke Vasokonstriktoren an den pulmonalen Strombahnen [Schaafsma 2005].

Einer der wesentlichen Unterschiede zu den durch COX entstehenden PG ist, dass die Isoprostane in situ also an das Glyceringerüst gekoppelt in den AA enthaltenden Phospholipiden entstehen und die Freisetzung erst später durch Phospholipase A_2 erfolgt [Morrow 1992]. Der Anstieg im Blut erfolgt, im Gegensatz zu den durch COX synthetisierten Substraten, die durch Peroxidation von freier AA nach Abspaltung durch Phospholipase A_2 direkt und unverzüglich wirksam werden, erst wesentlich verzögert.

Interessanterweise sind die Prostanoidspiegel im Plasma und Urin teilweise doppelt so hoch wie die durch COX gebildeten Konzentrationen an PG. Des Weiteren wurde F_2 -Isoprostan in den vergangenen zehn Jahren immer wieder als Index für die Lipidperoxidation bzw. den oxidativen Stress in vitro und in vivo herangezogen [Morrow 1997]. F_2 -Isoprostan lässt sich sowohl im Plasma als auch im Urin bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit, Liquor und Galle nachweisen [Morrow 1999].

Durch die Erfassung des F_2 -Isoprostan wurde die Bedeutung der freien Radikale und des oxidativen Schadens bei einer Reihe von kardiovaskulären, pulmonalen, neurologischen, renalen und hepatischen Erkrankungen aufgezeigt [Morrow 1997]. Obwohl bisher keine Daten über den kausalen Zusammenhang zwischen einer Organdysfunktion und F_2 -Isoprostan-Spiegeln vorliegen, so ist doch zumindest der Einfluss von erhöhtem F_2 -Isoprostanen auf die Entwicklung von Asthma [Dworski 1999], Leberzirrhose [Pratico 1998], Sklerodermie [Cracowski 2001],

Alzheimererkrankung [Pratico 2002] und der koronaren Herzkrankheit [Schwedhelm 2004] nachgewiesen.

2.4.3.2. Isothromboxansynthese aus Arachidonsäure

Neben PG-ähnlichen Verbindungen entstehen durch den Mechanismus der nicht-enzymatischen, durch freie Radikale katalysierten Peroxidation von AA auch Thromboxan-ähnliche Verbindungen (thromboxane-like compounds) in vitro und in vivo [Montuschi 2004]. Analog der Bildung von F₂-Isoprostanen und D₂/E₂-Isoprostanen entsteht auch B₂-Isothromboxan (IsoTx) durch in situ-Oxidation von AA in Phospholipiden und anschließender Überführung in die freie Form durch Phospholipase [Morrow 1996]. Die Entstehung von IsoTx erfolgt entsprechend der von Isoprostanen durch Umlagerung über die Vorstufe der instabilen Endoperoxide (PGH₂). Dabei werden zunächst TxA₂-ähnliche Derivate gebildet, die jedoch schnell zur stabileren Form der TxB₂-ähnlichen Moleküle durch Hydrolyse umgewandelt werden. Da beide Substanzen strukturelle Isomere der durch COX gebildeten Thromboxane A₂ bzw. B₂ darstellen, werden sie als A₂- bzw. B₂-IsoTx bezeichnet.

Die in vivo gebildete Menge von B₂-IsoTx ist nur geringfügig kleiner als die durch enzymatische Umwandlung entstehenden Konzentrationen von D₂/E₂-Isoprostanen. Die biologische Aktivität von B₂-IsoTx ist bisher jedoch nur schwer zu beurteilen [Morrow 1996].

2.4.3.3. Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf die Lipidperoxidation

Die positiven Einflüsse von ω -3-Fettsäuren auf das kardiovaskuläre System sind seit vielen Jahren in einer großen Anzahl epidemiologischer Studien belegt [Burr 1989, GISSI-Prevenzione Investigators 1999]. Jedoch scheinen ω -3-Fettsäuren neben ihren positiven Eigenschaften auch unerwünschte Nebenwirkungen wie eine vermehrte Lipidperoxidation zu besitzen. So besteht der Verdacht, dass die Fähigkeit zur Oxidation proportional von der Anzahl der Doppelbindungen abhängt.

So haben einige Studien in vitro gezeigt, dass der Einbau von ω -3-Fettsäuren in Zellmembranen die Bildung freier Radikaler und die Fähigkeit zur Oxidation von LDL fördert [North 1994, Suzukawa 1996]. Bei Studien an Tieren und Patienten wurden teilweise kontroverse Ergebnisse erzielt. So zeigten einige Studien eine erhöhte Lipidperoxidation [Allard 1997, Nardini 1995], wohingegen andere Untersuchungen keine oder reduzierte Ergebnisse hinsichtlich einer Lipidperoxidation

[Ando 1998, Bonanome 1996] nach der Zufuhr von ω -3-Fettsäuren erzielten. Wie genau diese Reduktion zustande kommt, ist abschließend noch nicht geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass gerade bei den Studien, die eine erhöhte Lipidperoxidation aufwiesen, eine Beeinträchtigung des antioxidativen Status entweder durch Beeinflussung der Absorption oder vermehrten Verbrauch von Antioxidantien in Plasma und Gewebe vorlag [Nardini 1995, Sanders 1992]. Auf Grund der teilweise gegenteiligen Ergebnisse müssen weitere Studien abgewartet werden, um den Einfluss der ω -3-Fettsäuren auf die Lipidperoxidation endgültig bewerten zu können.

2.4.4. Immunmodulation durch ω -3-Fettsäuren

Trotz einiger widersprüchlicher Aussagen gibt es in der Literatur konkrete Hinweise für einen immunmodulierenden Einfluss durch ω -3-Fettsäuren. Neben der zentralen Einflussnahme auf das Eicosanoidmuster zeigen ω -3-Fettsäuren Wirkungen, die eine veränderte Membranfluidität und Fettsäurezusammensetzung, Signaltransduktion, Genexpression und Antigenpräsentation als Folge haben.

2.4.4.1. Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf die Zytokinproduktion

In Folge der oben beschriebenen veränderten Eicosanoidmuster kommt es zu reduzierten autokrinen und parakrinen Abfolgen bei der Leukozytenaktivierung [Surette 1999]. Dies beeinflusst wesentlich die zelluläre Abwehrfunktion. Insbesondere PGE_2 wirkt hier immunsuppressiv. Während niedrige Konzentrationen von PGE_2 die zelluläre Abwehr aktivieren, wirken dagegen hohe Konzentrationen supprimierend. Der hemmende Effekt von PGE_2 wird vor allem durch die Unterdrückung der Interleukin 2 (IL-2) Produktion durch T-Lymphozyten vermittelt. IL-2 ist für die Proliferation von T- und B-Zellen essentiell [Kinsella 1990, Kinsella 1990].

Die hyperinflammatorische Antwort im Rahmen einer systemischen Inflammationsreaktion ist durch eine Überproduktion von $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 und IL-8 charakterisiert. Eine Suppression dieser Zytokinkaskade durch Verminderung der leukozytären Synthese proinflammatorischer Zytokine unter Zufuhr von ω -3-Fettsäuren wurde in klinischen Studien [Senkal 1995], in Tierversuchen [Hayashi 1998] und in vitro [Hong 2001] bestätigt.

Im Tierexperiment ließ sich unter Ernährung mit EPA und DHA eine signifikant reduzierte PGE_2 -Produktion nach mitogener Stimulierung mononukleärer Zellen mit

Concanavalin A aus dem peripheren Blut zeigen. Diese ging mit einer signifikanten Erhöhung von IL-2 einher und korrelierte mit einer erhöhten Lymphozytenproliferation [Wu 1996]. Des Weiteren konnte nach hämorrhagischem Schock ebenfalls im Tiermodell unter Substitution mit ω -3-Fettsäuren die Freisetzung von PGE₂ reduziert und die physiologische Abwehrfunktion von Leukozyten und Makrophagen wie Proliferation, Antigenpräsentation sowie IL-1- und IL-2-Sekretion aufrechterhalten werden [Ertl 1993]. Auch für chirurgische Patienten, denen ω -3-Fettsäuren parenteral zugeführt wurden, konnte ein Anstieg von IL-2 sowie die Erhaltung der postoperativen Interferon- γ -Produktion belegt werden [Schäfer 1995].

Matthies et al. zeigten bei Patienten mit intestinalen Eingriffen, die ω -3-Fettsäuren appliziert bekamen, einen reduzierten Plasmaspiegel von IL-6. Zusätzlich konnte in dieser Studie eine signifikante Verringerung der Krankenhausverweildauer nachgewiesen werden [Matthies 2000]. An gesunden Freiwilligen, die unter Diät mit 18g ω -3-Fettsäuren pro Tag über einen Zeitraum sechs Wochen standen, zeigte sich eine Reduzierung der TNF- α und IL-1 Produktion in mononukleären Zellen nach Stimulierung mit Endotoxin [Endres 1989].

Auch eine verminderte Aktivierung des NF κ B zusammen mit reduzierter TNF- α -Gentranskription sowie TNF- α -Freisetzung aus mit EPA kultivierten und durch Endotoxin aktivierten Makrophagen ist beschrieben [Lo 1999].

Dieses veränderte Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen scheint von besonderer Bedeutung für Patienten mit Inflammationsreaktion zu sein [Matsukawa 2000].

Der Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf die Supprimierung einer überschießenden Zytokinproduktion scheint dosisabhängig zu sein. Es besteht eine inverse exponentiale Beziehung zwischen dem EPA-Gehalt von mononukleären Zellen und der Zytokinproduktion [Calder 2006]. Unabhängig ob α -Linolensäure mit der Nahrung oder durch endogene Synthese zugeführt wird, vermindert sich die Zytokinsynthese ab einem EPA-Gehalt von 1% an den Membranfettsäuren. Eine weitere Zunahme des EPA-Gehaltes führt zu keiner weiteren Verminderung der Zytokinproduktion [Caughey 1996].

Die Zufuhr von ω -3-Fettsäuren kann also zusammenfassend durch eine reduzierte Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren, eine geringere

Granulozyteninfiltration, eine erniedrigte Gefäßwandpermeabilität sowie eine reduzierte Produktion von toxischen Sauerstoffradikalen charakterisiert werden.

2.4.4.2. Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf die Signaltransduktion

EPA und DHA sind in der Lage, die Protein-Kinase C (PKC) zu hemmen und vermindern somit die Entstehung sogenannter „second messenger“, ohne dabei die Protein-Kinase A (PKA) zu beeinflussen. So kann durch ω -3-Fettsäuren die Produktion von Inositol-1,4,5-triphosphat in neutrophilen Granulozyten reduziert werden [May 1993]. Viele „second messenger“ in Immunzellen benutzen freies intrazelluläres Calcium als entscheidenden Schritt in ihrer Aktivierung. ω -3-Fettsäuren hemmen im Gegensatz zu ω -6-Fettsäuren den Concanavalin A (Con-A)-vermittelten intrazellulären Kalziumanstieg in zytotoxischen T-Lymphozyten [Richieri 1989].

Weiterhin wird die NF- κ B Aktivierung und COX-2-Expression durch ω -3-Fettsäuren vermindert [Lee 2003].

Als Gesamteffekt auf die „second messenger“-Systeme zeigen ω -3-Fettsäuren eine Reduktion des Stimulus-Antwort-Verhaltens.

2.4.4.3. Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf die Antigenpräsentation

Hughes und Kollegen konnten an gesunden Freiwilligen nach 21-tägiger Zufuhr von Fischöl eine signifikante Abnahme der Expression von MHC II-antigenpräsentierender Moleküle auf Monozyten im peripheren Blut nachweisen. Weitere in vitro als auch in vivo Untersuchungen ließen darauf schließen, dass eine Modulation des Immunsystems durch ω -3-Fettsäuren über eine Modifikation der antigenpräsentierenden Zellfunktion zustande kommt [Hughes 1996].

Die antigenpräsentierenden Zelleigenschaften werden von ω -3-Fettsäuren vor allem durch eine Down-Regulierung der Expression von Adhäsionsmolekülen, insbesondere von ICAM-1, gehemmt. Die dahinterstehende Theorie geht davon aus, dass ohne eine angemessene Anzahl von Adhäsionsmolekülen die Fähigkeit der antigenpräsentierenden Zellen extrem eingeschränkt wird. Diese gelangen als Folge davon nicht mehr zu Lymphregionen, um dort eine Immunantwort durch die Präsentation von Antigenen gegenüber T-Lymphozyten auszulösen. Somit kommt es zu einer reduzierten Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren.

2.4.5. Klinische Anwendung von ω -3-Fettsäuren

Auf die Bedeutung von ω -3-Fettsäuren wurde man erstmals aufmerksam, als Mitte der 70-er Jahre von den dänischen Forschern Bang und Dyerberg eine Verbindung zwischen dem Fischkonsum und einer sehr geringen Morbidität und Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen bei grönländischen Inuit aufgezeigt wurde. Diese grönländischen Eskimos ernährten sich hauptsächlich von Robbenfleisch und Fisch; beides sind ω -3-Fettsäure-haltige Nahrungsmittel [Dyerberg 1975].

Applikationswege von ω -3-Fettsäuren

Bei der Stoffwechselkinetik von exogenen ω -3-Fettsäuren gibt es Unterschiede hinsichtlich des Zufuhrweges. Während nach parenteraler Applikation schon nach wenigen Tagen ein Einbau von ω -3-Fettsäuren in die Zellmembran festzustellen ist, führt die orale Zufuhr erst nach mehrwöchiger Anwendung zu einer relevanten Aufnahme in die Zellmembran [Grimminger 1993].

Durch eine ausgewogene parenterale Zufuhr von Fettsäuren besteht so die Möglichkeit zur nutritiv-pharmakologischen Beeinflussung von Organfunktionen und entzündlichen immunologischen Reaktionen. An der Gesamtenergiezufuhr sollte der Anteil von Fettemulsionen bei 30-50% liegen [Bässler 1989].

Für das Verhältnis an zugeführten ω -3- zu ω -6-Fettsäuren wird eine Relation von 1:2 bis 1:4 empfohlen, um eine übermäßige Produktion von Eicosanoiden aus ω -6-Fettsäuren zu verhindern [Kinsella 1990, Simodoulos 1999]. In klinischen Studien waren Dosierungen von 4 g/Tag wirksam, um die Aktivität von Natürlichen Killerzellen zu reduzieren [Thies 2001]. In der Literatur werden momentan Dosierungen von 1-10 g/Tag oral empfohlen. Antiinflammatorische Effekte konnten allerdings häufig erst bei einer Einnahme von >10g/Tag nachgewiesen werden [Caughey 1996].

2.4.5.1. Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Epidemiologische Studien der letzten 20 Jahre bei unterschiedlichsten Populationen zeigten, dass ω -3-Fettsäuren die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senken. Die DART-Studie (The Diet and Reinfarction Trail) zeigte als eine der ersten Untersuchungen den Zusammenhang von ω -3-Fettsäuren und der sekundären Prävention von Herzinfarkt auf. Diese Studie untersuchte 2.033 Männer nach Herzinfarkt. Die Teilnehmer wurden in vier Gruppen eingeteilt, die unterschiedliche

Ernährungs-Anweisungen erhielten: 1: Fettreduktion bei Erhöhung des Anteils mehrfach ungesättigter Fettsäuren, 2: häufige Fischmahlzeiten (2 x pro Woche, 200-400 Gramm Fisch oder alternativ Einnahme von Fischöl-Kapseln), 3: erhöhte Zufuhr von Getreide-Ballaststoffen, 4: Beibehaltung der gewohnten Kost (Kontrolle). Nur in der Gruppe mit Fischdiät konnte ein positiver Effekt nachgewiesen werden: Die 2-Jahres-Gesamtmortalität der Fischdiät-Gruppe konnte gegenüber den anderen Gruppen um 29% signifikant reduziert werden. Insbesondere die KHK-Mortalität verminderte sich durch die Fischdiät um 42,4%. Der in der DART-Studie beobachtete Überlebensvorteil wurde durch eine Reduktion der Inzidenz des plötzlichen Herztodes erreicht [Burr 1989].

Die größte prospektive randomisiert kontrollierte Studie bei Patienten mit bekannter KHK ist die GISSI-Prevenzione-Studie. In dieser Interventionsstudie wurden an 11324 Patienten der Einfluß von ω -3-Fettsäuren (täglich ca. 880 mg) und/oder Vitamin E (300 mg) auf den Erkrankungsverlauf nach Myokardinfarkt untersucht. Die Beobachtungsdauer betrug 3,5 Jahre. Die Behandlung mit hochkonzentrierten ω -3-Fettsäuren senkte die Gesamtmortalität sowie die Inzidenz nicht-tödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle um 15%. Die kardiovaskuläre Mortalität konnte um 20% reduziert werden. Für die Behandlung mit Vitamin E wurden keine signifikanten Effekte beobachtet [GISSI-Prevenzione Investigators 1999].

Eine Metaanalyse von 11 randomisiert kontrollierten Studien aus den Jahren 1966 bis 1999 mit insgesamt 7951 Patienten mit Herzerkrankung zeigt ebenfalls, dass erhöhter Fisch- oder Fischöl-Verzehr die Gesamtmortalität, Mortalität durch Herzinfarkt und plötzlichen Herztod reduziert [Bucher 2002].

Eine Erklärung für die beobachteten Effekte auf die kardiale Mortalität und den plötzlichen Herztod scheinen die antiarrhythmischen Effekte von ω -3-Fettsäuren zu sein [Sellmayer 1995]. McLennan et al. haben bereits in den 80er Jahren in verschiedenen Tiermodellen beobachtet, dass diätisch zugeführte ω -3-Fettsäuren das Ischämie/Reperfusion-assoziierte Kammerflimmern verhindern [McLennan 1993]. Des Weiteren wiesen Christensen et al. nach, dass die Zufuhr von ω -3-Fettsäuren die Variabilität der Herzfrequenz beim Menschen erhöht. Eine verringerte Variabilität der Herzfrequenz ist mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod bei Hochrisikopatienten assoziiert [Christensen 1997].

Auf molekularer Ebene konnte dementsprechend im Tiermodell gezeigt werden, dass ω -3-Fettsäuren die Herzmuskelzellen stabilisieren, das Ruhemembranpotential reduzieren und die absolute Refraktärzeit verlängern [Kang 1997].

Diese Effekte resultieren aus einer Modulation transmembranärer Ionenströme. ω -3-Fettsäuren beeinflussen sowohl den schnellen Natriumeinstrom als auch den L-Tap Calciumeinstrom [Sellmayer 2000]. Es gibt experimentelle Hinweise, dass diese Beeinflussung auf eine Anlagerung der ω -3-Fettsäuren an die Na^+ -Kanalproteine zurückzuführen ist. Durch diese Anlagerung kommt es möglicherweise zu einer Änderung der räumlichen Struktur oder der elektrischen Ladung der Proteine [Kang 1996].

Insgesamt belegen die epidemiologischen und interventionellen Studien für ω -3-Fettsäuren übereinstimmend eine Reduktion der kardialen Sterblichkeit. Der überwiegende Effekt besteht dabei in der Reduktion von tödlichen kardialen Arrhythmien.

2.4.5.2. Pulmonale Erkrankungen

Als Folge einer Reihe von Erkrankungen wie Schock, Trauma und Infektionen kann es zu einer Lungenschädigung oder dem fulminanten Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) kommen. Dem ARDS liegen entzündliche Prozesse zugrunde, die vom humoralen und zellulären Immunsystem gesteuert und aufrechterhalten werden. Auch bei der Entstehung dieser Erkrankung spielen Eicosanoide als Modulatoren verschiedener Reaktionen eine entscheidende Rolle [Gadek 1999]. In der pulmonalen Strombahn triggern aktivierte Granulozyten die Freisetzung von AA-Metaboliten aus dem Gefäßendothel. Ein veränderter vaskulärer Tonus und kapilläre Lecks führen zur Ödembildung und verschlechtern so die pulmonale Diffusion [Breil 1996].

Insgesamt bietet die additive Zufuhr von ω -3-Fettsäuren interessante prophylaktische und therapeutische Möglichkeiten zur Therapie akuter und chronischer entzündlichen Lungenerkrankungen.

2.4.5.3. Entzündliche Darmerkrankungen

Eine Reihe von Studien konnte einen positiven Einfluss von ω -3-Fettsäuren bei entzündlichen Darmerkrankungen nachweisen.

Belluzzi et al. beobachteten bei 78 Morbus Crohn-Patienten eine deutliche Verlängerung der Remissionsphasen innerhalb eines Jahres unter enteraler Fischöl-Zufuhr (2,7 g Fischöl/d) [Belluzzi 1996].

Bereits nach 2-wöchiger parenteraler Verabreichung von Fischöl war bei Patienten mit Morbus Crohn eine Verschiebung im Leukotrienprofil zugunsten der weniger inflammatorischen Leukotriene der 5-er Serie nachweisbar [Ikehata 1992].

Auch bei der Colitis ulcerosa führte die Gabe von ω -3-Fettsäuren zu einem klinisch gebesserten Zustandsbild (Gewichtszunahme der Patienten), einer Reduzierung der erforderlichen Steroiddosis und einem histologischen Befund mit signifikant weniger entzündlichen Zellen [Stenson 1992].

2.4.5.4. Psoriasis

Psoriasis ist eine inflammatorische Hauterkrankung, die sich durch eine Dysfunktion von neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten mit gesteigerter Produktion von entzündlichen Lipidmediatoren und Zytokinen auszeichnet.

Sowohl die topische als auch die orale Applikation von ω -3-Fettsäuren verbesserte die klinischen Symptome wie Erythem und Schuppung [Heinneicke von Zepelin 1993].

Im Rahmen einer randomisierten Multicenter-Studie erhielten 83 Patienten mit chronischer Psoriasis Fischölinfusionen (4,2 g/d) oder Placebo über zwei Wochen. Bei den mit ω -3-Fettsäuren Behandelten kam es neben einer Verschiebung des Eicosanoidspektrums neutrophiler Granulozyten und von Thromboxan zugunsten der weniger entzündlicher Metaboliten zu einer Verbesserung des „Psoriasis Area and Severity Index“ [Mayser 1998].

2.4.5.5. Sepsis und SIRS

Sepsis und SIRS sind durch eine Aktivierung humoraler und zellulärer Mediatorsysteme mit einer diffusen Initiierung inflammatorischer Prozesse charakterisiert. Typische Folge sind Perfusionsfehlverteilung, Mikrothrombosierung und „*Capillary Leakage*“ mit Flüssigkeitsextravasation in diesen Arealen. Diese inflammatorischen Prozesse können bei schwerem Verlauf zu einer Hyperinflammation führen und ein Multiorganversagen verursachen [Faist 1994].

In einer Untersuchung von Mayer et al. konnte bei septischen Patienten eine deutliche Erhöhung freier Fettsäuren im Plasma nachgewiesen werden, wobei der Gehalt an AA den von Eicosapentaen- und Docosahexaensäure wesentlich überstieg [Mayer 2003]. Nach Zufuhr von ω -3-Fettsäuren wurde ein Einbau dieser Substanzen in Zellmembranen innerhalb von nur 48 Stunden beobachtet, die einen hemmenden Einfluss auf die proinflammatorische Zytokinsynthese von TNF- α , IL-6 und IL-8 bewirkten [Mayer 2003].

Braga et al. untersuchten bei 305 Patienten mit kolorektalem Karzinom die perioperative Gabe von ω -3-Fettsäuren. Hier konnte die Immunfunktion verbessert, die Infektionsrate gesenkt, die Oxygenierung des Darmes optimiert und die Mikroperfusion gesteigert werden [Braga 2002]. Der positive Einfluss der ω -3-Fettsäure-Immunonutrition konnte im Verlauf bei Patienten, die sich einem großen chirurgischen Eingriff unterzogen, bestätigt werden. Es zeigten sich hier höhere Spiegel an Immunglobulinen und CD 4-Zellen sowie eine erhöhte CD 4/CD 8-Ratio. Die IL-2 Konzentrationen waren im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht, wohingegen IL-6 und TNF- α Spiegel signifikant reduziert waren [Chen 2005].

Zusammenfassend liegen aktuell bezüglich der Anwendung von ω -3-Fettsäuren bei zuverlässiger Reduktion der Inflammationsmarker und Zytokinpiegel unterschiedliche Daten über den Einfluss dieser Therapie auf Outcome-Parameter wie Intensiv- und Krankenhausverweildauer, Beatmungsdauer und Mortalität bei allgemeinchirurgischen Patienten vor [Beale 1999, Atkinson 1998, Nakamura 2005, Kieft 2005].

Tepaske et al. konnten bei herzchirurgischen Patienten, denen über mindestens 5 Tage präoperativ ω -3-Fettsäuren (16,5 – 33g) oral verabreicht wurde, eine signifikante Reduktion der postoperativen IL-6 Konzentration nachweisen. Zusätzlich zeigten sich in dieser Untersuchung eine verminderte postoperative Infektrate und eine verbesserte Nierenfunktion [Tepaske 2001].

Die IL-6-Konzentrationen korreliert bei herzchirurgischen, traumatologischen-und bei Patienten nach großen abdominellen Eingriffen mit dem klinischen Outcome.

Somit stellt die Zufuhr von ω -3-Fettsäuren eine neue, vielversprechende Option in der Therapie von Patienten mit Sepsis und SIRS dar.

3. Ziel der Studie

Der Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses und das operative Trauma während herzchirurgischer Eingriffe gelten als bekannter Trigger für eine systemische Entzündungsreaktion [Murphy 2004].

Im Gegensatz zu anderen antiinflammatorischen Konzepten wie beispielsweise der Anwendung von Aprotinin oder Kortikoiden kann durch die prophylaktische Gabe von ω -3-Fettsäuren bereits frühzeitig Einfluss auf die Synthese proinflammatorischer Mediatoren genommen werden.

Es ist bekannt, dass ω -3-Fettsäuren in der Lage sind, die Fettsäurezusammensetzungen der einzelnen Zellmembranen sowie der extrazellulären freien Fettsäuren und damit die Immunfunktion auf verschiedenen Ebenen zu beeinflussen [Schricker 1993].

Als Produkte des ω -6-Fettsäure-Metabolismus entstehen die Prostanoiden der 2er-Serie und Leukotriene der 4er-Serie, während ω -3-Fettsäuren zu den weitgehend antiinflammatorisch wirksamen Produkten der 3-er und 5-er Serie metabolisiert werden. Zusätzlich ist bei ausreichender Zufuhr eine Reduktion des ω -6-Fettsäure Anteils in Zellmembranen und Plasmalipiden nachgewiesen [Mayer 2003].

Die Synthese der proinflammatorischen Mediatoren ist wesentlich von der Präsenz der AA abhängig. Die nachgewiesene Beeinflussung des Zytokinprofils sowie der Zytokin-medierte pathophysiologischen Sequenzen durch die Zufuhr von ω -3-Fettsäuren eröffnet so die Möglichkeit einer pharmakologischen Intervention mit AA-antagonisierender Wirkung.

Auf dieser Basis wurde angenommen, dass die perioperative Aufsättigung mit parenteral verabreichten ω -3-Fettsäuren bei herzchirurgischen Patienten das Lipidprofil protektiv auf die durch Anwendung der HLM entstehende inflammatorische Antwort und ihre klinischen Symptome vorbereitet.

Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, inwieweit sich unter einem standardisierten hämodynamischen Behandlungsablauf die Effekte der perioperativen ω -3-Fettsäure-Infusion auf die im Rahmen einer systemischen Inflammationsreaktion auftretenden hämodynamischen Erscheinungen wie Volumenbedarf, Vasopressoren- und Katecholaminbedürftigkeit auswirken.

4. Studiendesign, Material und Methodik

4.1. Studiendesign

In einer prospektiv randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie wurden zwischen Januar 2002 und Dezember 2002 insgesamt 40 Patienten (Kontrollgruppe n=20, Verumgruppe n=20) hinsichtlich der Wirksamkeit von Omegaven[®] auf die hämodynamische Funktion bei herzchirurgischen Bypasspatienten in der Herzchirurgischen Klinik der LMU München am Augustinum untersucht.

Bei dieser Studie handelte es sich um eine Arzneimittelstudie Phase IIb mit dem Medikament Omegaven[®] (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland), das bereits zugelassen war. Hauptziel war es, die Aktivität, Wirkung und Verträglichkeit von Omegaven[®] bei Bypassoperationen nach Kurzanwendung zu evaluieren. Demnach ist diese Studie als therapeutische Untersuchung zur Erweiterung der Indikation einzuordnen.

Vor Beginn der Studie wurde ein Prüfplan aufgestellt, der ethische Gesichtspunkte berücksichtigte, die Fragestellung definierte und den Untersuchungsablauf exakt festlegte. Der Prüfplan wurde von der Ethik-Kommission der LMU München (2001) genehmigt und entsprechend den Leitlinien des Deutschen Arzneimittel Gesetzes durchgeführt.

Die Auswertung der Studiendaten wurden gemeinsam von den beteiligten Mitarbeitern der Klinik für Anaesthesiologie der LMU München und der Firma ClinResearch vorgenommen.

4.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Grundsätze zur klinischen Prüfung einer Therapiestudie sehen vor, dass jeder Patient durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt werden muss [Füllgraf 1997]. Vor der geplanten Operation wurde daher dem Patienten das Ziel und die praktischen Auswirkungen der Studie vom Prüfarzt erläutert und ihre Zustimmung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung schriftlich auf einem vorbereiteten Formblatt eingeholt (siehe Anhang 9.2. Patienteninformation).

Einschlusskriterien:

- Patienten vom 18. bis zum 75. Lebensjahr
- Elektive aortokoronare Bypassoperation mit geschätzter Laufzeit der Herzlungenmaschine von ≥ 60 Minuten
- Geplanter Anzahl von CABGs ≥ 3 und ≤ 5
- Geplanter postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation von mindestens 40 Stunden
- Schriftliche Einverständniserklärung und Datenschutzerklärung

Ausschlusskriterien:

Allgemein:

- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb eines Monats vor Start der Studie
- Patienten mit psychiatrischen oder epileptischen Erkrankungen
- Verdacht auf Medikamentenmissbrauch
- Gegenwärtige Raucher
- Alkoholmissbrauch (tägliche Zufuhr ≥ 40 ml Ethanol)
- Schwangerschaft, Stillzeit oder Einnahme von chemischen Kontrazeptiva
- Patienten, die nur unzureichend zur Zusammenarbeit befähigt sind

Speziell:

- Bekannte Hypersensibilität gegen die Bestandteile der Studienmedikation oder der Placebo-Substanz
- Body Mass Index < 18 kg/m² oder > 30 kg/m² oder Körpergewicht > 100 kg
- Troponin I $> 2,5$ ng/ml
- Serum Pseudo-Cholinesterase < 2500 U/l
- Serum ASAT (GOT) und/oder ALAT (GPT) > 50 U/l

- Bekannte Hypertriglycerinämie und/oder Triglyceridspiegel > 250 mg/dl
- Gesamtbilirubin > 1,5 mg/dl
- Relevante Niereninsuffizienz, definiert als Serumkreatinin > 1,5 mg/dl
- Thrombozytopenie definiert als Thrombozyten < 150 x 10⁹/l
- Bestehender Infektionsherd oder Zeichen eines systemischen Inflammationssyndromes
- Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher
- Patienten mit kürzlichem Herzinfarkten, instabiler Angina pectoris oder dekompensierter Herzinsuffizienz
- Angiographie innerhalb 24 Stunden vor Studienbeginn
- Patienten mit immunologisch wirksamen Medikamenten
- Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von < 30%

Ausschluss nach Studienteilnahme:

- Schwere intraoperative Komplikationen
- Intolerable Adverse Events / Serious Adverse Events
- Verletzung des Studienprotokolls
- Rückzug der Einwilligungserklärung

Patienten, die aufgrund eines Adverse Events / Serious Adverse Events aus der Studie ausschieden, wurden auch weiterhin gemäß Studienprotokoll untersucht und auf einer intention-to-treat Basis dokumentiert.

4.3. Randomisierung

Die verblindete Studienmedikation (100 ml Omegaven[®] 10%) und Kontrollmedikation (100 ml Intralipid[®] 2,5%) wurde vom Hersteller Firma Fresenius Kabi mit fortlaufender Nummerierung in identischen Glasfläschchen vorbereitet und den Studienärzten zur Verfügung gestellt. Die Patienten wurden nach Einschluss mit fortlaufenden

Nummern versehen, so dass die Studienleiter keinen Einfluss auf die Zuteilung in die jeweilige Gruppe hatten.

4.4. Studienmedikation

4.4.1. Prüfpräparat – Omegaven® 10%

Als Studienmedikation wurde eine 10%-ige ω -3-fettsäurehaltige Emulsion (Omegaven® Fresenius Kabi, Deutschland) verwendet. Die Zusammensetzung je 100 ml Emulsion zeigt Tabelle 4.

<u>Zusammensetzung Omegaven® pro 100 ml</u>		<u>Fettsäureanteile Omegaven® pro 100 ml</u>	
Öl von Hochseefischen	10.0 g	Eicosapentaensäure	1.25-2.82 g
Eilecithin	1.2 g	Docosahexaensäure	1.44-3.09 g
Glycerol	2.5 g	Myristinsäure	0.1-0.6 g
Natriumoleat	0.03 g	Palmitinsäure	0.25-1.0 g
Natriumhydroxid	0-0.001 g	Palmitoleinsäure	0.3-0.9 g
all-rac-a-Tocopherol	0.015-0.0296 g	Stearinsäure	0.05-0.2 g
Wasser für Injektionszwecke	100 ml	Ölsäure	0.6-1.3 g
pH-Wert	7.5-8.7	Linolsäure	0.1-0.7 g
		Linolensäure	< 0.2 g
		Octadecatetraensäure	0.05-0.4 g
		Icosensäure	0.05-0.3
		Arachidonsäure	0.1-0.4 g
		Docosensäure	< 0.15 g
		Docosapentaensäure	0.15-0.45 g
		all-rac-a-Tocopherol	0.015-0.0296 g
		Glycerol	2.5 g
		Eilecithin	1.2 g

Tabelle 4: Hersteller (gemäß §5 PharmBetrV) ist die Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg

Mögliche Nebenwirkungen von Omegaven® Fresenius laut Herstellerinformation:

- Verlängerung der Blutungszeit
- Hemmung der Thrombozytenaggregation
- fischartige Geschmacksempfindung

4.4.2. Placebo Vergleichspräparat – Intralipid® 2,5%

Als Placebo Vergleichspräparat kam die handelsübliche Fettemulsion Intralipid® in 2,5%-iger Konzentration zur Anwendung. Deren Zusammensetzung je 100 ml Emulsion zeigt Tabelle 5.

Zusammensetzung Intralipid® 2,5% pro 100ml	
Sojabohnenöl	2.5 g
Eilecithin	0.3 g
Ölsäure	0.02 g
Glycerol	2.0 g
Wasser für Injektionszwecke	100 ml
pH-Wert	8

Tabelle 5: Hersteller (gemäß §5 PharmBetrV) ist die Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg

Abgesehen von lokalen Reizerscheinungen an der Infusionsstelle sind keine Nebenwirkungen bekannt.

4.4.3. Dosierung und Applikationszeitpunkte

Die Studienmedikation wurde intravenös in verblindeter Version verabreicht. Das Prüfpräparat Omegaven® 10% wurde gewichtsbezogen mit 0,2 g Lipid pro Kilogramm Körpergewicht dosiert. Von der Kontrollsubstanz Intralipid® 2,5% wurde den Patienten der Kontrollgruppe ein äquivalentes Volumen zugeführt.

Jeder Patient erhielt zwei Tage präoperativ und einen Tag vor der Operation eine Infusion der Studienmedikation über einen Zeitraum von 4 Stunden über einen periphervenösen Zugang mittels Infusomat verabreicht. Die Infusionen starteten an beiden präoperativen Tagen um dieselbe Zeit, vorzugsweise am Morgen zwischen 9:00 und 11:00 Uhr. Am Operationstag wurde direkt nach Anästhesieeinleitung eine dritte Infusion der Studienmedikation mit 0,2 g pro Kg Körpergewicht Omegaven® oder dem entsprechenden Volumen der Placebo-Kontrollsubstanz zentralvenös über einen Zeitraum von 24 Stunden mittels Perfusor appliziert. Eine vierte Infusion der Studienmedikation wurde 24 Stunden nach Op-Ende, ebenfalls mit 0,2 g pro Kg Körpergewicht, über einen Zeitraum von 24 Stunden begonnen.

4.5. Aufbau und Methodik der Untersuchung

4.5.1. Studienzeitplan

Die Untersuchung war nach Studienprotokoll in vier Zeitabschnitte (A, B, C und D) unterteilt. Der Studienzeitplan beginnt mit dem Einschluss der Patienten und endet mit der Krankenhausentlassung. Für eine detaillierte Darstellung der Zeitabschnitte siehe Anhang 9.1. Studienzeitplan.

4.5.2. Abschnitt A: Einschluss der Patienten bis Narkoseeinleitung

Abschnitt A beginnt mit dem Einschluss des Patienten und endet mit der Narkoseeinleitung.

Nach Aufklärung des Patienten über den Ablauf, das Ziel und die Risiken der Untersuchung und dessen schriftlicher Einwilligung erfolgte die erste Blutabnahme (Labor 1). Anschließend wurde eine detaillierte Anamnese erhoben, eine körperliche Untersuchung sowie ein 12-Kanal-EKG durchgeführt. Anschließend erfolgte die anästhesiologische Risikostratifizierung. Die nach Einschluss in die Untersuchung verabreichte Medikation wurde detailliert dokumentiert.

Wie in Abschnitt 4.4.3. dargestellt, erhielten die Patienten in diesem Studienabschnitt nach Kontrolle der Vitalparameter 2 Dosierungen der Studienmedikation. Bei Vollendung der jeweiligen Medikamentenapplikation erfolgte erneut eine Kontrolle der Vitalparameter und es wurde gezielt auf lokale Nebenwirkungen der Infusion untersucht.

4.5.3. Abschnitt B: Narkoseeinleitung bis OP-Ende

Abschnitt B beginnt mit der Narkoseeinleitung und umfasst den operativen Zeitraum bis zum Ende der Hautnaht.

In diesem Zeitraum wurden die verabreichten Medikationen, die hämodynamischen Parameter (siehe Abschnitt 4.5.6. hämodynamische Therapieführung), vesikale und pharyngeale Körpertemperatur, Veränderungen der ST-Strecke im EKG, Beatmungsparameter sowie die Flüssigkeitsbilanz engmaschig erfasst.

Zur Erstellung der Flüssigkeitsbilanz wurden als Einfuhr das Flüssigkeitsvolumen applizierter Medikamente, Kolloide, Kristalloide, Primingvolumen der

Herzlungenmaschine, mittels Cellsafer verarbeitetes Blutvolumen, verabreichte Erythrozyten-, Fresh Frozen Plasma und Thrombozytenkonzentrate dokumentiert.

Als Flüssigkeits-Ausfuhr gingen Restvolumen nach Abstellen der Herzlungenmaschine, verworfenes und retransfundiertes Wundblut, Drainagensekret, Blutentnahme-Volumen, Blut-, Magensaftverluste sowie die Urinproduktion in die Kalkulation ein.

Zu den definierten Zeitpunkten (siehe Anhang 9.1.) wurde eine Blutentnahme sowie Blutgasanalysen mit folgenden Parametern durchgeführt: pH, pCO₂, pO₂, Bikarbonat, Base excess, Hämoglobin, Hämatokrit, SO₂, FiO₂, Laktat, ionisiertes Kalzium, Kalium, Natrium, Chlorid und Glukose.

Die hämodynamische Therapie wurde ab Narkoseeinleitung über den gesamten Abschnitt entsprechend des Therapiealgorithmus (siehe 4.5.6.) durchgeführt. Die verabreichten Mengen an vasoaktiver und inotroper Medikation sowie die Anzahl der notwendigen Bolusapplikationen wurden detailliert aufgezeichnet.

Wie bereits zuvor dargestellt, wurde direkt nach Narkoseeinleitung mit der dritten Infusion der Studienmedikation begonnen.

4.5.3.1. Narkoseeinleitung und Anästhesie

Die Patienten erhielten am Operationstag ca. eine Stunde vor der Operation zur Prämedikation je nach Körpergewicht 7,5 bis 15 mg Midazolam (Dormicum®) oral. Im Narkoseeinleitungsraum wurden die Patienten für die OP vorbereitet, d.h. sie erhielten einen periphervenösen Zugang am linken oder rechten Arm, ein transurethralen Dauerkatheter, sowie einen 5 French-Thermodilutionskatheter (Pulsio cath PV2015L20, Fa. Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Drucks und zur regelmäßigen Kontrolle der Blutgase in die rechte oder linke Arteria femoralis. Weiterhin wurden noch ein 5-Kanal-EKG und ein Pulsoxymeter zur kontinuierlichen Überwachung angebracht.

Die intravenöse Einleitung der Narkose erfolgte mit 0,15 – 0,3 mg/kg KG Midazolam (Dormicum®), Sufentanil (Sufenta®) initial als Bolus in einer Dosierung von 1 µg/kg KG und Relaxation des Patienten mit 0,08 – 0,1 mg/kg KG Pancuronium (Pancuronium organum®). Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde eine Dosis von

1 µg/kg KG/h Sufentanil in Kombination mit dem Inhalationsanästhetikum Isofluran in einer Dosis von 0,6 – 1,2 Vol%/h verabreicht.

Alle Patienten wurden oral intubiert und nach dem Algorithmus in Tabelle 6 beatmet. Zur intraoperativen Beatmung wurde das Gerät Servo 300 (Fa. Siemens, Erlangen, Deutschland) angewendet.

Volumen kontrollierte Beatmung
PEEP 6 ~ cm H₂O
FiO₂ entsprechend dem PaO₂ (PaO₂ > 100 mmHg)
Tidalvolumen: 8-10 ml/kg predicted body weight
Atemfrequenz wurde an die endexpiratorische CO₂-Konzentration (Ziel 35-40 mmHg) angepasst

Tabelle 6: Algorithmus für die perioperative mechanische Ventilation

Nach erfolgreicher Intubation erfolgte die Anlage eines zentralen 3-Lumen-Venenkatheters (8 French, Arrow, Reading, PA) in die Vena jugularis interna zur Messung des zentralen Venendruckes (ZVD) und als Injektionsort für die Thermodilutionsmessung. Gleichzeitig wurde routinemäßig eine 8.5-French-Schleuse (Arrow, Reading, PA) in dasselbe Blutgefäß eingelegt. Aus dem zentralvenösen Katheter wurden im weiteren Verlauf die Blutentnahmen durchgeführt. Des Weiteren erfolgte der Anschluss und die Kalibrierung des PiCCOplus[®] Systems (Fa. Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland), mit dem das HZV mittels transpulmonaler Thermodilutionstechnik als auch kontinuierlich durch arterielle Pulsconturanalyse ermittelt wurde. Die hämodynamischen Messwerte wurden im 60 Sekundenintervall und nach jeder Kalibrierung mittels der Dokumentationssoftware PiCCO Win 6.0 (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) auf ein über ein seriell verbundenes Computersystem aufgezeichnet. Siehe hierzu Unterpunkt 4.5.6. hämodynamische Therapieführung.

Bei ausreichender Hämoglobinkonzentration vor Operationsbeginn wurde mittels isovolämischer Hämodilution Blut zur Retransfusion nach HLM gewonnen.

Als perioperative Antibiotikaphylaxe wurden 2 x 1,5g (erste Dosis nach Narkoseeinleitung, zweite Dosis nach Weaning von der Herzlungenmaschine) Cefuroxim (Zinacef[®]) verabreicht.

Zur Volumensubstitution wurden bei allen Patienten intraoperativ entweder Ringer-Lactat 0,9% (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) oder Voluven[®] 6%; HES

130/0.4 (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) eingesetzt. Als Vasopressor der ersten Wahl wurde Norepinephrin (Arterenol[®]), als Katecholamin Epinephrin (Suprarenin[®]) eingesetzt. Während der Operation wurde Aprotinin (Trasylo[®]) entsprechend dem Halbdosis Hammersmith Protokoll (3 Mio. K.I.U.) intravenös zugeführt. Nach Beendigung der HLM wurde die Wirkung des Heparin durch Protaminsulfat (1 E Protamin pro applizierte Einheit Heparin) bis zum Erreichen einer normalen Activated clotting time (ACT) (Ziel < 120 sec.) antagonisiert. Bei unzureichender Antagonisierung wurde bei Bedarf Protaminsulfat nachgegeben. Der Transfusionstrigger wurde intraoperativ auf einen Hämatokritwert von 23% festgelegt.

4.5.3.2. Operatives Procedere

Nach Lagerung des Patienten und üblicher Vorbereitung des OP-Feldes wurde der Thorax über eine mediale Sternotomie eröffnet und durch einen Thoraxsperrer offen gehalten. Nach Resektion des Thymusrestes wurde das Perikard eröffnet und durch Legen von Hochnähten offen fixiert. Nach Inspektion des Herzens, initialer Blustillung und eventueller Präparation der rechten oder linken Arteria mammaria wurde nach systemischer Heparinisierung von initial 400 IE/kg und Erreichen einer Kaolin-basierten ACT von mindestens 400 sek. die HLM (Fa. Stöckert, Typ S III mit Rollerpumpen und Daten-Management-System) durch Kanülierung des rechten Vorhofs, der Aorta ascendens und Einlage eines Ventes in die Aorta ascendens mit dem Patienten verbunden. Das Primingvolumen der HLM betrug zwischen 1100 und 1200 ml, bestehend aus Elektrolyt-Grundlösung, 250 ml Mannitol 20%, 50 ml NaHCO₃ und 10.000 IE Heparin-Natrium.

Simultan explantierte ein weiterer Operateur an den Beinen die zur Bypassversorgung notwendige Vena saphena magna. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich aus dem rechten oder linken Arm die Arteria radialis entnommen.

Alle Operationen wurden in moderater Systemhypothermie unter Kontrolle der vesikalen und nasopharyngealen Temperatur bei ca. 32 °C mit kardioplegischen Herzstillstand durchgeführt.

Alle Patienten wurden während der HLM mit Isoflurane 0,4 – 1,4 Vol% anästhesiert, der mittlere arterielle Druck (MAP) zwischen 50-70 mmHg gehalten; Blutgase wurden venös online und arteriell mit einem Blutgasanalysegerät (Fa. Ciba-Corning, Medfiel,

MA) nach Alpha-Stat Regime gemessen. Zur Aufrechterhaltung des festgelegten arteriellen Mitteldruckes wurde fraktioniert Noradrenalin durch den Kardiotechniker verabreicht.

Nach Querklemmung der Aorta ascendens erfolgte die Kardioplegie durch Infusion von 1000-1200 ml kalter Bretschneider-Kardioplegie-Lösung (Fa. Köhler Chemie) über einen Needlevent in die Aortenwurzel.

Nach kardioplegem Herzstillstand erfolgte die Präparation der epikardialen Zielgefäße. Die zentralen Bypass-Anastomosen wurden während der Reperfusionphase durch partielle Ausklemmung der Aorta am schlagenden Herzen angefertigt.

Nach Entlüftung, Einlage eines epimyokardialen passageren bipolaren Vorhof- und Ventrikel-Schrittmacherdrahtes und ausreichender Reperfusion wurde die extrakorporale Zirkulation beendet. Venöse und aortale Kanülen wurden entfernt und die Punktionsorte übernäht. Die Aortenklemme wurde entfernt und damit die Reperfusion der Koronararterien eingeleitet. Kam es nicht zum spontanen Einsetzen eines regelmäßigen Herzrhythmus, erfolgt die direkte kardiale Defibrillation. Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Herzfrequenz (Ziel Herzfrequenz > 94/min) wurde ja nach Bedarf eine atriale oder sequentielle Schrittmacherstimulation durchgeführt.

Das Restvolumen der HLM wurde je nach Menge mit einem Cell-Saver (Fa. Electromedics Elmd 500) gewaschen oder direkt retransfundiert.

Zur postoperativen Wunddrainage erfolgte die Einlage einer thorakalen sowie substernalen und gegebenenfalls auch subkardialen Drainage. Nach Blutstillung und Kontrolle auf Fremdkörperverbleib wurde das Sternum mit Drahtcerclagen verschlossen und ein schichtweiser Wundverschluss durchgeführt. Die Haut wurde mittels Intrakutannaht versorgt und steril verbunden.

4.5.4. Abschnitt C: OP-Ende bis 48 Stunden postoperativ

Abschnitt C beginnt mit Ende der Hautnaht und endet 48 Stunden postoperativ.

In diesem Zeitraum wurden die Flüssigkeitsbilanz, Medikamentengaben, Studienmedikation, Blutwerte, Beatmungsparameter, Vitalfunktionen, Herzschrittmachertherapie und mögliche AE erfasst.

Die hämodynamische Parameter und Blutgasanalysen wurden an den definierten Messzeitpunkten (siehe Anlage 9.1.) und zu jedem weiteren Zeitpunkt von hämodynamischer Instabilität erfasst.

Zusätzlich wurden auch in diesem Intervall die Substanz, Menge und Dauer der kontinuierlichen und als Bolus verabreichten vasoaktiven und inotropen Medikation dokumentiert.

4.5.4.1. Intensivaufenthalt

Für die Datenaufzeichnung wurde das PiCCOplus[®] Gerät über eine serielle Schnittstelle mit einem Laptop verbunden und im 60 Sekundenintervall basierend auf der Dokumentationssoftware PiCCO Win 6.0 (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) hämodynamische Messwerte erfasst. Versuchsaufbau siehe Abbildung 9.

Für die postoperative Überwachung auf der Intensivstation war jeder Patient standardmäßig mit folgendem Monitoring versorgt worden:

- Kontinuierliche Fünfkanal-EKG-Ableitung
- Pulsoxymetrie
- Urinableitung mittels Dauerkatheter + vesikale Temperaturmessung
- Dreilumiger ZVK in der Vena jugularis interna
- Schleuse in der Vena jugularis interna Größe 8,5 Fr
- Arterielle Blutdruckmessung in der Arteria femoralis

Bei Bedarf erfolgte eine direkt postoperative Sedierung mit niedrigen Dosen Midazolam (0,05-0,1 mg/kg) oder Methohexital (0,1-0,2 mg/kg). Eine suffiziente Analgesie wurde durch Gabe von Metamizol 2,5g zweimal täglich als Kurzinfusion kombiniert mit bedarfsadaptierten Bolusgaben von Piritramid (0,05-0,1 mg/kg) sichergestellt.

Die Beatmung erfolgte nach dem bereits in Tabelle 6 vorgestellten Algorithmus. Zur Beatmung während der Intensivstationstherapie wurde das Beatmungsgerät Servo 900 der Firma Siemens angeschlossen.

Nach ausreichender Wiedererwärmung (Ziel > 36,0°C) wurde eine frühzeitige Extubation nach den in Tabelle 7 dargestellten Kriterien angestrebt.

Patient ist wach und kontaktfähig, befolgt Aufforderungen
Schutzreflexe vollständig vorhanden
adäquate Atemmechanik, f/Vt ratio < 105, Atemfrequenz < 30 / min
Horowitz-Index (PaO₂/FiO₂) > 200, PaCO₂ < 55 mmHg
ph-Wert > 7,25 und <7,5
MAP > 70 mmHg

Tabelle 7: Algorithmus für Extubation auf der ICU (nach Esteban A, Alia I: Int Care Med 1998;24:999-1008)

Die intraoperativ begonnene Schrittmachertherapie wurde postoperativ bei allen Patienten entsprechend dem Algorithmus der Tabelle 8 beendet.

Versuch den Pacer abzuschalten alle 6 - 8 Std. nach OP-Ende
Eigenfrequenz > 65/min
MAP Abfall < 15 mmHg oder keine erforderliche Erhöhung der Katecholamindosis

Tabelle 8: Algorithmus für postoperatives Abschalten des Schrittmachers auf der ICU

Es folgte zu den Messzeitpunkten (siehe Anhang 9.1. Studienzeitplan) die Flüssigkeits-Bilanzierung der Patienten und die Laborentnahmen. 24 Stunden nach OP-Ende wurde die vierte Dosis der Studienmedikation über einen Dauer von 24 Stunden gestartet.

In den ersten 24 Stunden erhielten die Patienten eine kontinuierliche Kristalloidinfusion von 80 ml/h, gefolgt von 40 ml/h bis zur Entlassung von der Intensivstation. Entsprechend dem hämodynamischen Therapiealgorithmus wurde zur Optimierung der kardialen Vorlast HAES 6% 130/0,4 (Voluven[®], Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) bis zu einer täglichen Maximaldosis von 120g verabreicht. Bei über dieses Maß hinausgehendem Kolloidbedarf wurde Haemaccel[®] (Gelatine 3,5%, Aventis Pharma, Frankfurt am Main, Deutschland) verabreicht. Als Transfusionstrigger während der intensivmedizinischen Therapie wurde ein Hämatokrit < 26% festgelegt.

Zur Festlegung der real notwendigen Intensivtherapiedauer wurde ab dem Zeitpunkt 16 Stunden nach Op-Ende zu den in 10.1. Studienzeitplan dargestellten Messzeitpunkten die Notwendigkeit einer weiteren intensivmedizinischen Therapie entsprechend der in Tabelle 9 angegebenen Kriterien überprüft.

Patient ist extubiert mobilisierbar und kooperativ
Zufriedenstellender Gasaustausch, PaO₂ bei Raumluft > 50 mmHg, Normokapnie
CK-MB < 20 ng/ml oder fallend, Im 12-Kanal EKG keine akuten Ischämiezeichen
Keine Anzeichen einer bedrohlichen Infektion oder Organdysfunktion
Thoraxdrainage fördert < 50 ml/h
Diurese > 0,5 ml KG h
Keine inotrope Medikation oder Vasopressoren (außer Digoxin/Digitoxin)

Tabelle 9: Algorithmus Verlegungsfähigkeit auf Normalstation (nach Cheng DCH: Anest Analg 2001;92:1094-1102

4.5.5. Abschnitt D: 48 Stunden nach Op-Ende bis Krankenhausentlassung

Abschnitt D beginnt 48 Stunden nach Op-Ende oder bei Verlegung auf Normalstation (falls früher als 48 Stunden postoperativ) und hält bis zur Krankenhausentlassung an.

Die Patienten wurden auch nach Verlegung auf Normalstation jeden Tag weiter nachverfolgt. Es wurden in diesem Zeitraum die Medikation, Wundheilung und auftretende AE dokumentiert. Täglich wurde die Notwendigkeit einer weiteren stationären Therapie entsprechend der in Tabelle 10 angegebenen Kriterien überprüft.

Keine Anzeichen einer bedrohlichen Infektion oder Organdysfunktion
Keine inotrope Medikation oder Vasopressoren (außer Digoxin/Digitoxin)
reizlose Wundverhältnisse oder Wundheilung abgeschlossen
Myokardmarker im Normbereich oder abfallend

Tabelle 10: Algorithmus für die Krankenhausentlassung

4.5.6. Häodynamische Therapieführung

Zur perioperativen häodynamischen Therapieführung der Patienten wurde in beiden Patientengruppen ein definierter Therapiealgorithmus, basierend auf Messwerten, die durch Analyse der transkardiopulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse mittels des häodynamischen Messsystems PiCCOplus[®] erhoben wurden, angewendet.

4.5.6.1. PiCCOplus[®]

Das System PiCCOplus[®] der Firma Pulsion Medical Systems AG (PiCCO, V 5.1) ist ein seit mehreren Jahren etabliertes Computermeßsystem, welches dem Anwender zur Bestimmung und Überwachung der häodynamischen Kreislaufparameter dient. Dieses System bestimmt das HZV sowohl diskontinuierlich mittels

transkardiopulmonaler Thermodilutionstechnik als auch kontinuierlich durch die arterielle Pulsconturanalyse. Zusätzlich misst dieses System die Herzfrequenz, den systolischen und diastolischen Blutdruck und leitet den mittleren arteriellen Blutdruck ab, errechnet den systemischen Gefäßwiderstand und kann Informationen über das global enddiastolische Volumen des Kreislaufsystems und den Gehalt an extravaskulärem Lungenwasser liefern. Die Messwerte werden auf die Körperoberfläche oder das Körpergewicht bezogen als Indexwerte dargestellt. Detaillierte Informationen über das PiCCOplus®-System sind auf der Homepage der Firma Pulsion Medical Systems AG unter www.pulsion.de erhältlich.

4.5.6.2. Transkardiopulmonale Thermodilution

Die Thermodilutionstechnik beruht grundsätzlich auf dem Prinzip, dass eine bestimmte Menge eines Indikators in die Zirkulation eingebracht wird und sein Konzentrationsverlauf im Blutstrom als Funktion der Zeit analysiert wird. Zur Thermodilution wurden in dieser Untersuchung sequentiell 3 rasche Boli von 15 ml gekühlter Kochsalzlösung zentralvenös verabreicht. Die Temperatur des Injektats wurde über einen Thermosensor gemessen. Ein zweiter Thermosensor am distalen Ende in der Arteria femoralis bestimmte kontinuierlich die Veränderung der Bluttemperatur. Siehe auch Abbildung 8.

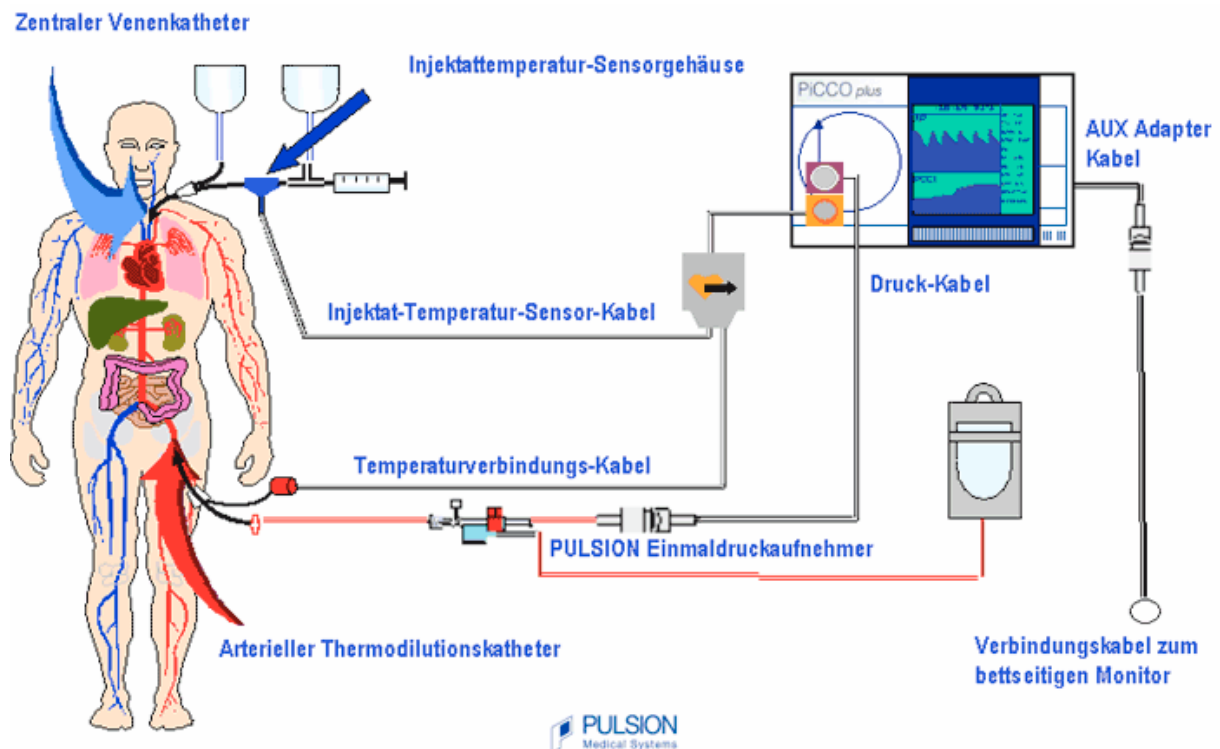


Abbildung 8: Aufbau des Messplatzes zur Datenerhebung mit dem PiCCOplus®

Der sich infolge dieser Bolusinjektion stromabwärts ergebende Temperaturverlauf ist abhängig von der Menge und Geschwindigkeit des Blutflusses. Aus der Analyse dieser Kurve wurde vom PiCCOplus® System das HZV anhand einer Modifikation der Stewart-Hamilton-Gleichung errechnet.

$$HZV = [V_I \times (T_B - T_I) \times K] / \int \Delta T_B(t)$$

(V_I : Injektatvolumen; T_B : Bluttemperatur; T_I : Injektattemperatur; K : Berechnungskonstante unter Berücksichtigung der spezifischen Wärmekapazitäten des Injektates und des Blutes, der physikalischen Dichte des Injektates und des Blutes und katheterspezifischer Verluste der Temperaturdifferenz bei der Injektion; $\int \Delta T_B(t)$: Integral der Veränderung der Bluttemperatur als Funktion der Zeit).

Als weitere Messwerte wurden bei der Thermodilutionsmessung das globalenddiastolische Flüssigkeitsvolumen (GEDVI), welches als Parameter der kardialen Füllung und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLWI) als Parameter einer pulmonalen Flüssigkeitsüberladung dargestellt.

Durch die drei unmittelbar sequentiell durchgeführten Injektionen wurden jeweils 3 zeitnahe Messwerte ermittelt, deren Mittelwert als finales Messergebnis verwendet wurde.

4.5.6.3. Pulskonturanalyse

Das PiCCOplus® System errechnet bei der Pulskonturanalyse kontinuierlich und pulsschlag-synchron die Fläche unter der arteriellen Druckkurve vom Beginn der Systole (definiert als Beginn des Druckanstieges der Druckkurve) bis zum Beginn der Diastole (definiert als dikrotische Inzisur des Aortenklappenschlusses). Durch die bei der Thermodilution bestimmten Parameter kann nun eine direkte Korrelation von Fläche zu Schlagvolumen hergestellt werden und somit als Produkt der Schlagvolumina mit der Herzfrequenz kontinuierlich das HZV oder der Herzindex (HI) angezeigt werden.

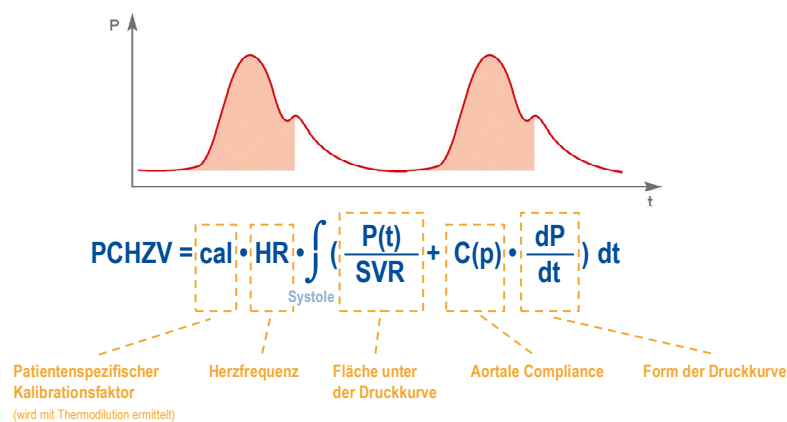


Abbildung 9: Die Multiplikation des Schlagvolumens mit der Herzfrequenz ergibt das kontinuierliche Herzzeitvolumen

4.5.6.4. Hämodynamischer Therapiealgorithmus

Zur hämodynamischen Therapieführung der Patienten in beiden Gruppen wurde ein Therapiealgorithmus (Abbildung 10) mit dem Ziel einer optimierten kardialen Vorlast angewendet. Als Parameter für die kardiale Vorlast wurde das GEDVI mit dem PiCCOplus® System bestimmt. Als untere Grenze der Normovolämie wurde ein Messwert von 640 ml/m², für die obere Grenze der Normovolämie 800 ml/m² definiert. Parallel wurde der EVLWI als Parameter für eine pulmonale Volumenüberladung bestimmt. Ein Wert von > 10 ml/kg stellte hier die Obergrenze für eine weitere Volumengabe dar [Katzenelson 2004].

Zu Beginn der hämodynamischen Therapieführung wurde Flüssigkeit verabreicht, bis ein GEDVI von > 640 ml/m² unter ständiger Beachtung des EVLWI-Grenzwertes erreicht war. Nach initialer Optimierung des Volumenstatus der Patienten wurde der mittels Thermodilution oder Pulskonturanalyse ermittelte HI begutachtet. War der Zielwert von 2,5 l/min/m² nicht erreicht, so wurde (erneut unter Beachtung des

EVLWI-Grenzwertes) Flüssigkeit bis zur Obergrenze der Normovolämie GEDVI > 800 ml/m²) verabreicht. Erst nach Erreichen eines GEDVI von > 800 ml/m² wurde zum Erreichen eines HI von > 2,5 l/min/m² Katecholamin (Suprarenin®) verabreicht. Als nächster Schritt wurde der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) beachtet. Konnte nach Erreichen eines ausreichenden HI kein MAP von > 70 mmHg festgestellt werden, so wurde erneut Flüssigkeit bis zu einem GEDVI von > 800 ml/m² verabreicht (unter Berücksichtigung des EVLWI) bevor ein Vasopressor (Arterenol®) zum Einsatz kam. Im weiteren Verlauf orientierte sich die Therapie an der existierenden Herzfrequenz. Bei einer Frequenz < 80/min wurde nach Erreichen eines GEDVI von 800 ml/m² mittels Schrittmacherstimulation oder den im Algorithmus angegebenen Maßnahmen die Frequenz angehoben. Im Falle einer Tachykardie > 110/min wurde auf Zeichen einer mangelnden Narkosetiefe, Anämie oder Herzrhythmusstörungen als Ursache geachtet und gegebenenfalls therapiert.

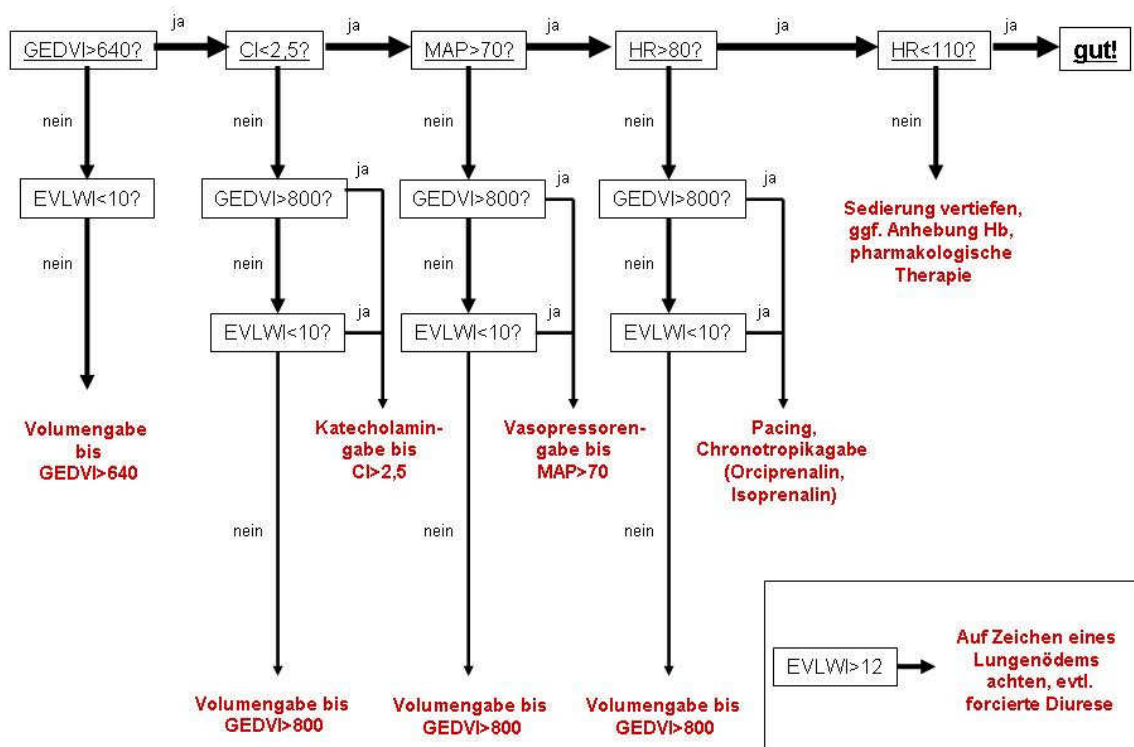


Abbildung 10: Algorithmus für die Volumensubstitution / Katecholamingabe. GEDVI = Globaler enddiastolischer Volumenindex, EVLWI = Extravasaler Lungenwasserindex, HI = Herzindex, MAP = mittlerer arterieller Druck, HF = Herzfrequenz,

4.5.7. Statistische Verfahren und Berechnungen

Alle statistischen Parameter wurden mit den Statistikprogrammen Excel (MS-Excel, Microsoft GmbH, Unterschleißheim) und SPSS[®] (Version 12.0.1., LEAD Technologies, USA) bestimmt.

Alle Werte sind dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichung.

T-Tests wurden bei unabhängigen Stichproben durchgeführt, um die Mittelwerte der beiden Gruppen zu vergleichen. Für abhängige Stichproben erfolgte die Testung mittels Mann-Whitney-Rank-Sum-Test für unverbundene Paardifferenzen.

Das angegebene p ist ein Maß für die Signifikanz der Unterschiede der Mittelwerte. Bei allen durchgeführten t-Tests galt $p < 0,05$ als statistisch signifikant. Das bedeutet, dass ein durch den t-Test ermitteltes $p < 0,05$ einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte zweier zu vergleichender Wertegruppen beweist.

5. Ergebnisse

5.1 Verlauf der Studie

Zwischen dem 09. Feb. 2002 und dem 03. Dez. 2002 wurden insgesamt 40 Patienten in der Herzchirurgischen Klinik der LMU München am Augustinum in diese Untersuchung eingeschlossen. Die Patienten wurden prospektiv randomisiert den einzelnen Behandlungsgruppen zugewiesen. 20 Patienten erhielten Omegaven® 10% (Verumgruppe) und 20 Patienten eine 2,5 %iges Intralipid® (Plazebogruppe). Alle Patienten beendeten das Studienprotokoll.

Patient Nr. 11 der Plazebogruppe musste aufgrund einer intraoperativen festgestellten relevanten Mitralinsuffizienz, die als schwerwiegende Protokollverletzung gewertet wurde, von der Auswertung der Untersuchung ausgeschlossen werden. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse umfassen somit 20 Patienten in der Placebogruppe und 19 Patienten in der Verumgruppe, die diese Untersuchung gemäß Protokoll beendeten und somit in die statistische Auswertung eingehen.

5.1.1. Demographische Daten

Wie in Tabelle 11 zusammengefasst bestand in Alter, Gewicht, Körpergröße und Body Mass Index zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Variable	Gesamt	Verum	Plazebo	p
Anzahl der Patienten	40	20	19	
Alter (Jahre)	63.4 ± 7.4	61.9 ± 8.1	64.9 ± 6.3	0,26
Gewicht (kg)	77.6 ± 10.7	80.4 ± 11.2	74.7 ± 9.7	0,10
Größe (cm)	171.9 ± 7.7	173.7 ± 6.6	170.1 ± 8.1	0,14
BMI (kg/m ²)	26.2 ± 2.3	26.6 ± 2.6	25.7 ± 2.0	0,31

Tabelle 11: Demographische Daten jeweils Mittelwert ± Standartabweichung und Signifikanzniveau zwischen den Gruppen (p<0,05), BMI = Body mass index

Präoperative klinische Einstufung und Risikoevaluierung:

Tabelle 12 stellt von beiden Patientengruppen die linksventrikuläre Ejektion Fraktion (EF), die Klassifizierung der koronaren Herzkrankheit entsprechend der *Canadian*

Cardiovascular Society (CCS) und der *New York Heart Association (NYHA)* dar. Zur Dokumentation des perioperativen Risikos wurde die Einteilung der *American Society of Anaesthesiologist (ASA)* und der *Higgins Score* angewendet. Bezüglich der klinischen Einstufung und des perioperativen Risikos waren zwischen der Verum- und der Plazebogruppe keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Lediglich ein Trend zu etwas höheren *Higgins Scores* konnte in der Plazebogruppe im Vergleich zur Verumgruppe beobachtet werden.

Variable	Gesamt n = 39	Verum n = 20	Plazebo n = 19	p
Ejection Fraktion MW (%)	61,9 ± 7,4	60,1 ± 14,7	65,1 ± 14,4	0,34
> 60% (n)	24	9	15	
30-60% (n)	15	11	4	
CCS-Klassifikation MW	2,64 ± 0,63	2,58 ± 0,61	2,68 ± 0,67	0,65
Klasse II (n)	17	9	8	
Klasse III (n)	19	10	9	
Klasse IV (n)	3	1	2	
NYHA-Klassifikation MW	2,38 ± 0,49	2,32 ± 0,48	2,68 ± 0,67	0,51
Klasse II (n)	25	14	11	
Klasse III (n)	14	6	8	
ASA-Klassifikation				
Klasse III (n)	19	10	9	
Klasse IV (n)	20	10	10	
Higgins-Klassifikation MW	2,21 ± 1,4	1,9 ± 1,2	2,53 ± 2,6	0,18
1 (n)	15	9	6	
2 (n)	14	8	6	
3 (n)	3	1	2	
4 (n)	3	.	3	
5 (n)	2	2	.	
6 (n)	2	.	2	

Tabelle 12: Präoperative Befunde, CCS = Canadian Cardiovascular Society, NYHA = New York Heart Association, ASA = American Society of Anesthesiologists, MW = Mittelwert ± Standardabweichung und Signifikanzniveau zwischen den Gruppen (p<0,05)

5.1.2. Chirurgische Daten

Tabelle 13 stellt die Dauer der Operation, der extrakorporalen Zirkulation und der Abklemmzeit der ascendierenden Aorta dar. Bezüglich diesen Parametern bestand kein signifikanter Unterschied.

Dauer (min)	Gesamt n = 39	Verum n = 20	Plazebo n = 19	p
Op-Zeit	226 ± 31.7	229.6 ± 34.8	222.2 ± 28.5	0,56
Bypass	90.6 ± 17.9	91.5 ± 19.1	89.6 ± 17.0	0,78
Aortenklemmzeit	57.3 ± 11.8	57.6 ± 12.6	56.9 ± 11.2	0,8

Tabelle 13: Chirurgische Daten jeweils Mittelwert ± Standardabweichung und Signifikanzniveau zwischen den Gruppen (p<0,05)

Bei den in Tabelle 14 dargestellten Operationscharakteristika konnte nach Öffnen der Aortenklemme eine Tendenz zu häufiger spontan einsetzendem Sinusrhythmus in der Plazebogruppe beobachtet werden.

Die Gesamtzahl angelegter Bypassgrafts war in der Verumgruppe etwas höher. Bei keinem der benannten Unterschiede konnte ein ausreichendes Signifikanzniveau erreicht werden.

Variable		Gesamt n = 39	Verum n = 20	Plazebo n = 19	p
HLM-Temperatur	milde Hypothermie	36	19	17	
	moderate Hypothermie	3	1	2	
Spontaner Sinus- rhythmus nach öffnen der Aortenklemme	Ja	18	7	11	
	Nein	21	13	8	
Anzahl der intra- thorakalen Defibrillationen bis zum Einsatz eines Eigenrhythmus	0	1	1	.	
	1	16	11	5	
	2	2	1	1	
	3	2	1	1	
	4	1	.	1	
Mittelwert	ohne Angaben	0,87 ± 1,02	0,80 ± 0,77	0,89 ± 1,24	0,65
Gesamtenergie der intrathorakalen Defibrillationen (J)	10	17	11	6	
	20	2	1	1	
	30	1	1	.	
	40	1	.	1	
	ohne Angaben	18	7	11	
Anzahl der Bypässe	2	5	3	2	
	3	22	8	14	
	4	10	7	3	
	5	2	2	.	
	Mittelwert		3,25 ± 0,74	3,40 ± 0,88	3,05 ± 0,52

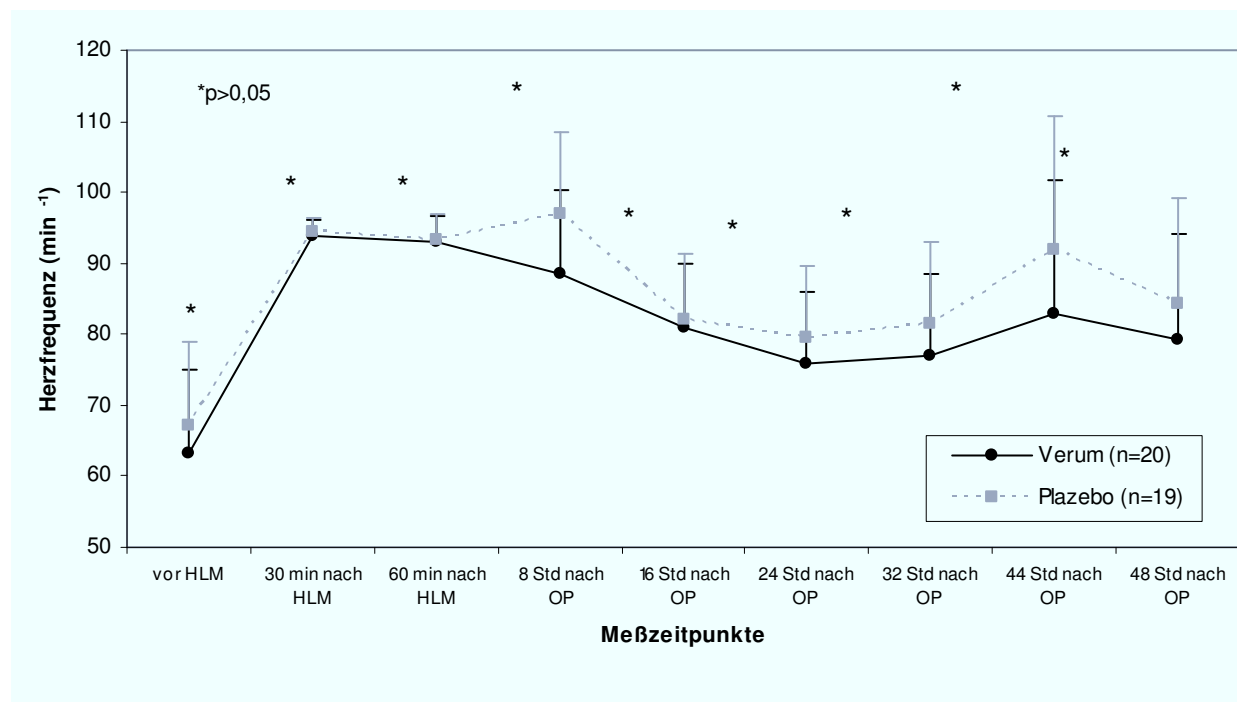
Tabelle 14: Intraoperative Daten. Mittelwert ± Standardabweichung und Signifikanzniveau zwischen den Gruppen (p<0,05)

5.2. Hämodynamische Parameter

Die folgenden Werte beziehen sich auf Abschnitt A des Studienzeitplans, beginnend mit der Narkoseeinleitung bis 48 Std. nach OP.

Herzfrequenz

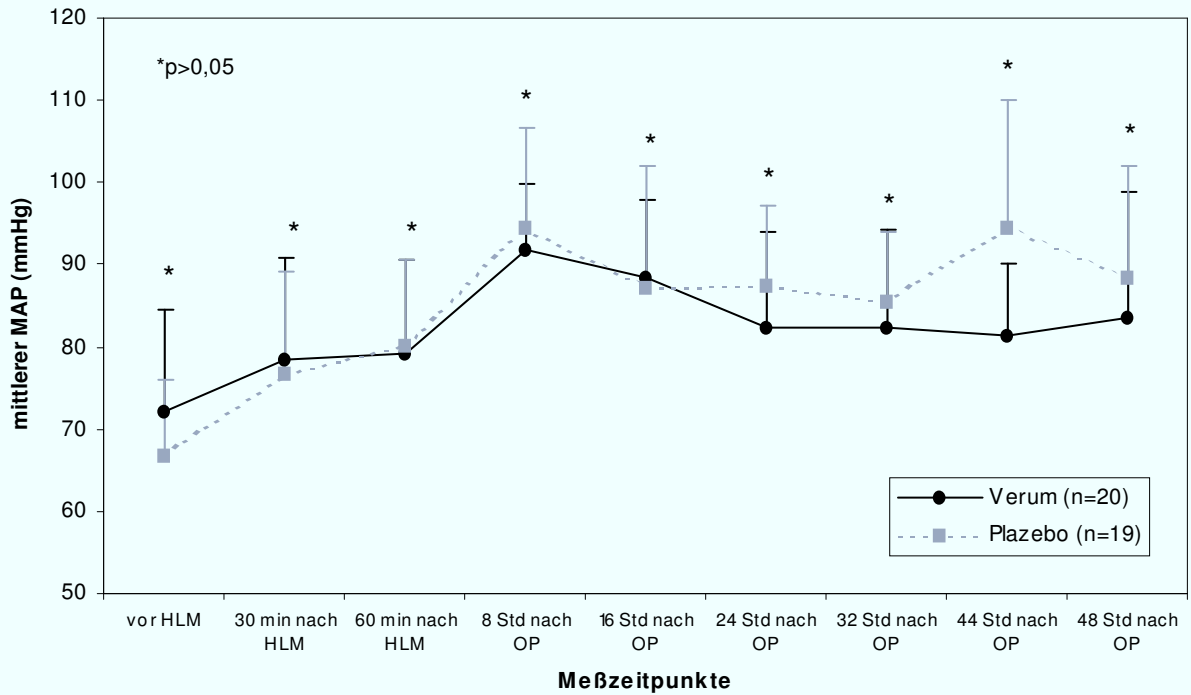
Wie Grafik 1 zeigt, veränderte sich die Herzfrequenz in beiden Gruppen gleichartig. Zu keinem Zeitpunkt bestand ein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz zwischen den beiden Studienpopulationen.



Grafik 1: Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz. Alle Werte sind als Mittelwerte + eine Standardabweichung dargestellt.

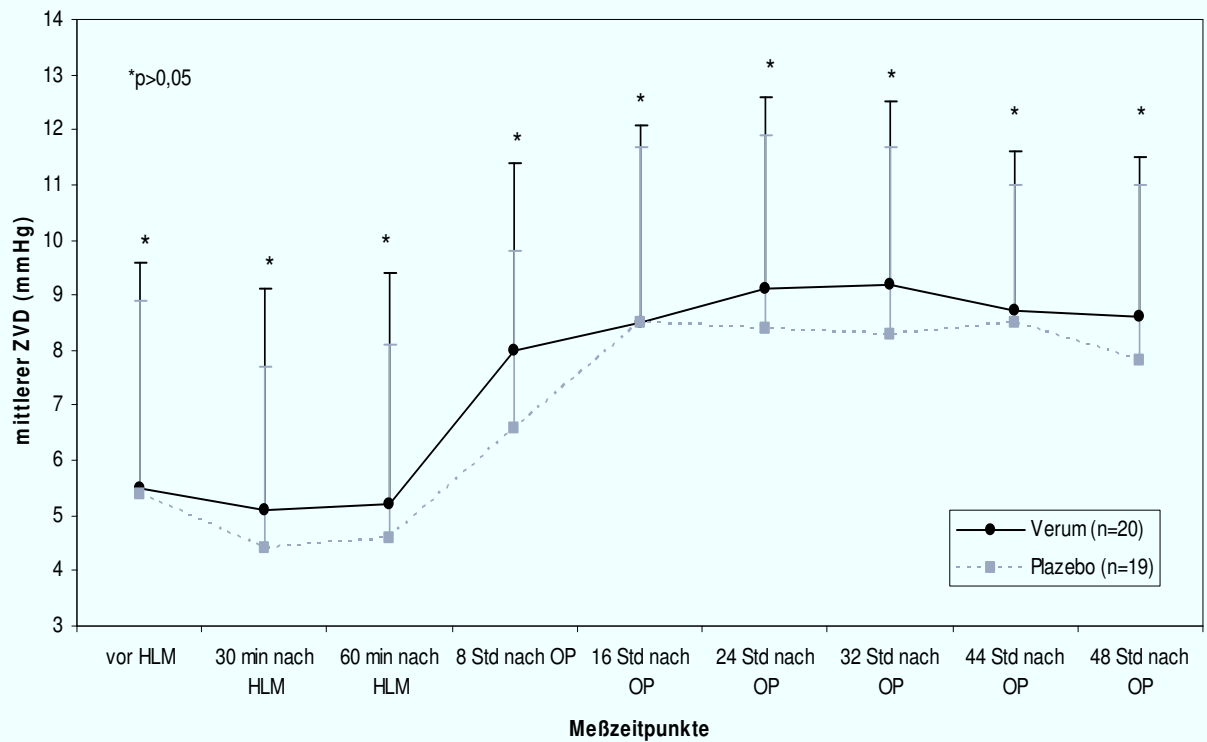
Blutdruck

Grafik 2 zeigt die Werte des MAP zu den Messzeitpunkten. Zu keinem Zeitpunkt unterschieden sich die Gruppen signifikant im MAP.



Grafik 2: Zeitlicher Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert + eine Standardabweichung.

Grafik 3 zeigt den Mittelwert des zentralen Venendruckes in beiden Patientengruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zu keinem Zeitpunkt war zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied feststellbar.



Grafik 3: Zeitlicher Verlauf des zentralen Venendrucks. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwerte + eine Standardabweichung.

5.3. Nachbeatmungsdauer und Gasaustausch

Die Nachbeatmungsdauer ab dem OP-Ende bis zum Zeitpunkt der Extubation war in der Verum- $8,09 \pm 3,75$ h und in der Plazebogruppe $9,65 \pm 4,86$ h ($p=0,27$).

Die Sauerstoffsättigung (SpO_2), das Tidalvolumen und der PEEP unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den Gruppen.

Der Horowitz-Index (pO_2/FiO_2) unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den Gruppen, wie Tabelle 15 zeigt.

	vor HLM	während HLM	30 min nach HLM	60 min nach HLM	6 Std post-operativ	16 Std post-operativ	24 Std post-operativ	32 Std post-operativ	44 Std post-operativ	48 Std post-operativ
Verum	404 ± 106	474 ± 119	385 ± 147	341 ± 133	338 ± 95	316 ± 69	287 ± 47	278 ± 52	272 ± 59	272 ± 41
Plazebo	434 ± 94	452 ± 85	461 ± 93	378 ± 98	344 ± 59	347 ± 54	296 ± 47	310 ± 51	295 ± 49	306 ± 45
p	0,35	0,51	0,06	0,34	0,82	0,13	0,53	0,06	0,18	0,02

Tabelle 15: Zeitlicher Verlauf Horowitzindex. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung. Horowitzindex = $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$, paO_2 =arterieller Sauerstoffpartialdruck im Blut. FiO_2 = inspiratorische Sauerstoffkonzentration

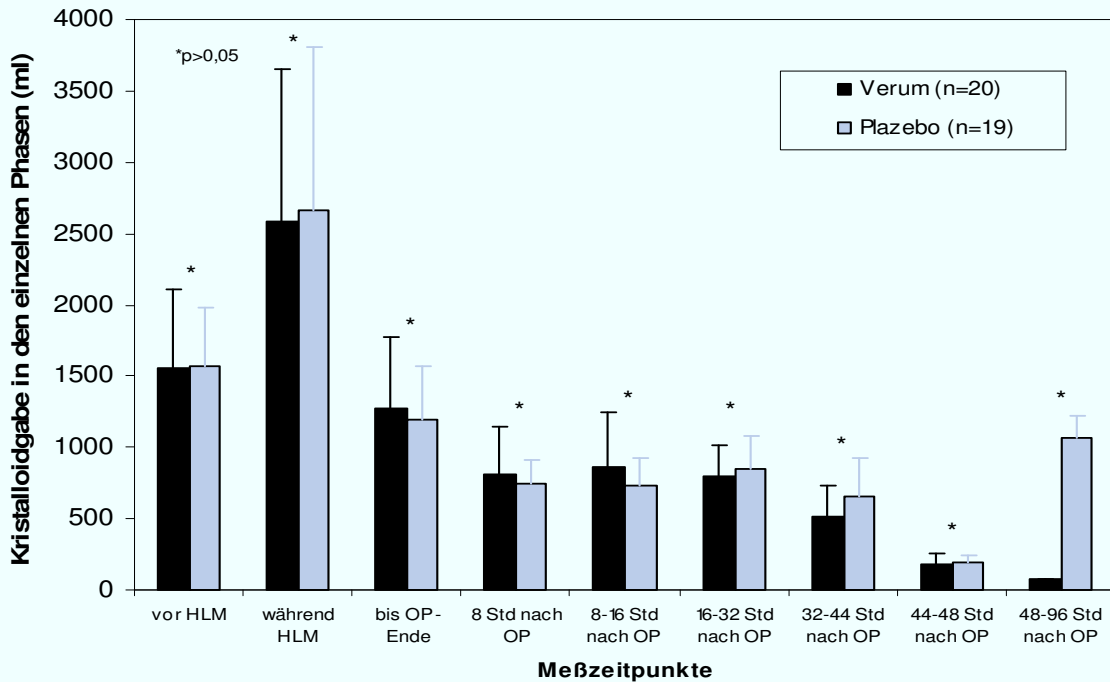
5.4 Flüssigkeits- und hämodynamisch wirksamer Medikationsbedarf

5.4.1. Flüssigkeits- und Transfusionsbedarf

Entsprechend der definierten Phasen wurde der Flüssigkeits- und Transfusionsbedarf dokumentiert. Dieser Zeitraum war eingeteilt in die Phase von Narkoseeinleitung bis zum Beginn der HLM, während HLM, Ende der HLM bis OP-Ende, OP-Ende bis 8 Std. postoperativ, 8-16 Std. postoperativ, 16-32 Std. postoperativ, 32-44 Std. postoperativ und final 44-48 Std. postoperativ.

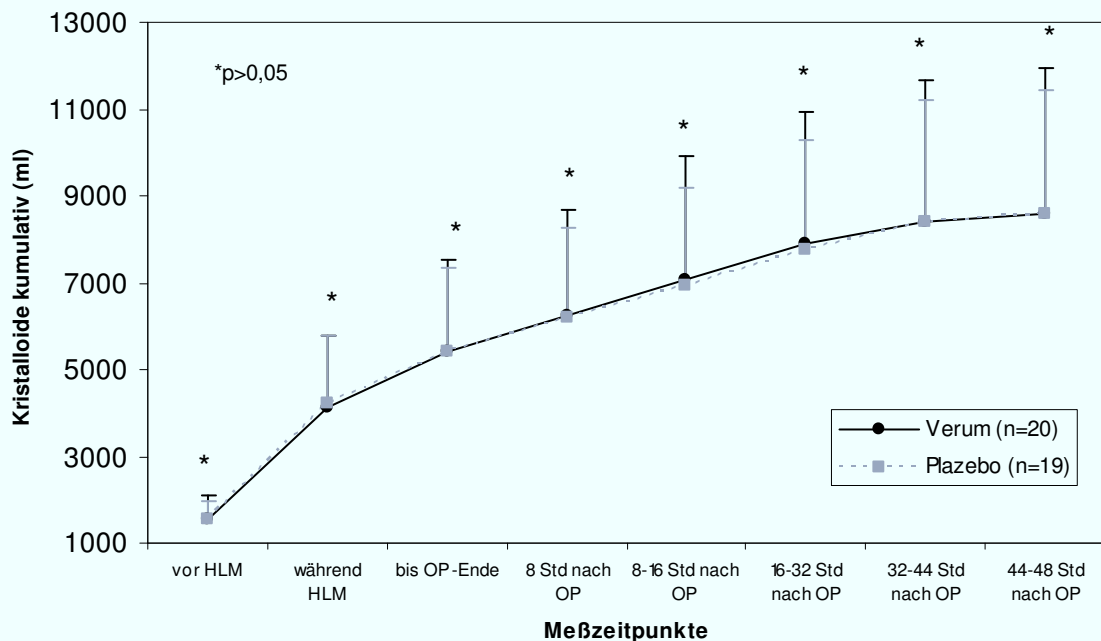
Erythrozytenkonzentrate erhielten 8/20 Patienten (40.0%) in der Verumgruppe (150.0 \pm 210.0 ml) und 10/19 (52.6%) in der Plazebogruppe (276.0 \pm 386.0 ml). Eine Therapie mit gerinnungsaktiven Produkten (3 Einheiten Fresh Frozen Plasma (FFP) (900.0 ml) und einem Thrombozytenkonzentrat (TK) (200.0 ml)) war bei einem Patienten der Plazebogruppe erforderlich.

Das infundierte Volumen kristalloider Lösungen unterschied sich in keiner Phase signifikant zwischen den Gruppen, wie Grafik 4 zeigt.



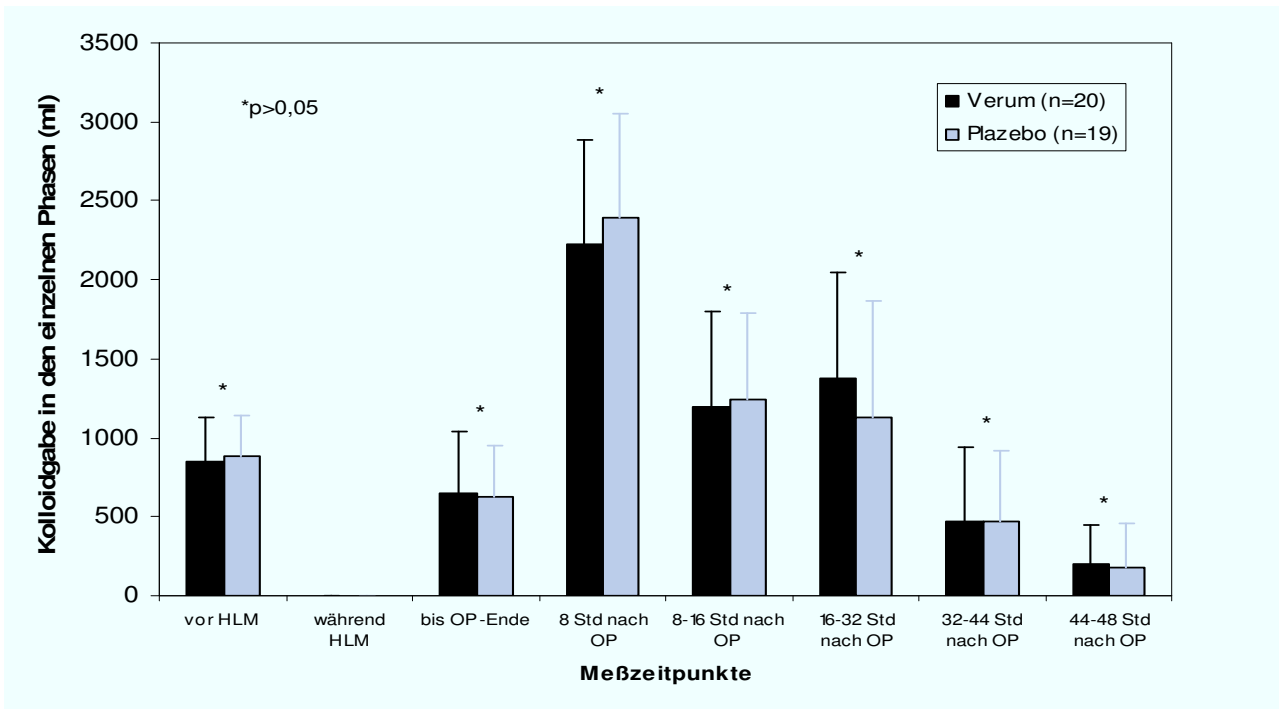
Grafik 4: Zeitlicher Verlauf der Kristalloidgabe in den einzelnen Phasen. Alle Werte sind als Mittelwert + eine Standardabweichung dargestellt.

In Grafik 5 ist die kumulative Menge der verabreichten kristalloiden Infusionslösungen dargestellt.



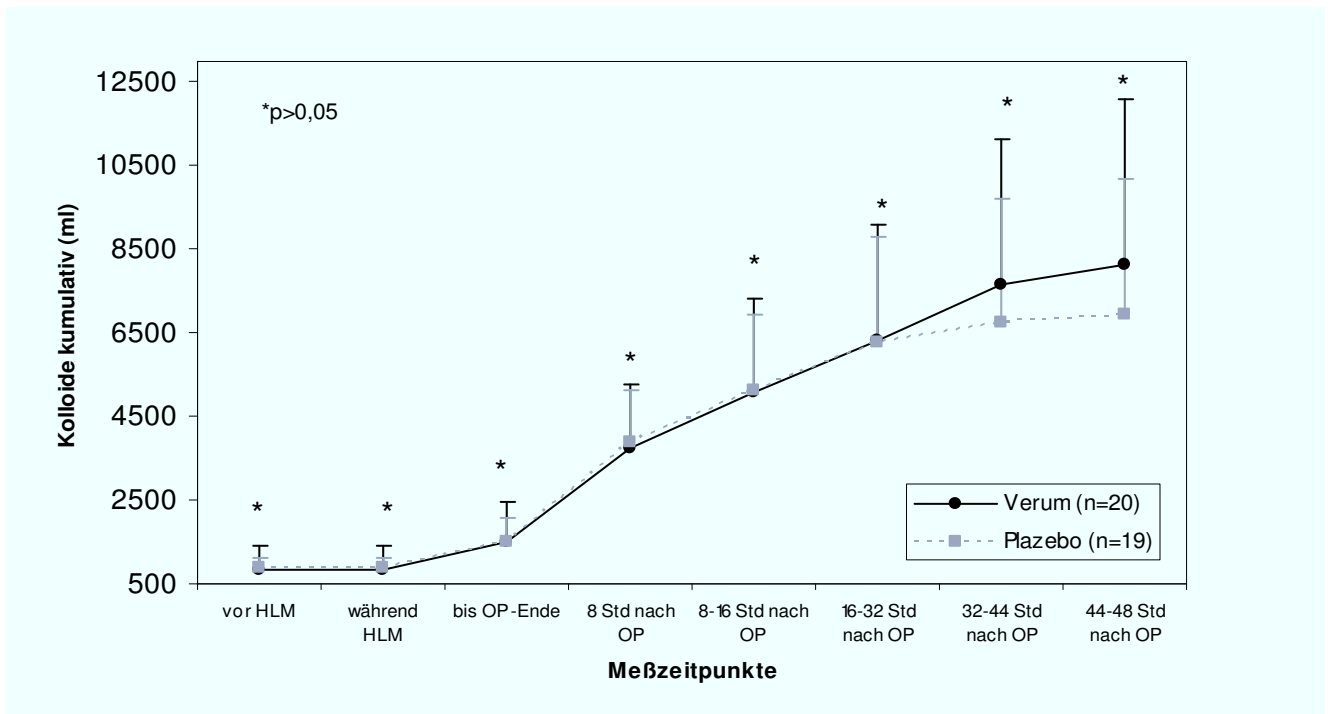
Grafik 5: Kumulative Menge infundierter kristalloider Lösungen im zeitlichen Verlauf. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert + eine Standardabweichung.

Die infundierte Menge von kolloidalen Lösungen unterschied sich in keiner Phase signifikant zwischen den Gruppen, wie Grafik 6 zeigt.



Grafik 6: Zeitlicher Verlauf der Kolloidgabe in den einzelnen Phasen. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert + eine Standardabweichung.

In Grafik 7 ist die kumulative Menge der verabreichten kolloidalen Infusionslösungen dargestellt.



Grafik 7: zeitlicher Verlauf der kumulativen Kolloidgabe. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert + eine Standardabweichung.

Flüssigkeitsbilanz

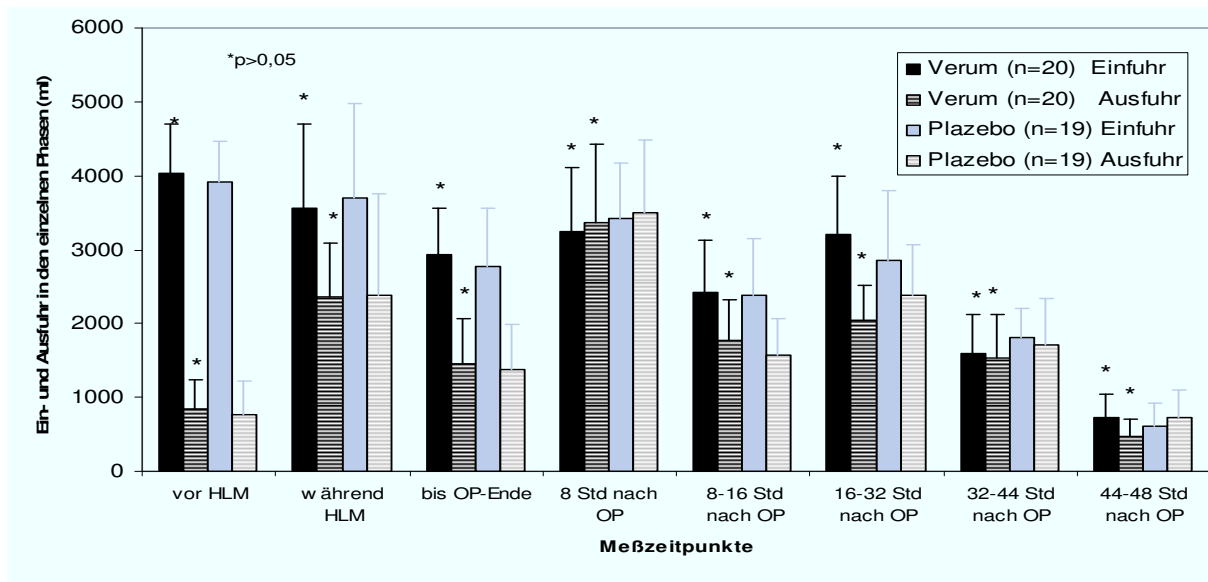
Zur Berechnung der Gesamtflüssigkeitsbilanz (Tabelle 16) wurde in den entsprechenden Intervallen die Einfuhr von kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeiten, Füllungsvolumen der HLM, aufbereitetes Blutvolumen aus dem Cellsaver, EKs, FFPs, TKs und die orale Flüssigkeitsaufnahme auf der Intensivstation eingerechnet. Als Ausfuhr wurde das Restvolumen in der HLM nach Dekonnection, der verworfene und in die Cellsaferaufbereitung eingeführte Blutverlust, Drainageflüssigkeit, Blutentnahmeevolumen, Urinausscheidung und über die Magensonde abgelaufene Magenflüssigkeit einberechnet.

Für eine bessere Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen wurde die Flüssigkeitsbilanz pro kg Körpergewicht gerechnet, da sich das mittlere Körpergewicht in den Gruppen leicht unterschied. 48 Std. nach OP konnte zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine beachtenswerten Unterschiede beobachtet werden (93.0 und 90.9 ml/kg/KG in der Verumgruppe und Plazebogruppe).

Flüssigkeit	Verum n = 20		Plazebo n = 19		p
	Einfuhr (ml)	Ausfuhr (ml)	Einfuhr (ml)	Ausfuhr (ml)	
Kolloide	6975 ± 1200		6900 ± 1642		0.86
Kristalloide	8685 ± 1818		8594 ± 1171		0.93
Füllungsvolumen der HLM	1300 ± 94		1197 ± 117		0.01
Aufbereitetes Blut aus dem Cellsaver	86 ± 156		69 ± 137		0.75
Erythrozytenkonzentrate (EK)	180 ± 252		332 ± 464		0.24
Fresh Frozen Plasma (FFP)	0 ± 0		47 ± 196		0.33
Thrombozytenkonzentrate (TK)	0 ± 0		11 ± 44		0.33
orale Ernährung	1635 ± 455		1571 ± 514		0.70
Studienmedikation	320 ± 42		298 ± 39		0.11
Applizierte Medikamente	957 ± 108		1007 ± 154		0.28
Herzkühlungsflüssigkeit	825 ± 215		755 ± 324		0.46
Hämodilutionsblut gegeben	381 ± 323		327 ± 306		0.62
Hämodilutionsblut entnommen		381 ± 323		327 ± 306	0.62
Reduzierung des Füllungsvolumen der HLM		25 ± 75		24 ± 68	0.96
Restvolumen der HLM nach Dekonnection		488 ± 158		434 ± 243	0.45
Verworfenes Blut aus der HLM		138 ± 447		426 ± 1180	0.35
Verworfenen Blutverlust aus dem Absauger		719 ± 254		682 ± 373	0.73
Verworfenes Blut aus dem Cellsaver		789 ± 589		598 ± 344	0.25
Drainageflüssigkeit		1139 ± 508		1128 ± 485	0.95
Blumentnahmeevolumen		291 ± 18		291 ± 16	0.93
weiter Blutverluste		280 ± 129		348 ± 199	0.24
Urinausscheidung		9473 ± 1838		9993 ± 2226	0.46
Magensaft		133 ± 128		98 ± 102	0.39
Summe	21344		21108		0.99
Summe		13856		14349	0.97
Differenz Einfuhr - Ausfuhr	7488		6759		

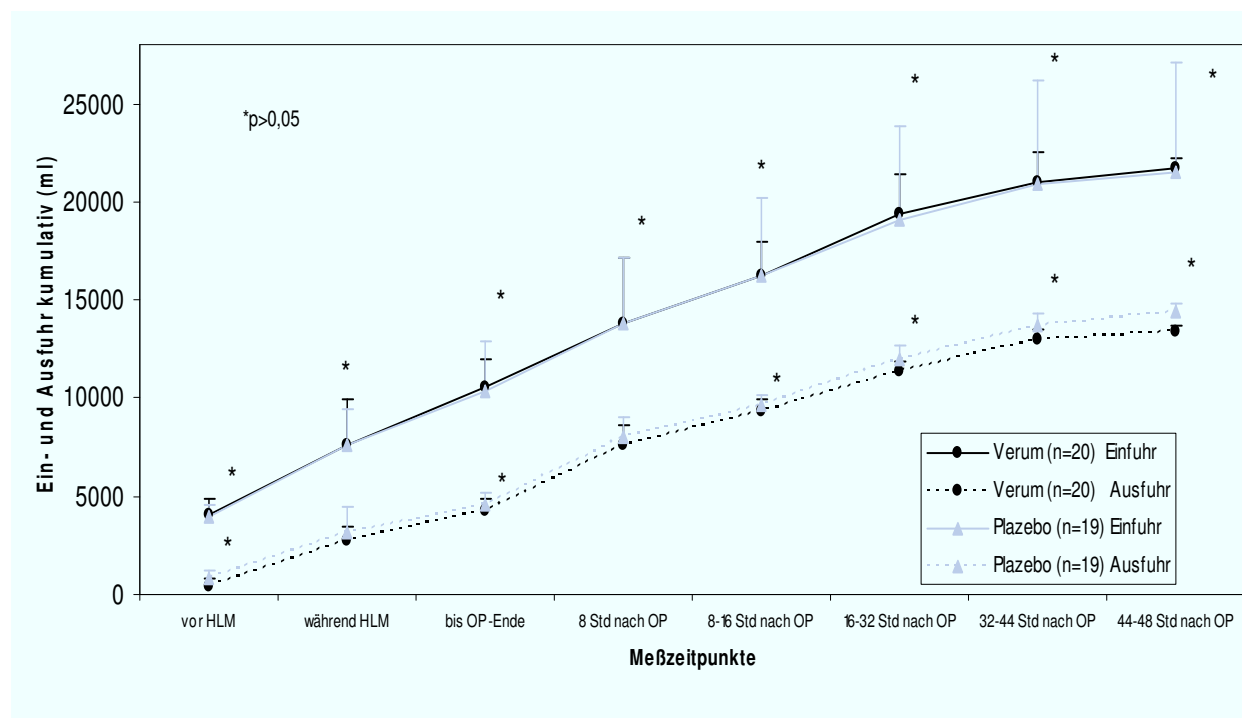
Tabelle 16: Gesamtflüssigkeitsbilanz für den Zeitraum von Narkoseeinleitung bis 48 Std. nach OP. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung, HLM = Herz-Lungen-Maschine

Innerhalb der einzelnen Phasen unterschied sich die Flüssigkeitsein- und ausfuhr nicht signifikant zwischen den Gruppen, wie Grafik 8 zeigt.



Grafik 8: Flüssigkeitsein- und ausfuhr. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert + eine Standardabweichung.

Auch die kumulative Bilanzierung der Flüssigkeitsein- und ausfuhr über alle Phasen unterschied sich nicht signifikant voneinander, wie Grafik 9 zeigt.



Grafik 9: Kumulative Flüssigkeitsein- und ausfuhr. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert + eine Standardabweichung.

5.4.2. Inotrope und vasoaktive Medikation

20/20 Patienten (100.0%) der Verumgruppe und 18/19 Patienten (94.7%) der Plazebogruppe erhielten Noradrenalin (Aterenol[®], Aventis Pharma) als Boli appliziert. Eine kontinuierliche Infusion mit Noradrenalin war bei 5/20 Patienten (30.0%) der Verumgruppe und 8/19 Patienten (42.1%) der Plazebogruppe notwendig.

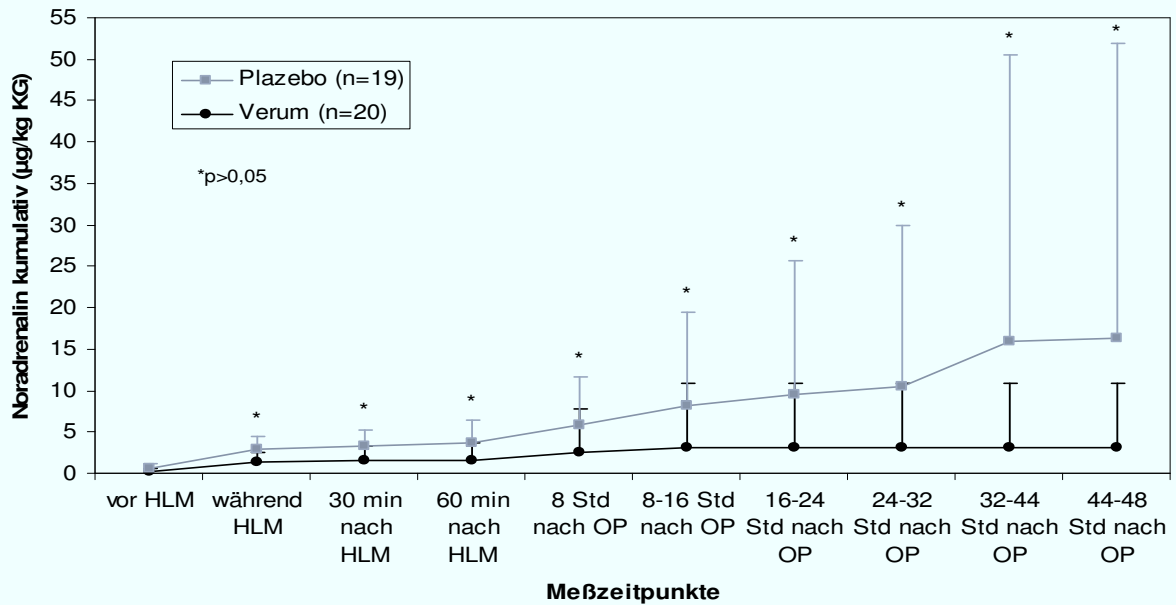
Ein Patient der Verumgruppe erhielt kurzfristig zusätzlich Boli und Infusion mit Adrenalin (Suprarenin[®], Aventis Pharma).

Für eine bessere Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen wurden die Dosierungen pro kg Körpergewicht gerechnet.

	Noradrenalin			Suprarenin		
	Verum (n=20)	Plazebo (n=19)	p	Verum (n=20)	Plazebo (n=19)	p
intraoperativ						
Anzahl der Patienten mit Boli	20	18		1	0	
Anzahl der Boli	14 ± 9,7	15,1 ± 15,1	0,79	0,1 ± 0,4	0,0 ± 0,0	0,33
Gesamtmenge an Boli (µg/kg KG)	1,33 ± 1,1	1,42 ± 1,4	0,99	0,01 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,33
Anzahl der Patienten mit Infusion	2	4		1	0	.
Applikationszeit (min)	6 ± 20	13 ± 32	0,42	3 ± 11	0 ± 0	0,33
Gesamtmenge an Infusion (µg/kg KG)	0,26 ± 0,8	0,47 ± 0,9	0,53	0,07 ± 0,3	0,0 ± 0,0	0,33
Gesamtmenge Bolus + Infusion intraoperativ (µg/kg KG)	1,59 ± 1,69	1,90 ± 2,11	0,77	0,09 ± 0,4	0,0 ± 0,0	0,33
postoperativ						
Anzahl der Patienten mit Boli	0	1		0	0	
Anzahl der Boli	0,0 ± 0,0	0,3 ± 1,3		0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0
Gesamtmenge an Boli (µg/kg KG)	0,0 ± 0,0	0,02 ± 0,1	0,33	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0
Anzahl der Patienten mit Infusion	3	6		1	0	.
Applikationszeit (min)	45 ± 121	48 ± 110	0,92	2 ± 10	0 ± 0	0,33
Gesamtmenge an Infusion (µg/kg KG)	1,47 ± 3,9	11,14 ± 28,0	0,18	0,05 ± 0,2	0,0 ± 0,0	0,33
Gesamtmenge Bolus + Infusion Intensivstation (µg/kg KG)	1,47 ± 4,05	13,51 ± 31,53	0,12	0,05 ± 0,2	0,0 ± 0,0	0,33
Gesamtmenge Bolus + Infusion intra- und postoperativ (µg/kg KG)	3,29 ± 5,56	15,4 ± 32,92	0,13	0,14 ± 0,64	0,0 ± 0,0	0,33

Tabelle 17: Noradrenalin- und Adrenalintherapie. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Die kumulative Gesamtmenge an Noradrenalin über alle Phasen unterschied sich nicht signifikant voneinander, wie Grafik 10 zeigt

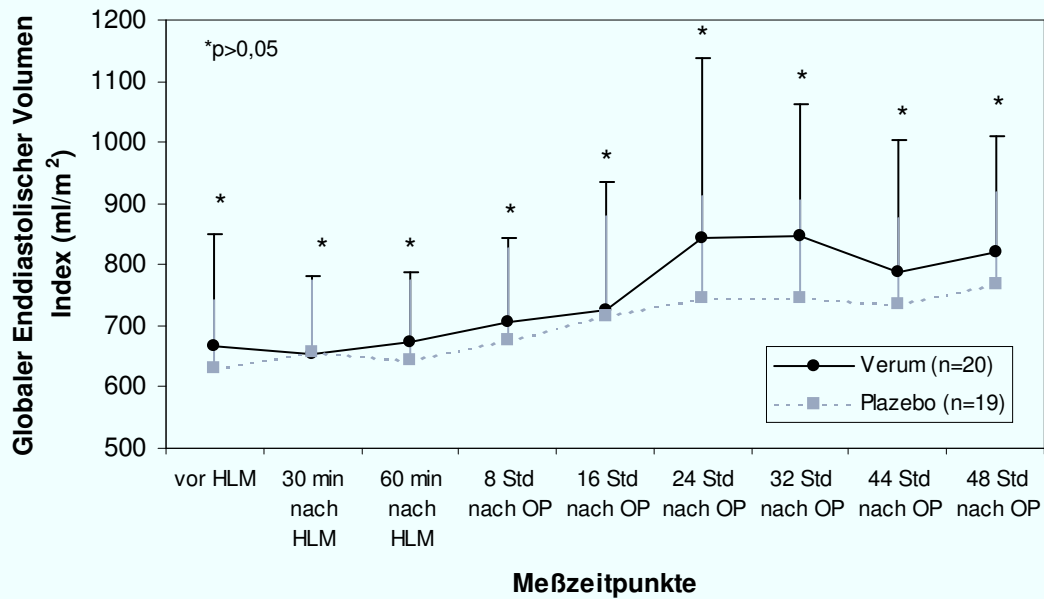


Grafik 10: Kumulative Gesamtmenge der intra- und postoperativen Noradrenalintherapie. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert + eine Standardabweichung.

In der Gesamtmenge aller per Bolus und Infusion gegebenen Katecholamine gab es einen bemerkenswerten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Plazebogruppe erhielt bis 48 Std. nach OP eine Gesamtmenge von $15,40 \pm 32,92 \mu\text{g/kg/KG}$, wohingegen die Verumgruppe eine tendenziell geringere Menge von $3,55 \pm 6,05 \mu\text{g/kg/KG}$ erhielt ($p = 0.1335$). Ein ausreichendes Signifikanzniveau konnte nicht erreicht werden.

5.4.3. Häodynamische Messwerte

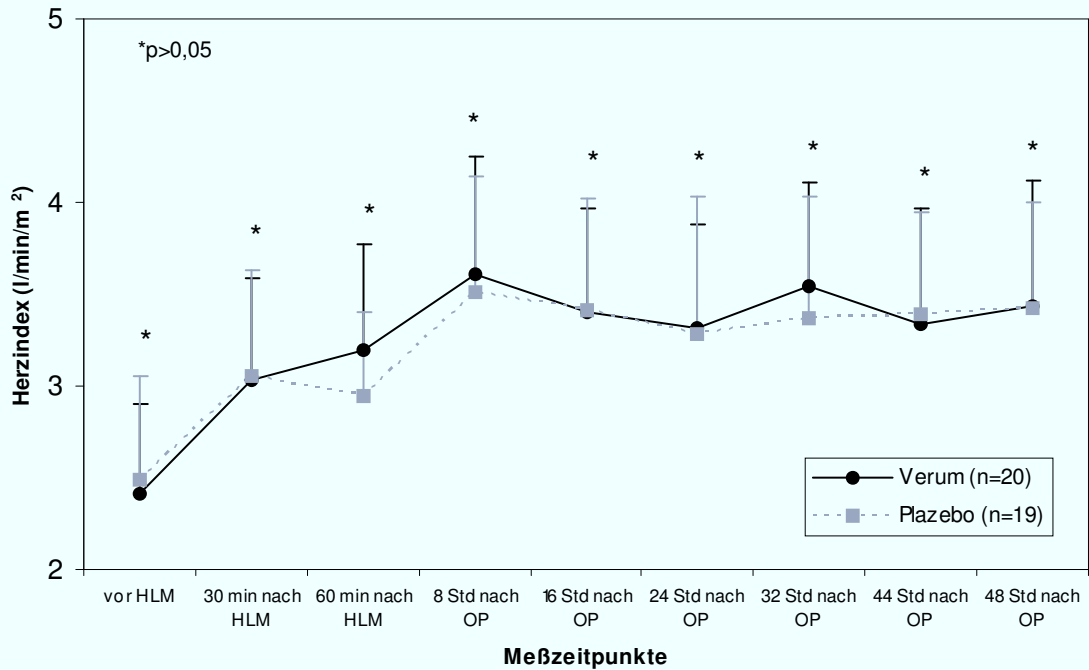
Der GEDVI zeigte zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.



Grafik 11: Zeitlicher Verlauf GEDVI. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert + eine Standardabweichung. GEDVI = globaler enddiastolischer Volumenindex.

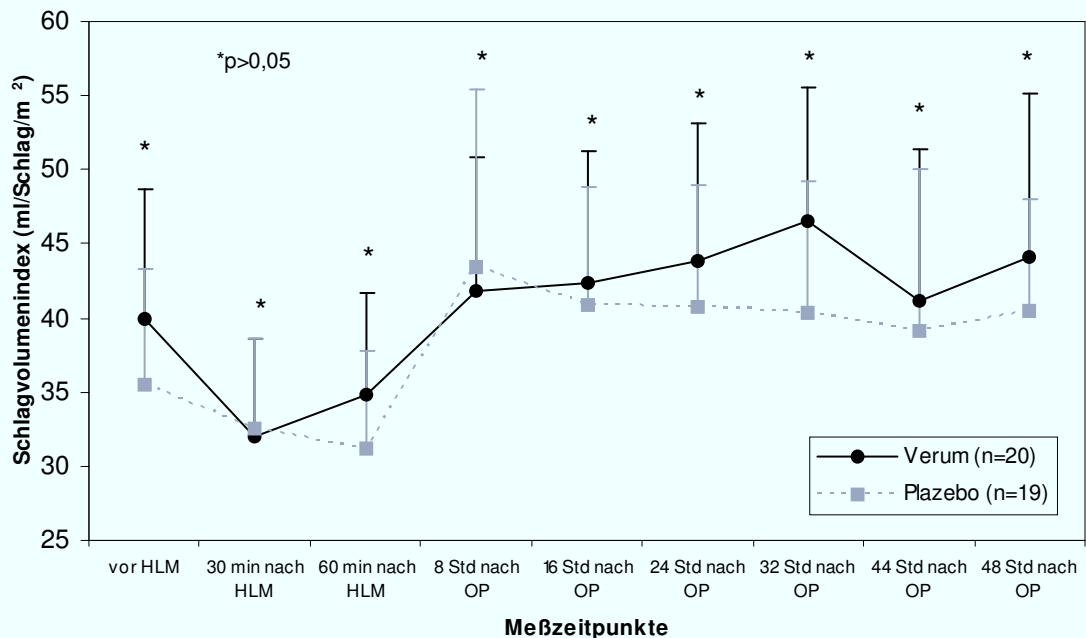
Der HI beider Behandlungsgruppen war, wie in Grafik 12 zu sehen ist, vor HLM vergleichbar.

Auch die Berechnung der *area under curve* (AUC) für die Verumgruppe (13.4 ± 2.6) und die Plazebogruppe (13.6 ± 2.1) erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,7916$).



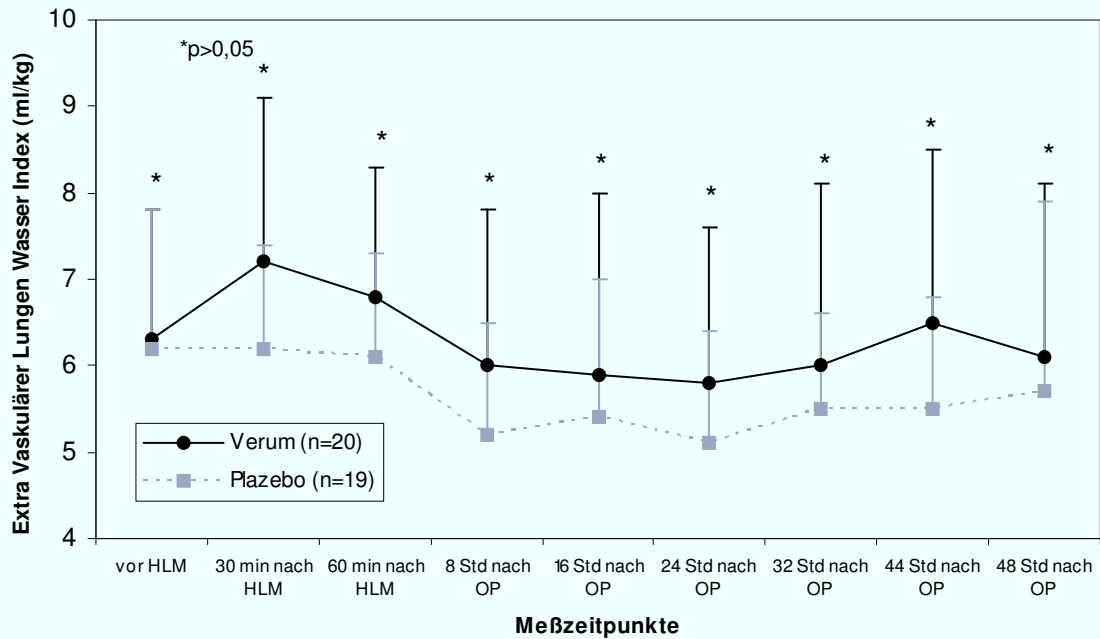
Grafik 12: Zeitlicher Verlauf des Herzindex. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert + eine Standardabweichung.

Der Schlagvolumenindex (SVI) beider Gruppen unterschied sich im Verlauf zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander, wie Grafik 13 zeigt.



Grafik 13: Zeitlicher Verlauf des Schlagvolumenindex. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert + eine Standardabweichung.

Der EVLWI beider Gruppen unterschied sich im Verlauf zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander, wie Grafik 14 zeigt.

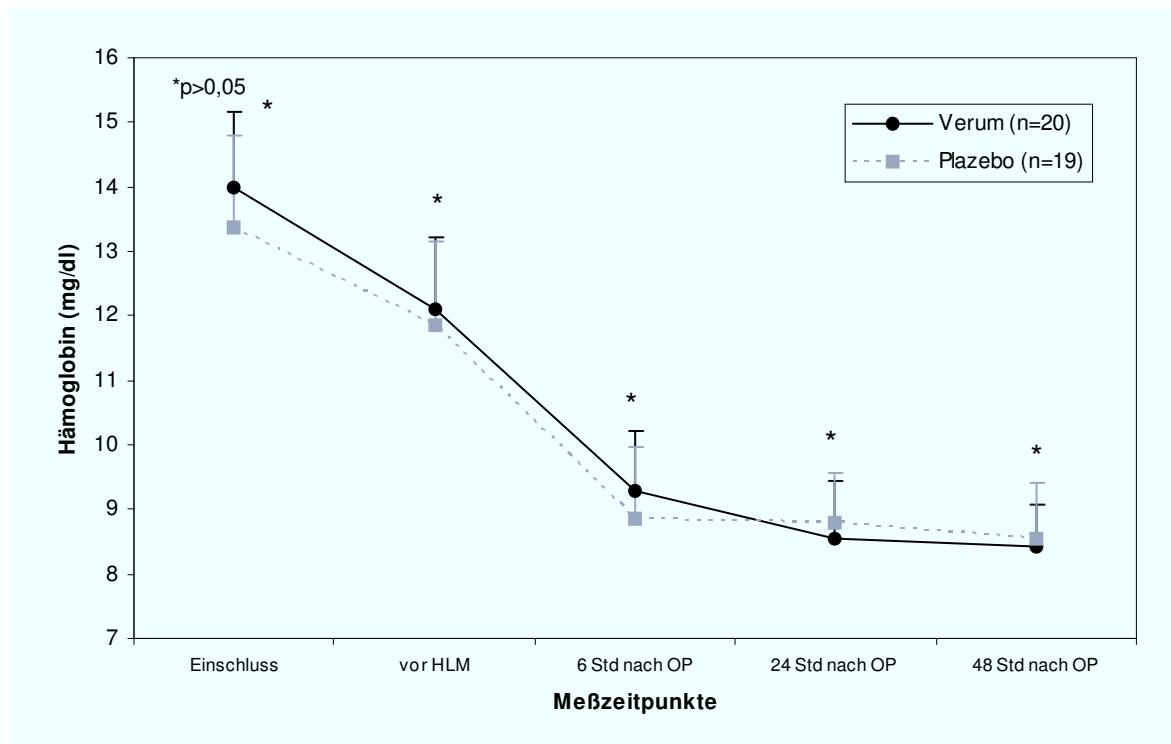


Grafik 14: Zeitlicher Verlauf des Extra Vascular Lung Water Index. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert + eine Standardabweichung.

5.5. Laborparameter

Hämatologische Parameter

Der zeitliche Verlauf der Hämoglobinkonzentration vom Einschluss der Patienten bis 48 Std. nach OP ist in der Grafik 15 dargestellt. Sowohl die Hämoglobin- als auch die Hämatokritkonzentration war im Verlauf in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Vom Einschluss bis 48 Std. nach OP nahm die Hämoglobinkonzentration in beiden Gruppen kontinuierlich ab und erreichte ein Minimum 48 Std. nach OP. Die Hämatokritkonzentration verhielt sich gleichsinnig.



Grafik 15: Zeitlicher Verlauf des Hämoglobinkonzentration. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert + eine Standardabweichung.

Gerinnungsparameter

Die Gerinnungsparameter Quick, PTT und die Anzahl der Thrombozyten im Blut der beiden Patientenkollektive ist in Tabelle 18 dargestellt. Es zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt in einem der Paramter ein signifikanter Unterschied.

	Thrombozyten		p	Quick		p	PTT		p
	Verum (n=20)	Plazebo (n=19)		Verum (n=20)	Plazebo (n=19)		Verum (n=20)	Plazebo (n=19)	
	10 ³ /µl			%			sec		
Einschluss	274 ± 79	242 ± 85	0,24	87 ± 6	90 ± 5	0,1	35 ± 5	33 ± 3	0,1
vor HLM	197 ± 43	175 ± 60	0,21	80 ± 8	83 ± 5	0,14	37 ± 9	33 ± 3	0,09
6 Std nach OP	149 ± 41	122 ± 50	0,08	64 ± 9	59 ± 8	0,11	39 ± 5	40 ± 5	0,45
24 Std nach OP	157 ± 51	134 ± 48	0,16	62 ± 7	62 ± 7	0,96	40 ± 3	40 ± 4	0,99
48 Std nach OP	156 ± 40	144 ± 53	0,43	67 ± 10	70 ± 9	0,39	39 ± 3	39 ± 5	0,86

Tabelle 18: Zeitlicher Verlauf der Gerinnungsparameter Thrombozyten, Quick und PTT. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Entzündungsparameter

Die Entzündungsparameter CRP, IL-6 und die Anzahl der Leukozyten im Blut der beiden Patientenkollektive ist in Tabelle 19 dargestellt. Es zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt in einem der Paramter ein signifikanter Unterschied.

Auch die Berechnung der AUC von IL-6 für die Verumgruppe (72970 ± 24252) und die Plazebogruppe (74575 ± 37697) erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,8761$).

Blutentnahme	Leukozyten		p	C-reaktives Protein		p	Interleukin 6		p
	Verum (n=20)	Plazebo (n=19)		Verum (n=20)	Plazebo (n=19)		Verum (n=20)	Plazebo (n=19)	
	$10^3/\mu\text{l}$			mg/dl			pg/ml		
Einschluss vor HLM	$7,3 \pm 1,8$	$6,6 \pm 1,4$	0,23	$0,9 \pm 0,8$	$0,5 \pm 0,0$
6 Std nach OP	$5,3 \pm 1,4$	$4,8 \pm 1,1$	0,19	$0,12 \pm 1,0$	$0,6 \pm 0,1$	0,42	$5,7 \pm 4,5$	$4,8 \pm 2,1$	0,48
24 Std nach OP	$9,3 \pm 1,7$	$9,0 \pm 1,8$	0,53	$1,2 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,4$	0,2	$281,1 \pm 128,4$	$321,9 \pm 159,6$	0,39
48 Std nach OP	$9,2 \pm 2,3$	$9,4 \pm 2,4$	0,82	$11,2 \pm 2,8$	$10,7 \pm 2,8$	0,63	$248,6 \pm 109,2$	$234,4 \pm 154,6$	0,74
	$10,3 \pm 2,5$	$9,7 \pm 2,7$	0,5	$16,9 \pm 3,7$	$15,6 \pm 4,5$	0,31	$218,0 \pm 100,6$	$181,3 \pm 142,3$	0,36

Tabelle 19: Zeitlicher Verlauf der Entzündungsparameter Leukozyten, C-reaktives Protein und Interleukin 6. Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

5.6. Klinischer Verlauf

5.6.1. Intensivstation

Für eine objektive Erfassung der Erkrankungsschwere der Intensivpatienten wurden alle Patienten nach dem *simplified acute physiology score* (SAPS II) und dem *therapeutic intervention scoring system* (TISS) beurteilt.

	SAPS II		p	TISS		p
	Verum	Plazebo		Verum	Plazebo	
24 Std. nach OP	$18,0 \pm 5,8$ (n=20)	$17,3 \pm 4,3$ (n=19)	0,67	$34,5 \pm 6,0$ (n=20)	$35,8 \pm 3,9$ (n=19)	0,43
32 Std. nach OP	$17,9 \pm 4,9$ (n=20)	$16,8 \pm 4,6$ (n=19)	0,47	$32,3 \pm 7,5$ (n=20)	$34,8 \pm 1,6$ (n=19)	0,16
44 Std. nach OP	$17,4 \pm 5,7$ (n=19)	$16,6 \pm 4,8$ (n=19)	0,64	$30,5 \pm 5,4$ (n=19)	$32,8 \pm 4,2$ (n=19)	0,15
4. Tag Intensiv	$13,0 \pm 0,0$ (n=1)	$19,5 \pm 2,1$ (n=2)	.	$34,0 \pm 0,0$ (n=1)	$43,0 \pm 1,4$ (n=2)	.
5. Tag Intensiv	$0,0 \pm 0,0$ (n=0)	$12,0 \pm 0,0$ (n=1)	.	$0,0 \pm 0,0$ (n=0)	$38,0 \pm 0,0$ (n=1)	.

Tabelle 20: Zeitlicher Verlauf von SAPS II (simplified acute physiology score) und TISS (therapeutic intervention scoring system). Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Die reale Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation war in beiden Gruppen vergleichbar mit $61,4 \pm 34,5$ Stunden in der Verumgruppe und $58,2 \pm 21,5$ Stunden in der Plazebogruppe ($p=0,73$).

Die Verlegungsfähigkeit von Intensivstation auf Normalstation war in beiden Gruppen vergleichbar mit $36,5 \pm 12,5$ Stunden in der Verumgruppe und $43,2 \pm 17,6$ Stunden in der Plazebogruppe ($p=0,17$).

5.6.2. Postoperativer Verlauf auf Normalstation

Die Aufenthaltsdauer von der Intensivaufnahme bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus war in der Verumgruppe mit durchschnittlich 16.7 ± 8.8 Tagen etwas länger als in der Plazebogruppe mit 12.9 ± 2.2 Tagen ($p=0,08$). Dieser Unterschied kommt größtenteils durch den verlängerten Aufenthalt eines Patienten der Verumgruppe (49 Tage, Patient 12) zustande. Bei Ausschluss dieses Patienten aus der Berechnung der Krankenhausverweildauer ergeben sich folgende Werte: Verumgruppe 14.9 ± 4.6 Tage und Plazebogruppe mit 12.9 ± 2.2 Tage ($p=0,1$).

5.7 Adverse Events

5.7.1. Severe Adverse Events

Ein severe adverse event trat bei einem Patienten der Verumgruppe auf. Bei Patient Nr. 5 kam es zu retinalen Mikroinfarkten und einer verminderten Sehschärfe auf beiden Augen. Es handelt sich um einen 54jährigen männlichen Patienten, mit bekannter Hyperlipidämie, Hypertonie, Nikotinabusus bis Februar 2002, einem bilateralen Katarakt, Gicht, Dyspepsie und gastroösophagealem Reflux seit 1970 sowie einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung seit 1987. Bei Krankenhausaufnahme lag eine 4-Gefäßerkrankung mit einer EF von 30 – 60% vor. Die Schwere der koronaren Herzerkrankungen wurde als CCS III und NYHA II klassifiziert. Das Risikoprofil des Patienten wurde präoperativ als ASA 3; Higgins 1 beurteilt.

Der Patient wurde am 23.03.2002 in die Studie aufgenommen und am 25.03.2002 operiert. Am 27.03.2002 bemerkte der Patient eine eingeschränkte Sehschärfe auf beiden Augen. Nachdem der Patient am 02.04.2002 von der Intensivstation entlassen wurde, hat man am 05.04.2002 retinale Mikroinfarkte beider Augen diagnostiziert. Die Beschwerden hielten bis zur Krankenhausentlassung des Patienten am 27.04.2002 an. Die weitere Versorgung erfolgte durch einen ambulanten Ophthalmologen.

Dieser Vorfall wurde als severe adverse event beurteilt. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wird als sehr unwahrscheinlich angesehen.

5.7.2. Adverse Events

Bei 6/20 Patienten der Verumgruppe und 7/19 Patienten der Plazebogruppe wurde ein AE beschrieben.

Ein Zusammenhang zwischen AEs und der Studienmedikation wurde in den meisten Fällen, abgesehen von lokalen Reizerscheinungen während der periphervenösen Infusion präoperativ, als unwahrscheinlich angesehen. Tabelle 21 gibt einen Überblick über die aufgetretenen AEs in den beiden Behandlungsgruppen.

Organsystem	Art der Beschwerden	Verum n (%)	Plazebo n (%)
Patienten mit AEs		6 (30.0)	7 (35.0)
Herzbeschwerden	Vorhofflimmern	1 (5.0)	5 (25.0)
	Perikarderguss	1 (5.0)	-
Kreislaufbeschwerden	Blutdruckabfall	-	4 (20.0)
Allgemeine Beschwerden /	Injektionsreaktionen	1 (5.0)	1 (5.0)
Applikationsreaktionen	Entzündungsreaktionen	1 (5.0)	-
Eingriffskomplikationen	Nachblutungen	1 (5.0)	1 (5.0)
Augenbeschwerden	Retina Infarkt	1 (5.0)	-
	Sehminderung	1 (5.0)	-
Gastrointestinalebeschwerden	Übelkeit	-	1 (5.0)
Infektionen	Hämatominfektion	1 (5.0)	-
	Harnwegsinfektion	1 (5.0)	-
ZNS	Synkope	1 (5.0)	-
Chirurgische Eingriffe	Re-Thorakotomie	-	1 (5.0)

Tabelle 21: Beschwerden beider Behandlungsgruppen, die als Adverse Events eingestuft wurden.

6. Diskussion

Der positive Nutzen und die klinischen Vorteile von ω -3-Fettsäuren sind für eine Reihe von unterschiedlichen Krankheitsbildern mittlerweile belegt. Insbesondere der immunmodulierende Effekt und der daraus folgende hemmende Einfluss auf die Entstehung einer SIRS wurden in den vergangenen Jahren intensiv untersucht. Ziel dieser Studie war es nun, den Einfluss einer ω -3-haltigen Fettlösung auf die systemische Entzündungsreaktion und den daraus resultierenden Volumen- und Katecholaminbedarf im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden plazebokontrollierten Interventionsstudie an 40 Patienten nach kardiochirurgischer Bypassoperation zu untersuchen.

Obwohl kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Plazebogruppe hinsichtlich des Volumen- und Katecholaminbedarfs bestand, konnte doch eine beachtliche Einsparung bei der Katecholamingabe in der Verumgruppe innerhalb der ersten 48 Stunden nach Operation beobachtet werden. Auch die Verträglichkeit und Sicherheit des eingesetzten Omegaven[®] und Intralipid[®] war vergleichbar hinsichtlich der Adverse Events in beiden Gruppen.

Generell ist zu bemerken, dass das untersuchte Patientenkollektiv mit insgesamt 40 Patienten natürlich recht klein ist. Die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse sind immer in diesem Kontext zu sehen.

Ziel des hämodynamischen Therapie-Algorithmus während der Studie war es, ein ausreichendes HZV aufrechtzuerhalten und den Reperfusionsschaden möglichst zu minimieren. So konnte an herzchirurgischen Patienten mit Bypass-OP gezeigt werden, dass eine inadäquate Herzleistung und eingeschränkte Organperfusion zu einer beeinträchtigten Mikrozirkulation und in Folge zu Organdysfunktionen führen [Christakis 1996, Ryan 1997].

Shoemaker zeigte an Patienten, die sich einem Hochrisikoeingriff unterziehen mussten, dass eine perioperative Optimierung des hämodynamischen Zustands zu einer Reduzierung von Mortalität und Morbidität führt [Shoemaker 1988].

Eine Optimierung der Hämodynamik entlang einer Algorithmus-basierenden Entscheidungsfindung (Goal-directed therapy) konnte sowohl bei nichtherzchirurgischen [Tong 2002] als auch bei herzchirurgischen Operationen [McKendry 2004, Polonen 2000] die Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzen und die

Mortalität senken. Weiterhin konnte Göpfert nachweisen, dass der unter 4.5.6.4. dargestellte hämodynamische Therapiealgorithmus zu einer Reduzierung und zeitlich verkürztem Bedarf an Vasopressoren, Katecholaminen, Beatmung und Intensivtherapie bei herzchirurgischen Patienten im Vergleich zur konventionellen Gabe entlang der klinischen Parameter ZVD und MAD führte [Göpfert 2007].

Die Organperfusion ist entscheidend vom Blutfluss und dementsprechend von der Herzfunktion abhängig. Die Herzfunktion wiederum ist abhängig von den physiologischen Determinanten Vorlast, Kontraktilität und Nachlast, die das Schlagvolumen und schließlich den Herzauswurf bestimmen. Entsprechend dem Frank-Starling Mechanismus stellt die kardiale Vorlast eine Hauptdeterminante der Herzleistung dar.

In zahlreichen Untersuchungen an unterschiedlichen Patientengruppen konnte gezeigt werden, dass unter Volumetherapie Veränderungen des globalen enddiastolischen Blutvolumens (GEDV) bzw. des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) eng mit gleichzeitigen Veränderungen des Herzzeitvolumens bzw. des Schlagvolumens korrelierten [Della Pocca 2002, Reuter 2002, Sakka 2000]. Das GEDV und ITBV sind daher zur Überwachung des Verlaufes der intravasalen Füllung und somit der kardialen Vorlast dem ZVD und dem pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAOP), aber auch der echokardiographisch bestimmten linksventrikulären enddiastolischen Fläche (LVEDA) überlegen.

Die „klassischen“ Parameter ZVD und PCWP zeigen dagegen nur eine „Momentaufnahme“ des Kreislaufs. Bei einer Erhöhung des intrathorakalen Drucks, zum Beispiel bei Beatmung, kommt es zu einer Kompression des Niederdrucksystems. Somit steigen ZVD und PCWP, gegen atmosphärischen Druck gemessen, an und reflektieren somit nicht mehr den tatsächlichen Volumenstatus. Zwischen ZVD und Herzindex (CI) oder PCWP und CI wird keine Korrelation gefunden [Lichtwark-Aschoff 1992].

Da der ZVD sich gerade am mechanisch beatmeten Patient als unzuverlässig zur Erfassung der Vorlast erwiesen hat, wurde im Studienverlauf hier der Global Enddiastolische Volumenindex (GEDVI) herangezogen [Wiesenack 2001]. GEDVI stellt einen vom ITBVI abgeleitete Parameter ($\text{GEDVI} \times 1,25 = \text{ITBVI}$) dar, welcher sich als valider Parameter der Vorlastschätzung bewiesen hat und sich zur

Orientierung einer Volumentherapie eignet [Lichtwarck-Aschoff 1992, Sakka 1999, Reuter 2002, Michard 2003].

Hofer et al. zeigten, dass der GEDVI als Parameter für die Vorlast des linken Ventrikels sensitiver ist als die Messung des *continuous enddiastolic volumen index* (CEDVI) mit Pulmonalkatheter unter Volumenersatztherapie [Hofer 2005]. Weiterhin ist das GEDVI ein Parameter, der auch unter wechselnden Katecholamindosierungen und Änderungen der Beatmung den Volumenstatus von Patienten gut wiedergibt, wohingegen gerade hier die Füllungsdrücke als kritisch zu betrachten sind [Sakka 1999].

Basierend auf Erkenntnissen aus der Herzchirurgie und insbesondere von septischen Patienten wurde der obere und untere Wert für eine relative Normovolämie (GEDVI zwischen 640 und 800 ml/m²) für den Algorithmus festgelegt [Reuter 2002, Sakka 1999].

Im ersten Schritt wurde versucht, mittels Volumensubstitution diesen GEDVI Normbereich zu erreichen. Eine Bewertung der kardialen Kontraktilitätsfunktion wurde durch Messung des Herzindex durchgeführt. Für ΔHI und $\Delta GEDVI$ wurde eine strenge Korrelation nachgewiesen [Reuter 2002].

Nur wenn die Vorlast im oberen definierten therapeutischen Bereich lag, wurde zur Verbesserung der Herzfunktion Katecholamine gegeben. Schließlich wurde auch die kardiale Nachlast in Form des MAD bestimmt und bei Bedarf mittels Gabe eines Vasopressors optimiert.

Der Behandlungsalgorithmus ist primär auf die Optimierung der Vorlast ausgerichtet, was zu einer Zunahme des Gesamtvolumens während der Studienperiode führte. Um eine potentielle Volumenüberladung mit resultierendem pulmonalem Ödem abschätzen zu können, wurde der Extravaskuläre Lungenwasserindex mit einem Oberwert von 10 ml/m² bestimmt [Katzenelson 2004, Boussat 2002].

Für die Messergebnisse der Thermodilution gibt es allerdings auch eine Reihe von Störgrößen, die sowohl technischer als auch pathophysiologischer Natur sein können. Als technische Faktoren sind hier zu langsame Injektionsgeschwindigkeit, falsche Katheterposition, Undichtigkeit im Injektionssystem und Injektatverlust zu nennen. Als pathophysiologische Faktoren kommen Rhythmusstörungen, intrakardiale und intrapulmonale Shunts und Klappeninsuffizienzen in Frage. Um

diese Fehlerquellen zu minimieren, wurde auf ein ausreichendes Injektionsvolumen und eine gleichmäßige Injektionsgeschwindigkeit geachtet. Zudem wurden die Parameter aus drei Einzelmessungen gemittelt. Des Weiteren erfolgte eine Analyse der aufgezeichneten Thermodilutionskurven zur Überprüfung der Validität der Messung. Die Qualität der Dilutionskurven wurde direkt im Anschluss an die Messungen visuell kontrolliert. Dabei lag besonderes Augenmerk auf der In-Line gemessene Temperatur des Injektats, auf einen typischen Kurvenverlauf und auf plausible hämodynamische Werte. Des Weiteren wurde bei jedem Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation die Katheterlage radiologisch kontrolliert.

Die Anwendung des hämodynamischen Therapie-Algorithmus führte in beiden Studiengruppen zu einem vergleichbaren und ausgewogenem hämodynamischen Zustand. Dies bestätigt die Beobachtung, dass es trotz eines abfallenden SVRI nach HLM in beiden Gruppen gleichzeitig zu einem Anstieg des GEDVI und des HI im Verlauf nach HLM kam. Ein niedriger SVRI nach HLM als Ausdruck eines SIRS wurde neben einer erhöhten vaskulären Permeabilität in mehreren Studien beschrieben [Cremer 1996, Kristof 1999]. In diesen Studien war der präoperative HI vergleichbar bei annähernd 2.5 l/min/m^2 . Auch hier kam es postoperativ in den ersten Stunden zu einem Abfall des SVRI und einem Anstieg des HI. Durch Erheben der PiCCO-Messwerte konnte in dieser Studie zielgerichtet und problemlos entlang dem Algorithmus eine Optimierung der Vorlast bzw. der myokardialen Pumpfunktion hergestellt werden.

Zur Optimierung des HZV wurde neben der Aufrechterhaltung einer ausreichenden Vorlast auch ein epimyokardialer passagerer Vorhof- und Ventrikel-Pacer zur Steuerung der Herzfrequenz eingesetzt.

Während eine unterschiedliche Vordehnung nur die Kraft der Ventrikelkontraktion beeinflusst, steigert sich durch die inotrope Wirkung des Noradrenalins oder durch eine erhöhte Herzfrequenz infolge Schrittmacheranwendung auch die Kontraktionsgeschwindigkeit des Myokards.

Die Herzfrequenz wurde bei Beendigung der HLM zwischen 90 und 110 Schläge/min gehalten, da nach kardioplegischem Herzstillstand ein relativ fixiertes Schlagvolumen bedingt durch ein Myokardödem vorliegt. Eine Stimulation erfolgte bei 18/20 Patienten der Verumgruppe und 19/19 Patienten der Plazebogruppe.

Da Patienten mit Herzschrittmacher ihre Herzfrequenz vielfach nicht situationsgerecht steigern können, sind sie in besonderem Maße auf den Frank-Starling-Mechanismus angewiesen [Peters 1985]. So wurde versucht, den GEDVI permanent auf Werte $> 640 \text{ ml/m}^2$ zu halten.

Eine Metaanalyse zu Einsatz eines temporären Pacers bei Operationen am offenen Herzen zeigte, dass das Risiko für ein postoperativ auftretendes Vorhofflimmern um etwa das 2,5fache gesenkt werden kann [Daoud 2003]. Diese in einer Vielzahl von Studien gewonnenen Erkenntnisse bestätigen den Einsatz des Pacers bei nahezu allen Studienpatienten im Rahmen dieser Studie.

Hypovolämie ist ein häufig beobachteter Zustand bei (herz-)chirurgischen und Intensiv-Patienten. Dies wird neben dem primären Flüssigkeitsverlust auch durch Vasodilatation und Veränderung der endothelialen Funktion durch ein *Capillary Leak Syndrom* verursacht [Boldt 2004]. Dies führt insbesondere bei Patienten mit SIRS zu großen Flüssigkeitsdefiziten. Die Situation ist meist durch einen panendothelialen Schaden mit nachfolgend erhöhter endothelialer Permeabilität gekennzeichnet, was zu einem Verlust von Proteinen und einem Flüssigkeits-Shift vom intravaskulären ins interstitielle Kompartiment führt [Fleck 1985].

Die Entscheidung zur Volumengabe war in dieser Studie klar anhand der Volumenparameter definiert. Für das primär eingesetzte HES 130/0,4 ist im Vergleich zu Kolloiden mit anderem Molekulargewicht ein signifikant schnellerer und höherer Anstieg des Sauerstoffgehaltes in der Muskulatur und eine verbesserte Rheologie beschrieben [Standl 2003].

Die Gesamtmenge an Kolloiden verhielt sich in der Verumgruppe mit $6975 \pm 1200 \text{ ml}$ nahezu identisch mit der Placebogruppe mit $6900 \pm 1642 \text{ ml}$ und zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Das gleiche trifft auch auf die Kristalloidgabe zu. Die Verumgruppe erhielt $8685 \pm 1818 \text{ ml}$ und die Placebogruppe $8594 \pm 1171 \text{ ml}$.

Im Vergleich der demographischen Daten beider Gruppen fällt auf, dass in der Verumgruppe Körpergewicht, Größe und BMI etwas größer waren als in der Placebogruppe. Dieser Unterschied erklärt sich am ehesten durch den etwas höheren Männeranteil in der Verumgruppe mit 90.0% im Vergleich zur

Plazebogruppe mit 63.2%. Die Ergebnisse des Volumen- und Katecholaminbedarfs wurden daher für eine bessere Vergleichbarkeit per kg Körpergewicht gerechnet.

Trotz der konsequenten Volumenzufuhr zeigte der EVLWI als Marker für eine Volumenüberladung und Lungenödem zu keinem Zeitpunkt einen Wert von über 10 ml/m² und damit einen Unterschied im pulmonalen *Capillary Leak* zwischen den Gruppen.

Das EVLW zur Quantifizierung des pulmonalvaskulären Permeabilitätsschadens ergibt sich aus dem Verhältnis von Lungenwasser zu pulmonalem Blutvolumen (EVLW / PBV). Der Nutzen aus der Kenntnis des EVLW lässt sich insbesondere in einer differenzierten Volumentherapie auf der Intensivstation, vor allem bei beatmeten Patienten, sehen. So zeigten Mitchell et al. in einer großen randomisierten prospektiven Studie bei wiederholter EVLW-Kontrolle und entsprechender Therapie eine deutlich verringerte Beatmungs- und Liegezeit bei 52 von insgesamt 101 Patienten [Mitchell 1992].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Erfassung des EVLW sich als hilfreich erwiesen hat, Patienten mit Lungenschaden zu identifizieren und gegebenenfalls durch Flüssigkeitsrestriktion zu optimieren [Michard 2004], zumal sich mit anderen Verfahren wie der Blutgasanalyse und den daraus abgeleiteten Lungenfunktionsindices oder der Dichtemessung des gesamten Thorax durch ein Röntgenbild nur indirekt Rückschlüsse auf den Flüssigkeitsgehalt der Lunge machen lassen.

Neben den genannten Flüssigkeiten wurden auch Erythrozytenkonzentrate (EK) ab einem Hämotokrit von weniger als 26% gegeben. Die Gabe von EKs erhöht allerdings die Konzentration an Entzündungsmediatoren und stimuliert so indirekt die Entzündungsreaktion [Fransen 1999].

Die Verumgruppe erhielt mit 180 ± 252 ml etwas weniger Erythrozytenkonzentrate als die Plazebogruppe mit 332 ± 464 ml. Eine Behandlung mit Fresh Frozen Plasma (FFP) genauso wie Thrombozytenkonzentraten (TK) wurde bei einem Patienten der Plazebogruppe durchgeführt.

Um die Gabe von EKs zu vermeiden, wurde das aus der Thoraxhöhle mittels Sauger gewonnene Blut durch einen Cell-Saver (Fa. Electromedics Elmd 500) gewaschen und autotransfundiert. Diese Art der Autotransfusion entspricht zwar der für

gewöhnlich klinisch angewandten Praxis, wird aber sehr kontrovers diskutiert. So zeigten Huet et al. in einer Metaanalyse randomisierter Studien, dass die Einsparung von Fremdblut bei herzchirurgischen Patienten durch Einsatz des Cell-Savers nur sehr minimal ist [Huet 1999]. Die Autotransfusion scheint mit einem erhöhtem postoperativem Blutverlust einherzugehen, der nicht beobachtet werden konnte bei Patienten, die nicht autotransfundiert wurden [de Haan 1995].

Für die Flüssigkeitsbilanz (Tabelle 16) gerechnet von Beginn der Narkoseeinleitung bis 48 Std. postoperativ ergab für die Verumgruppe 93.1 ml/kg/KG und für die Plazebogruppe 90.9 ml/kg/KG.

So war die Volumenzufuhr im Studienverlauf in beiden Gruppen vergleichbar, was auf ein etwa gleichgroßes *capillary leakage* schließen lässt. Durch die Sicherstellung einer ausreichend großen Vorlast durch GEDVI-Optimierung konnte eine gute Mikrozirkulation gewährleistet werden, was sich auch in den niedrigen Serumlaktatkonzentrationen in beiden Gruppen zeigte.

Auch konnte bei herzchirurgischen Patienten gezeigt werden, dass eine intraoperative Maximierung des Schlagvolumen durch Volumengabe den gastralen intramukosalen pH-Wert verbessert, es weniger hämodynamischer Interventionen bedarf, die Komplikationsrate reduziert und die Intensiv- und Krankenhausverweildauer verkürzt [Mythen 1995].

Zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden HZV kamen nach Optimierung der Vorlast bis zu einem GEDVI von 800 ml/m² unter Berücksichtigung des EVLWI und des HI auch Vasopressoren bzw. Inotropikagabe zum Einsatz. Durch diese wurde versucht, sowohl die Nachlast als auch eine eingeschränkte myokardiale Pumpfunktion und das Schlagvolumen zu verbessern. Eine zu große Volumenzufuhr würde die Gefahr des pulmonalem Ödems und der akuten Myokardinsuffizienz in sich bergen.

Ursächlich für einen unzureichenden Perfusionsdruck kann neben einer Hypovolämie auch eine schlechte myokardiale Pumpleistung oder ein verminderter SVR sein.

Um hier intervenieren zu können, wurde nach PiCCO-Algorithmus ein Katecholamin mit vasopressorischer Wirkung zur Aufrechterhaltung eines adäquaten SVR eingesetzt. Katecholamin der Wahl war Noradrenalin (Arterenol[®], Aventis Pharma). Bei Noradrenalin steht neben der positiv-inotropen β_1 -Adrenozeptorwirkung vor allem

die Vasokonstriktion durch α -Adrenozeptorstimulation im Vordergrund. So konnte in einer Kohortenstudie mit 97 Patienten mit septischem Schock und *capillary leakage syndrom* ein besseres Überleben (63% vs. 82%) bei einer Behandlung mit Noradrenalin im Vergleich zu anderen Vasopressoren (Dopamin und/oder Adrenalin) gezeigt werden [Martin 2000].

Zur Stabilisierung erhielten alle Patienten der Verumgruppe und 18/19 der Placebogruppe Noradrenalin-Bolusgaben. Sowohl die Anzahl als auch die Gesamtmenge der Bolusgaben war in beiden Gruppen bis 48 Std. nach OP vergleichbar.

Eine kontinuierliche Infusion mit Noradrenalin war bei 6/20 Patienten der Verumgruppe und 9/19 Patienten der Placebogruppe notwendig. Durch die klar definierte Katecholamingabe entlang dem PiCCO-Algorithmus konnten so beide Gruppen in einem vergleichbaren hämodynamischen Zustand gehalten werden, was sich z. B. auch im gleichsinnigen Verlauf des MAD widerspiegelte.

Ein Patient der Verumgruppe erhielt außerdem Adrenalin während der OP für eine Dauer von 65 min mit einer Gesamtdosis von 0.18 mg. Der gleiche Patient erhielt während des Intensivaufenthaltes erneut innerhalb von 60 min 0.25 mg Adrenalin. Der Einsatz von Adrenalin wurde versucht zu vermeiden, da es bereits bei der Anwendung von geringen Mengen (5-15 μ g) nach einem initialen Anstieg zu einem Abfall des systemisch vaskulären Widerstandes kommt [Linton 2002].

Die Gesamtmenge aller per Bolus und Infusion gegebenen Katecholamine wurde für eine bessere Vergleichbarkeit pro kg Körpergewicht gerechnet. Hier ergab sich ein bemerkenswerter Unterschied zwischen den Gruppen, der allerdings nicht signifikant war ($p = 0.1858$). Die Verumgruppe zeigt hier eine Tendenz zu einer geringeren Menge an Katecholaminen.

Ein Zusammenhang zwischen dem Entzündungsmarker IL-6 und der Gabe von Katecholaminen [Cremer 1996] ist genauso beschrieben wie zwischen dem Einsatz von ω -3-Fettsäuren, der peripheren Zirkulation und dem Einsatz von Vasopressoren [Beale 1999].

Für ω -3-Fettsäuren wird eine Hemmung der Entzündungsmediatoren (IL-6, TNF- α , u.a.) beschrieben, die für einen erniedrigten systemischen vaskulären Widerstand und Hypotension verantwortlich gemacht werden [Kristof 1999]. Aber auch eine

Modifikation der vaskulären Reaktivität für Noradrenalin durch EPA oder DHA wurde in Tierstudien [Engler 2003] und am Menschen [Mori 2000] beschrieben.

Andererseits wurde auch eine Abnahme des Plasma-Noradrenalin-Spiegels nach Zufuhr von ω -3-Fettsäuren sowohl am hypertensiven [Singer 1990] als auch am gesunden Menschen [Sawazaki 1999, Hamazaki 2005] gezeigt. Der direkte Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf Noradrenalin ist noch nicht ausreichend geklärt. Man weiss lediglich, dass 5-HT bei diesem Mechanismus beteiligt ist [Hamazaki 2005]. Möglicherweise ist der präventive Effekt von ω -3-Fettsäuren auf Arrhythmien und kardiovaskuläre Erkrankungen auch in einer Senkung des sympathischen Tonus zu sehen.

Aber auch Katecholamine direkt können die Entzündungsreaktion beeinflussen [Morgan 2004]. Adrenalin und Noradrenalin hemmen die Zytokinproduktion von Monozyten. So konnten die IL-6 und TNF- α Spiegel unter Einfluss der Katecholamine reduziert werden [Röntgen 2004]. Trotz dieser protektiven Wirkung überwiegen die nachteiligen Effekte durch die negative Beeinflussung der Mikrozirkulation.

Das Konzept der Steigerung des HZV zur supranormalen O₂-Versorgung mittels Katecholamine entlang dem PiCCO-Algorithmus ist allerdings durch die Pathophysiologie stark limitiert. Zwar lässt sich durch hohe Katecholamindosen das HZV und damit auch das O₂-Angebot erhöhen, der O₂-Verbrauch der kritisch kranken Patienten wird jedoch nicht gesteigert. Es steht eine gestörte Mikrozirkulation mit gestörter O₂-Verwertungstörung auf zellulärer Ebene beim SIRS im Vordergrund. Hier erweist sich Noradrenalin mit seiner vasopressorischen Wirkung als potenziell nachteilig.

Eine Katecholaminpflichtigkeit stellt häufig ein wichtiges Entscheidungskriterium für die Verlegbarkeit von Intensivpatienten auf Normalstation dar. So bleibt es weiterhin wünschenswert, durch größer angelegte Studien zu klären, ob sich durch den Einsatz von ω -3-Fettsäuren Vasodilatation und Abfall des SVR reduzieren lassen, um den Katecholaminbedarf weiter reduzieren zu können.

Für die Studie wurde eine parenterale Verabreichung von ω -3-Fettsäuren gewählt, da hinsichtlich der Stoffwechselkinetik gegenüber von enteral zugeführten ein erheblicher Unterschied besteht. Während die orale Verabreichung erst nach

mehrwöchiger Einnahme zu einem relevanten Einbau von ω -3-Fettsäuren in die Zellmembran führt, kommt es nach parenteraler Applikation schon innerhalb von wenigen Tagen zu einer Translokation in die Zellmembran [Grimminger 1993].

Mayer et al. konnte den Nachweis erbringen, dass die zweimalige parenterale Applikation von 35 g (Omegaven[®] Fresenius Kabi, Deutschland) innerhalb von 48 Stunden die ω -6/ ω -3 Ratio der Fettsäuren innerhalb der plasmafreien Fettsäureanteile signifikant verringert. Auch im Lipidanteil der Monozytenmembran zeigte sich der gleiche Effekt, der mit einer Suppression der proinflammatorischen Zytokine wie TNF- α und Interleukin-1, -6 und -8 assoziiert war [Mayer 2003]. Da der Nachweis mit einer ω -3-Fettsäure erbracht wurde, die identisch mit der in dieser Studie verwendeten Prüfsubstanz ist und der Applikationszeitraum vergleichbar ist, kann von einer relevanten membranmodulatorischen Wirkung auch in dieser Studie ausgegangen werden. Einschränkend muss erwähnt werden, dass Mayer in seiner Studie an gesunden Probanden eine höhere tagesbezogene Dosis (35 g Omegaven[®]/Tag – BMI 22,1 kg/m²) an ω -3-Fettsäuren applizierte, als in dieser Studie (0,2 g/kg/KG/Tag – BMI 26,2 kg/m²) verwendet wurde.

Dass auch mit niedrigeren Dosen relevante Veränderungen der Membranphospholipide erreicht werden kann, zeigte Metcalf an Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen. Die Patienten erhielten enteral für 7, 14 oder 21 Tagen präoperativ 6 g/Tag ω -3-Fettsäuren. In rechtsatrialen Gewebeproben konnte bereits nach 7 Tagen eine Anreicherung von ω -3-Fettsäuren in kardialen Phospholipiden nachgewiesen werden [Metcalf 2007]. Da bei oraler Applikation die Aufnahme von ω -3-Fettsäuren erheblich von der Nahrungszusammensetzung, insbesondere dem ω -6-Fettsäureanteil, abhängt, war dieser Applikationsweg für diese Studie nicht geeignet.

Eine dosisabhängige Wirkung von ω -3-Fettsäuren (Omegaven[®] Fresenius Kabi, Deutschland) konnte in einer prospektiven, open-label, Multicenterstudie an 661 Intensivpatienten nachgewiesen werden. Die günstigsten Effekte auf Mortalität, Infektionsrate, Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie und Intensivaufenthaltsdauer zeigte eine Gabe im Dosisbereich von 0,1-0,2 g/kg/KG/Tag [Heller 2006].

Die Daten dieser Studie müssen differenziert betrachtet werden von zwei kleineren Studien, die die Gabe von 0,5g/kg Fischöl versus Sojabohnenöl bei SIRS-Patienten untersuchten. Auch hier konnte die ω -6/ ω -3 Ratio zugunsten der ω -3-Fettsäuren

verändert werden, was zu einer Reduzierung der proinflammatorischen Zytokinbildung in Monozyten führte [Mayer 2003, Mayer 2003].

Die Hochdosisintervention von 0,5 g/kg Fischöl, die pharmakologisch nachweislich antiinflammatorische Effekte hat, scheint auf Grund fehlender grösserer klinischer Ergebnisse nur kontrollierten Studien vorbehalten zu sein. Der Einsatz in einem Dosisbereich von 0,1-0,2 g/kg führt zu einem ausgeglichenem ω -6/ ω -3-Verhältnis und konnte in einer Reihe von klinischen Studien einen antiinflammatorischen Effekt nachweisen. Die für diese Studie gewählte Dosis entsprach der vom Hersteller empfohlenen Tageshöchstdosis und konnte auch in anderen klinischen Studien [Mayer 2003, Heller 2006] sicher und effektiv bestätigt werden.

Um die Studie als doppelblind durchführen zu können, wurde als Referenzsubstanz eine farblich nicht zu differenzierende Fettemulsion gewählt. Da es kein Öl gibt, das eine vergleichbare Zusammensetzung wie Fischöl hat, aber frei von ω -3-Fettsäuren ist, wurde eine Emulsion gewählt, die auf Sojabohnenöl basiert. Da sich die Zusammensetzung von Sojabohnenöl gegenüber Fischöl unterscheidet, wurde eine niedrig konzentrierte 2,5 %ige Lipid-Emulsion der 10 %igen Emulsion vorgezogen. Die Absicht war, mögliche Nebenwirkungen des Sojabohnenöls zu vermeiden, das durch seine höhere Menge an freien Fettsäuren im Vergleich zum Fischöl einem größeren Maße der β -Oxidation ausgesetzt ist. Mit dieser Verdünnung wurde versucht, eine Zufuhr von Arachidonsäure durch das eingesetzte Intralipid[®] so niedrig wie möglich zu halten.

Während der Studiendauer durften Medikamente, die Fettemulsionen als Trägersubstanz enthielten wie z. B. Propofol, nicht gegeben werden.

Das Gesamtvolumen an Studienmedikation bezogen auf das Körpergewicht war in der Verumgruppe bei 8.0 ± 0.06 ml/kg/KG und in der Plazebogruppe mit 7.99 ± 0.06 ml/kg/KG nahezu identisch und stellt damit auch keine Beeinflussung der Volumenbilanz dar.

Ein wichtiges Ziel der Studie war es, die Sicherheit und Verträglichkeit der eingesetzten Omegaven[®] Studienmedikation nachzuweisen. Dies kann nach Auswertung der Adverse Events (AE) bestätigt werden. Zu AE kam es bei 6/20 Patienten der Verumgruppe und 7/19 Patienten der Plazebogruppe, wobei eine komplette Erholung in der Mehrzahl der Fälle beobachtet werden konnte.

Auch ein Zusammenhang zwischen AEs und der Studienmedikation wurde in den meisten Fällen als unwahrscheinlich angesehen.

Diese Beobachtung deckt sich mit einer Reihe von Studien, die ebenfalls gute Tolerabilität für die Anwendung von ω -3-Fettsäuren nachwiesen [Tepaske 2001, Tsekos 2004, Nakamura 2005, Heller 2006]. Der Einsatz von Omegaven[®] kann auf Grundlage der vorliegenden Studien als sicher angesehen werden.

Im Verlauf der Studie kam es zu einem Severe Adverse Event bei einem Patienten der Verumgruppe. Es traten retinale Mikroinfarkte und eine verminderte Sehschärfe auf beiden Augen auf. Der Vorfall wurde an die Ethikkommission und den Hersteller gemeldet. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wird in diesem Fall als sehr unwahrscheinlich angesehen.

Vorhofflimmern (VHF) war das am häufigsten dokumentierte AE, wozu es bei 5 Patienten der Plazebogruppe und einem der Verumgruppe kam.

VHF ist mit einer Inzidenz von 10-65% die häufigste Rhythmusstörung nach kardiochirurgischem Eingriff. In einer Metaanalyse von Maisel et al. lag die durchschnittliche Inzidenz bei 27%. Bypasspatienten waren hier seltener betroffen als Patienten nach kombinierten Eingriffen oder Klappenchirurgie. VHF trat hier meist am 2. oder 3. postoperativen Tag auf, selten in der frühen postoperativen Phase oder nach dem 4. Tag [Maisel 2001]. Dies deckt sich auch mit Beobachtungen aus dieser Studie.

Übereinstimmend lässt sich feststellen, dass ω -3-Fettsäuren eher kardioprotektiv sind und antiarrhythmisch wirken [Sellmayer 1995, Christensen 1997, GISSI-Study 1999]. Ein dokumentiertes VHF trat in dieser Studie überwiegend in der Plazebogruppe auf; diese Beobachtung deckt sich mit denen von Caló. Dieser konnte an 160 Patienten, die sich einer Bypassoperation unterzogen und mindestens 5 Tage präoperativ 2 g/Tag ω -3-Fettsäure erhielten, eine deutliche Reduzierung der Inzidenz an postoperativen VHF beobachten [Caló 2005].

Der Schweregrad der koronaren Herzkrankheit entsprechend der CCS und NYHA war in beiden Gruppen vergleichbar. Auch die präoperative Risikoabschätzung gemäß ASA war in beiden Gruppen nahezu identisch. Lediglich eine leichte Tendenz zu etwas höheren *Higgins Scores* konnte in der Plazebogruppe beobachtet werden. Einschätzung anhand der Scoring-Systeme zeigt, dass es sich bei den

Studienpatienten nicht um kritisch kranke Patienten handelte, die ein höheres Risiko haben, ein SIRS zu entwickeln. Deng et al. zeigten, dass eine schlechte präoperative linksventrikuläre Pumpfunktion (EF <40%) mit höheren Zytokinkonzentrationen assoziiert ist und die HLM-Dauer (HLM-Dauer > 97 min) und die Aortenklemmzeit zusätzliche Faktoren darstellen [Deng 1996]. Auch andere Autoren stellten postoperativ erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion fest, die sich einer Bypass-OP mit HLM und Hypothermie unterzogen [Higgins 1992, Kilger 2003]. Da das Durchschnittsalter aller Patienten bei 63.4 ± 7.4 Jahren, die durchschnittliche EF bei 61.9 ± 7.4 % und die durchschnittliche HLM-Dauer bei 90.7 ± 17.9 min lag, ist anzunehmen, dass es sich bei der Studiengruppe nicht um Hochrisikopatienten für die Entwicklung eines SIRS handelte.

Patienten, die sich herzchirurgischen Eingriffen unterziehen, zeigen Zeichen einer unterdrückten Immunfunktion und haben ein höheres Risiko für die Entwicklung nosokomialer Infektionen, die mit einer längeren Intensivaufenthaltsdauer einhergehen [Vincent 1995]. Die Verlegbarkeit von Intensivstation auf Normalstation in dieser Studie orientierte sich an dem Algorithmus nach Cheng [Cheng 2001]. Einzelne Kriterien für Verlegbarkeit wie zufriedenstellender Gasaustausch [Gadek 1999], fehlende Ischämiezeichen im EKG [Sellmayer 1995] und fehlende Anzeichen einer bedrohlichen Infektion oder Organdysfunktion [Heller 2006] konnten in einzelnen klinischen Studien durch den Einsatz von ω -3-Fettsäuren positiv beeinflusst werden. Trotzdem konnten in dieser Studie sowohl durch die eingesetzten Scores zur Erfassung der Erkrankungsschwere als auch bei der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation keine relevanten Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe festgestellt werden, ebenso bei der Aufenthaltsdauer von der Intensivaufnahme bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus.

Unsere Beobachtung an herzchirurgischen Patienten steht im Widerspruch zu einer Reihe von Daten an gemischt-chirurgischen Kollektiven.

Beale et al. wies in einer Metaanalyse, die 15 randomisiert-kontrollierte Studien umfasste, an kritisch kranken Patienten einen positiven Einfluss einer ω -3-haltigen Immunonutrition nach und konnte eine Reduktion der Krankenhausverweildauer und der Infektionsrate zeigen [Beale 1999]. Gerade die chirurgischen Patienten profitierten in dieser Analyse. Allerdings wurde in diesen Studien ein enteraler

Zufuhrweg gewählt und einige Patienten erhielten anders als in dieser Studie neben ω -3-Fettsäuren auch Nitrogen, Nukleinsäure und Arginin.

Sowohl Braga et al. als auch Gianotti et al. berichten, dass die präoperative Substitution von ω -3-Fettsäuren und Arginin zu einer verbesserten Immunantwort, geringeren Infektionskomplikationen und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt führte [Braga 2002, Gianotti 2002]. Bei dem Patientenkollektiv handelte es sich jeweils um Tumorpatienten mit großen chirurgischen Eingriffen.

Eine vergleichbare Studie an herzchirurgischen Patienten von Tepaske et al. zeigte ähnliche Ergebnisse wie diese Studie. Trotz Vorteile durch ω -3-Fettsäuren wie einer verbesserten zellulären Immunantwort, niedrigeren Infektionsraten und einer besseren Zirkulation, konnte keine signifikante Differenz in der Krankenhausverweildauer nachgewiesen werden [Tepaske 2001].

Auch Tsekos et al. konnten durch den perioperativen Einsatz von ω -3-Fettsäuren die Beatmungsdauer verkürzen, aber auch hier konnte die Krankenhausverweildauer nicht gesenkt werden [Tsekos 2004].

Das Design dieser kleineren Singlecenter-Studien scheint keinen Rückschluss zu erlauben, ob die Patienten durch die ω -3-Fettsäuren von einer kürzeren Intensiv- oder Krankenhausverweildauer profitieren.

Bei Patient Nr. 11 der Plazebogruppe wurde intraoperativ eine relevante Mitralklappeninsuffizienz festgestellt, die bei Studieneinschluss noch nicht bekannt war. Der darauf folgende Klappenersatz stellte eine schwerwiegende Protokollverletzung dar und führte zum Ausschluss des Patienten. Wesentliches Argument für den Ausschluss war das eher restriktive Volumenmanagement bei Patienten mit Mitralklappenersatz und eine höhere Gefahr der kardialen Dilatation. Das Volumenmanagement in dieser Studie entlang dem PiCCO-Algorithmus sieht eine Volumengabe bis zu einem GEDVI $> 640 \text{ ml/m}^2$ und einem Herzindex $> 2,51 \text{ m}^2$ vor, was so nicht auf einen Mitralklappenersatz übertragbar ist.

Auch die Validität der HZV-Messung mit dem PiCCO-System wird durch Klappenvitien ebenso wie auch durch intrakardiale Shunts beeinflusst und kann teils zu hohe, aber auch zu niedrige Herzzeitvolumina liefern.

Auch auf den pulmonalen Gasaustausch konnte in dieser Studie kein signifikanter Vorteil für die mit ω -3-Fettsäuren behandelte Studiengruppe gezeigt werden. So war der Horowitz-Index als Scoringparameter für die Lungenfunktion in beiden Studiengruppen gleichwertig.

Dass der elementare Vorgang während der pulmonalen Ödembildung durch den Austausch von freien Fettsäuren beeinflussbar ist und Einfluss auf die Interaktion von adhärennten Granulozyten und der Interaktion mit dem mikrovaskulärem Endothel hat, ist beschrieben [Suchner 2001]. Auch der positive Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf den Gasaustausch bei Patienten mit ARDS ist erwiesen [Lekka 2004].

Durch den Studienalgorithmus wurde von Anfang an für beide Gruppen eine protektive Beatmung mit 8-10 ml/kg Ideal Body Weight und einem PEEP von 6 cm/H₂O gewählt.

Weder der Volumeneinsatz innerhalb der Verumgruppe noch in der Plazebogruppe in den ersten 48 Stunden postoperativ wirkten sich negativ auf den Gasaustausch aus.

Das EVLW zeigte zu keinem Zeitpunkt in einer der Gruppen eine Erhöhung des Lungenwassers über einen Wert von 10 ml/kg an.

Die Gesamtbeatmungsdauer war in der Verumgruppe im Mittel 11.9 ± 3.7 Stunden und in der Plazebogruppe 13.4 ± 5.0 Stunden. Tendenziell war somit die Beatmungsdauer in der Verumgruppe etwas kürzer, verglichen mit der Plazebogruppe war der Unterschied aber nicht signifikant ($p=0,314$).

Bemerkenswert ist es, dass intravenös verabreichtes Fischöl im Modell der perfundierten Kaninchenlunge bereits nach 3 Stunden in den Zellmembranen der Lunge nachzuweisen war. Dies führte im gleichen Modell zu deutlich reduzierten pulmonalarteriellen Drücken nach inflammatorischer Stimulation, was zu einer um 50% reduzierten Gewichtszunahme führte und einem ebenfalls um 50% reduzierten Filtrationskoeffizienten [Breil 1996]. Diese Relevanz einer verringerten Ödembildung wiesen Gadek et al. auch klinisch nach. Bei 146 Patienten mit ARDS, die mit ω -3-Fettsäuren enteral behandelt wurden, zeigte sich ein verbesserter Gasaustausch, der sich als signifikant kürzere Beatmungsdauer und signifikant kürzere Verweildauer auf der Intensivstation äußerte [Gadek 1999]. Die Ergebnisse unserer Studie zum Gasaustausch decken sich mit denen von Sabater, der ebenfalls an einem kleinen

Kollektiv (n=16) mit ARDS nach parenteraler Applikation von 0,12 g/kg/KG/Std. ω -3-Fettsäure über einen Zeitraum von 12 Stunden keine relevante Veränderung im Gasaustausch und bei den hämodynamischen Parametern identifizieren konnte [Sabater 2008]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein protektiver Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf die Lungenfunktion besteht und dieser in Zukunft in größer angelegten Studien noch genauer untersucht werden muss.

Die Beeinflussung der Entzündungsreaktion stand im Mittelpunkt der Studie. SIRS wurde dabei nach den Standardkriterien definiert, die bekannterweise mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität einhergehen [Reinhart 2001]. Das Anwenden dieser Standardkriterien für SIRS nach HLM muss allerdings kritisch betrachtet werden. Der Grossteil aller Patienten erfüllte die Kriterien, allerdings sind alle diese Parameter außer der Leukozytenzahl iatrogen durch Beatmung, HLM und Hämodynamik-Management beeinflusst. Gerade in der Frühphase nach HLM scheinen diese Kriterien sehr sensitiv zu sein.

Zur Beschreibung der Anteile des roten Blutbildes wurde der Verlauf der Hämatokrit- und der Hämoglobinkonzentration bis 48 Std. nach OP bestimmt. Beide Werte waren initial in beiden Gruppen vergleichbar und fielen im Studienverlauf im gleichen Maße kontinuierlich bis zum Erreichen eines Minimums von 25.3 ± 1.9 bzw 25.7 ± 2.5 % 48 Std. nach OP.

Zum kontinuierlichen Abfall dieser Parameter kam es durch den perioperativen Blutverlust, Hämodilution und Volumenzufuhr.

Ein kritischer Hämatokrit mit Zeichen der Gewebhypoxie und als Folge dessen ein Anstieg der Serumlaktatkonzentration konnte zu keinem Zeitpunkt beobachtet werden. Auch die normovolämisch bedingte Beeinträchtigung der Blutgerinnung in Folge einer Verdünnung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren führte nicht zu einem gesteigerten Blutverlust. Erst ab einer Hämoglobinkonzentration von unterhalb 6 g/dl wird die Infusion von plasmatischen Gerinnungsfaktoren empfohlen [McLoughlin 1996]. Lediglich bei einem Patienten der Plazebogruppe mussten FFPs infundiert werden. Als Grenzwert für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) wurde ein Hämatokrit von 26% festgelegt. EKs erhielten 8/20 Patienten der Verumgruppe und 10/19 der Plazebogruppe.

Lange Zeit galt eine Hämoglobinkonzentration von 10 g/dl bei kardiovaskulären Risikopatienten als unterste akzeptable Grenze. Neuere Daten zeigen jedoch, dass eine Hb-Konzentration von 7 g/dl als Transfusionsgrenze auch bei diesem Kollektiv auf der Intensivstation genauso sicher ist wie eine Hb-Konzentration von 10 g/dl [Hebert 2001]. Nach koronarer Bypassoperation erlitten postoperativ sogar signifikant mehr Patienten mit einem Hämatokrit von $\geq 34\%$ einen Myokardinfarkt als Patienten mit einem Hämatokrit von 25-33% bzw. $< 24\%$ [Spiess 1998]. Das Anheben des Hämatokrits scheint lediglich bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einem Lebensalter > 65 Jahre die Letalität zu reduzieren [Wu 2001].

Im Verlauf dieser Studie gab es bei der koagulometrischen Methode nach Quick als Faktor des extrinsischen Gerinnungssystems und der gemeinsamen Endstrecke im Vergleich zum Einschluss einen deutlichen Abfall in beiden Gruppen mit einem Minimum der Verumgruppe 24 Std. nach OP und 6 Std. nach OP bei der Placebogruppe.

Auch die PTT als Faktor des endogenen Kaskadenteils und der gemeinsamen Endstrecke zeigte nach initial vergleichbaren Werten einen leichten Anstieg mit einem Maximum 24 Std. nach OP in der Verumgruppe und 6 Std. nach OP in der Placebogruppe.

Die Werte der plasmatischen Gerinnung veränderten sich im Studienkollektiv wie erwartet nach einer Bypassoperation unter Einsatz der HLM und sprechen für eine moderate Aktivierung des Gerinnungssystem. Es fällt lediglich auf, dass das Maximum der Gerinnungsaktivierung in der Verumgruppe etwas später als in der Placebogruppe auftrat, wobei die Absolutwerte sich nicht relevant voneinander unterschieden. Heller untersuchte den Einfluss von parenteral verabreichter ω -3-Fettsäure (Omegaven® Fresenius Kabi, Deutschland) an Patienten, die sich großen abdominalchirurgischen Eingriffen unterzogen. Er konnte nachweisen, dass der Einsatz von ω -3-Fettsäure in einer Dosis von 0,2g/kg/KG/Tag sich als sicher erwies in Bezug auf die Parameter der plasmatischen Gerinnung und die Thrombozytenfunktion [Heller 2002], was sich auch in dieser Studie bestätigte.

Beide Veränderungen führten zu keinem Zeitpunkt zu einer gefährlichen Blutungsneigung. Die Notwendigkeit zur Erythrozytengabe war in der Placebogruppe mit 332 ± 464 ml etwas höher als in der Verumgruppe mit 180 ± 252 ml, was statistisch aber nicht signifikant war.

Die Thrombozyten als primäre Funktionszellen der Hämostase zeigten in dieser Studie in beiden Gruppen einen vergleichbaren Abfall mit einem Minimum 6 Std. nach OP, der in keinem Fall klinisch relevant war. So war die Thrombozytensubstitution nur bei einem Patienten der Plazebogruppe notwendig.

Aktivierung und Untergang von Thrombozyten führen zur Freisetzung von Mediatoren, die die Gewebeintegrität weiterhin beeinträchtigen. Einige der Schlüsselproteine der Gerinnung wie Thrombin und Faktor Xa haben davon proinflammatorische Eigenschaften [Esmon 1999, Cicala 1998].

Weitere immunmodulierende Effekte werden durch den Einsatz von Heparin und Protamin induziert [Cavarocchi 1986; Tyrell 1999]. Heparin scheint dabei wichtige antiinflammatorische Effekte zu besitzen [Tyrell 1999]. Die Neutralisierung von Heparin mittels Protamin hat vielfache kardiovaskuläre Effekte, wie einen Anstieg des pulmonalarteriellen Druck und Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, des Herzauswurfs und des systemischen vaskulären Widerstandes [Carr 1999].

Auch der Einsatz von Aprotinin zur Reduzierung des Blutverlustes hat hemmende Wirkung auf die Entzündungsantwort [Mojcik 2001].

Da alle Medikamente zur intraoperativen Steuerung der Gerinnung in beiden Gruppen in gleichem Maße eingesetzt wurden, kann hier nicht von einer einseitigen Beeinflussung ausgegangen werden.

Auch einigen synthetischen Kolloiden wie die Hydroxyethylstärke (HES), die bei der Volumenersatztherapie zur Anwendung kommen, werden negative Effekte auf die Gerinnung mit einer Erhöhung der Blutungsneigung nachgesagt [Warren 1997, Egli 1997]. Hierfür ist in erster Linie das mittlere Molekulargewicht und der Substitutionsgrad der verschiedenen HES-Lösungen verantwortlich [Treib 1997, Strauss 1988].

Als Volumenersatz in dieser Studie kam HES 130/0.4 zum Einsatz. Haisch et al. konnten für HES 130/0.4 zeigen, dass die Volumentherapie mit ca. 3000 ml innerhalb von 24 Stunden am kardiochirurgischen Patienten sicher im Bezug auf die Gerinnung ist und zu keiner erhöhten Blutungsneigung führt [Haisch 2001]. Die in dieser Studie zur Anwendung gekommene Menge an HES 130/0.4 entspricht in etwa der von Haisch et al beschriebenen.

Die Hämostase war bereits in den frühen 70er Jahren Mittelpunkt der physiologischen Untersuchungen der ω -3-Fettsäuren [Bang 1972], obwohl sich die damaligen Erkenntnisse auf die Ebene der Thrombozyten beschränkte.

Neuere Interventionsstudien mit ω -3-Fettsäuren am Menschen zeigten entweder keine Änderung [Nelson 1997, Finnegan 2003] oder nur eine geringe Zunahme [Lox 1990, Shahar 1993] bei der Aktivität der Gerinnungsfaktoren.

Im Rahmen einer SIRS konnten erhöhte Spiegel an zirkulierenden Zytokinen im Plasma nachgewiesen werden [Wan 1996, Hill 1997]. Der Anstieg dieser Zytokine korreliert unter anderem mit der Dauer der HLM und der Aortenklemmzeit [Hennein 1994, Kawamura 1993, Wan 1996].

Eine Analyse dieser Studie zeigt einen geringfügig stärkeren Anstieg von IL-6 in der Placebogruppe als in der Verumgruppe, allerdings nicht mit einem signifikanten Unterschied ($p = 0,8681$). Insbesondere 6 Std. nach OP kam es zu einem Peak in beiden Gruppen, der in der Placebogruppe etwas ausgeprägter war. Die Kinetik dieses ersten Peaks 4 bis 6 Stunden postoperativ und auch eines zweiten Peaks 12 bis 18 Stunden nach HLM, der in dieser Studie nicht beobachtet werden konnte, wurde in der Literatur mehrfach beschrieben [Butler 1992, Hennein 1994].

Ein Anstieg von IL-6 ist allerdings nicht spezifisch für den Einsatz einer HLM, da dies auch bei einer Reihe anderer Operationen zu beobachten ist [Ohzato 1992]. Auch eine Korrelation von IL-6 Spiegel mit dem Herzindex und dem systemischen Gefäßwiderstand ist von Teoh et al. beschrieben [Teoh 1995]. Dieser Zusammenhang ließ sich in dieser Studie nicht herstellen, was an der konsequenten Anwendung des PiCCO-Algorithmus mit Volumen- und Katecholamingabe und an einem Patientenkollektiv mit relativ guter linksventrikulärer Pumpfunktion gelegen haben kann.

Eine Reduzierung der Produktion von IL-6 und anderen inflammatorischen Zytokinen unter ω -3-Fettsäuren ist sowohl am gesunden Probanden [Endres 1989] als auch an schwer kranken Patienten [Matthies 2000] nachgewiesen. Die dadurch erzielten Vorteile für die ω -3-Gruppe wie eine signifikante Verringerung der Krankenhaus-Verweildauer [Matthies 2000] konnten in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Eine ausführliche Darstellung der Zusammenhänge von ω -3-Fettsäuren und den Entzündungsmarkern wird in der Dissertation von Frau Cornelia Geier beschrieben, die ebenfalls im Rahmen dieser Studie stattfand.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die meisten Patienten dieser Arbeit präoperativ eine normale kardiale Pumpfunktion und keine wesentlichen Begleiterkrankungen hatten und damit kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIRS bestand.

Eine Reihe von Autoren [Deng 1996, Tuman 1995, Kilger 2003] haben eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (EF <40%) und ein verlängertes chirurgisches Prozedere (HLM-Dauer > 97 min) als die wesentlichen Risikofaktoren für das Auftreten eines SIRS beschrieben. Sicherlich wäre der Katecholaminbedarf bei der Wahl einer Patientengruppe mit höherer Einschränkung der Ejektionsfraktion von unter 40 % wesentlich höher.

Neben den relativ gesunden Patienten ist die geringe Fallzahl dieser Singlecenter Studie ein limitierender Faktor für ihre Aussagekraft. Anstelle der ungünstigen Datenerhebung durch ein Singlecenter wäre eine größere Fallzahl mit einem Multicenter-Design und Patienten, die ein höheres Risiko für die Entstehung einer SIRS haben, zu fordern.

Grundsätzlich konnte auch in dieser Studie die gute Verträglichkeit und der positive Einfluss einer Ω -3-Fettsäure auf die systemische Entzündungsreaktion bei herzchirurgischen Bypass-Patienten erbracht werden.

7. Zusammenfassung

Herzchirurgische Eingriffe prädisponieren zu einer postoperativen systemischen Entzündungsreaktion (SIRS). Das ausgedehnte chirurgische Trauma, die Ischämie mit nachfolgender Reperfusion während extrakorporaler Zirkulation und der Fremdoberflächenkontakt durch Einsatz der HLM tragen dazu bei.

Trotz Fortschritten auf den Gebieten der Pharmakologie, der Perfusions-Technologie, des kardiovaskulären Monitorings und der anästhesiologischen und chirurgischen Techniken kommt es bei einem kleinen Teil der Patienten zu einer schweren SIRS, dessen Ausmaß mit der Anzahl postoperativer Komplikationen korreliert und in abgeschwächter Form bei jedem Patienten auftritt.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss des ω -3-haltigen Omegaven[®] auf die systemische Entzündungsreaktion im Vergleich zu Sojabohnenöl zu untersuchen. Da für den Einsatz von ω -3-Fettsäuren ein hemmender Effekt bei der Entstehung einer SIRS und der beteiligten Mediatoren in einer Reihe von Studien belegt wurde, war eine Studie zum Einfluss auf den Katecholamin- und Volumenbedarf von Bedeutung. Dafür wurde eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Interventionsstudie an 40 kardiochirurgischen Patienten durchgeführt, die sich einer Bypass-Operation unterzogen. Die Probanden der Verumgruppe erhielten perioperativ vier Infusionen mit Omegaven[®], um einen schnellen Einbau in die Zellmembran zu gewährleisten.

Die Gesamtmenge der applizierten Katecholamine in den ersten 48 Stunden nach Operation war in der Verumgruppe merklich geringer als in der Plazebogruppe, allerdings war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Die Flüssigkeitsbilanz und die Volumensubstitution waren in beiden Gruppen nahezu identisch. Auch die anderen Wirksamkeitsparameter wie kardiale Arrhythmien, Volumengabe, maschinelle Beatmung, hämodynamische Parameter, Intensiv- und Krankenhausverweildauer und die Erfassung der Erkrankungsschwere durch SAPS II und TISS Score zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die meisten Patienten dieser Arbeit präoperativ eine normale kardiale Pumpfunktion und keine wesentlichen Begleiterkrankungen hatten und damit kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIRS bestand.

Eine Reihe von Autoren [Deng 1996, Tuman 1995, Kilger 2003] haben eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (EF <40%) und ein verlängertes chirurgisches Prozedere (HLM-Dauer > 97 min) als die wesentlich Risikofaktoren für das Auftreten eines SIRS beschrieben. Sicherlich wäre der Katecholaminbedarf bei der Wahl einer Patientengruppe mit höherer Einschränkung der EF von unter 40 % wesentlich höher.

Neben den relativ gesunden Patienten ist die geringe Fallzahl dieser Singlecenter Studie bestimmt limitierender Faktor für ihre Aussagekraft. Anstelle der ungünstigen Datenerhebung durch ein Singlecenter wäre eine größere Fallzahl mit einem Multicenter-Design und Patienten, die ein höheres Risiko für die Entstehung einer SIRS haben, zu fordern.

Die Anwendersicherheit und Verträglichkeit von ω -3-Fettsäuren an kardiochirurgischen Patienten konnte auch in dieser Studie bestätigt werden. So waren die AEs in Bezug auf die Gesamtzahl aller Patienten und dem geringen Anteil dieser mit AEs in beiden Gruppen vergleichbar. Jedoch waren das Auftreten und die Art unterschiedlich. Bei den meisten Patienten der Placebogruppe traten die AEs während der Behandlungsphase mit Studienmedikation in Form von Vorhofflimmern auf. Innerhalb der Verumgruppe traten hingegen die AEs meist nach der Behandlungsphase mit Studienmedikation auf und konnten oft in Verbindung mit chirurgischer Intervention und Wundheilungsstörungen gebracht werden. Eine Reihe dieser AEs wie Hämorrhagie, Hämatominfektion und Perikarderguß können mit einer veränderten Blutgerinnung in Zusammenhang gebracht werden, wie sie gewöhnlicherweise nach HLM auftritt. Trotz dem sonst als günstig beschriebenen Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf kardiovaskuläre Erkrankungen und die Blutgerinnung traten diese AEs vermehrt in der Verumgruppe auf.

Dem unterschiedlichen Zeitpunkt für das Auftreten von AEs, insbesondere dem Einfluss auf eine Entstehung von Vorhofflimmern, sollte in Zukunft mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Ein protektiver Einfluss für das Entstehen von Vorhofflimmern ist in letzter Zeit bereits in mehreren Studien bestätigt worden [Schrepf 2004, Covington 2004].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch diese Arbeit die gute Verträglichkeit und den positiven Einfluss von Omegaven[®] auf die systemische Entzündungsreaktion bei herzchirurgischen Bypass-Patienten bestätigt.

8. Literaturverzeichnis

1. Aharinejad S, Schraufnagel DE, Miksovsky A, et al.: Endothelin-1 focally constricts pulmonary veins in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995, 110: 148-156
2. Allard JR, Kurian R, Aghdassi E, et al.: Lipid peroxidation during n-3 fatty acid and vitamin E supplementation in humans. *Lipids* 1997; 32: 535-541
3. Andersen LW, Thiis J, Kharazmi A, Rygg I.: The role of N-acetylcystein administration on the oxidative response of neutrophils during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1995, 10: 21-26
4. Ando K, Nagata K, Beppu M, et al.: Effect of n-3 fatty acid supplementation on lipid peroxidation and protein aggregation in rat erythrocyte membranes. *Lipids* 1998; 33: 505-512
5. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D.: A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Crit Care Med* 1998; 26 (7): 1164-1172
6. Bagga D, Wang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy T.: Differential effects of prostaglandin derived from ω -6 and ω -3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *PNAS* 2003; 100 (4): 1751-1756
7. Bang HO, Dyerberg J: Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med Scand.* 1972 Jul-Aug;192(1-2): 85-94
8. Barta E, Pechan I, Cornak V, Luknarova O, Rendekova V, Verchovodko P.: Protective effect of alpha-tocopherol and L-ascorbic acid against the ischemic-reperfusion injury in patients during open-heart surgery. *Bratisl Lek Listy* 1991; 92: 174-183
9. Bässler KH.: Die künstliche Ernährung: Dosierungsrichtlinien und Nährstoffrelation. *Beitr Infusionsther* 1989; 25: 11-18
10. Baumann KH, Hessel F, et al.: Dietary omega-3, omega-6 and omega-9 unsaturated fatty acids and growth factor and cytokine gene expression in unstimulated and stimulated monocytes. A randomized volunteer study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (1): 59-66
11. Bazzarre TL., Clark J: Summary of the scientific conference on dietary fatty acids and cardiovascular health: conference summary from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 1034-1039
12. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ.: Immunonutrition in the critically ill: a systemic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27: 2799-2805
13. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi A, Miglioli M.: Effect of an enteric coated fish oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1557-1560
14. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran TS.: Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1984; 160: 618-623

15. Blauhut B., Gross C., Necek S., Doran JE., Späth P., Lundsgaard-Hansen P.: Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement and renal function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 958-967
16. Boldt J, Brosch C, Suttner S, Piper SN, Lehmann A, Werling C.: Prophylactic use of the phosphodiesterase III inhibitor enoximone in elderly cardiac surgery patients: effects on hemodynamics, inflammation and markers of organ function. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1462-1469
17. Boldt J, et al.: Influence of different volume replacement strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery. *Intensive Care Med* 2004; 30 (3): 416-422
18. Bonanome A, Biasia F, De Luca M, et al: n-3 Fatty acids do not enhance LDL susceptibility to oxidation in hypertriglycerolemia hemodialyzed subjects. *Am J Clin Nutr* 63:261-266, 1996
19. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655
20. Bourbon A, Vionnet M, Vaissier E, Copeland J, McDonagh P, Debre P, Gandjbakhch I.: The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass induced systemic inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26 (5): 932-938
21. Boussat S, Jacques T, Levy, Laurent E, Gache A, Capellier G, Neidhardt A.: Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2002; 28 (6): 712-718
22. Boyle EM, Pohlmann TH, Johnson MC, Verrier ED.: Endothel cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 277-284
23. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Di Carlo V.: Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002; 132: 805-814
24. Breil I, Koch T, Heller A, Schlotzer E, Grünert A, van Ackern K, Neuhof H.: Alteration of n-3 fatty acid composition in lung tissue after short-term infusion of fish oil emulsion attenuates inflammatory vascular reaction. *Crit Care Med* 1996; 24 (11): 1893-1902
25. Bruell DJ, Sanders J, Rumley A, Lowe GD, Humphries SE, Montgomery HE.: Impact of angiotensin converting enzyme inhibition on post-coronary artery bypass interleukin 6 release. *Heart* 2002; 87: 252-255
26. Bruins P, te Velthuis H, Eerenberg-Belmer AJ, Yazdanbakhsh AP, de Beaumont EM, Eijssman L, Trouwborst A, Hack CE.: Heparin-protamine complexes and C-reactive protein induce activation of the classical complement pathway: Studies in patients undergoing cardiac surgery and in vitro. *Thromb Haemost* 2000;84: 237-243
27. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardvelt FW, de Beaumont EM, Wildevuur CR, Eijssman L, 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

28. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G.: N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304
29. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al.: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-761
30. Butler J, Chong GL, Baigrie RJ, Pillai R, Westaby S, Rocker GM: Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 1992 May; 53(5): 833-838
31. Butler J., Rocker G.M., Westaby S.: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 552-559
32. Calder PC, Grimble RF: Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Aug; 56 Suppl 3: S14-19
33. Calder PC. N-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 suppl: 1505-1519
34. Calder PC: Polyunsaturated fatty acids and cytokine profiles: a clue to the changing prevalence of atopy? *Clin Exp Allergy.* 2003 Apr; 33(4): 412-415
35. Callard R., Gearing A., eds.: *The cytokine facts book.* San Diego: Academic Press, 1994
36. Caló L, et al: N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2005;45 1723-1728
37. Camandola S, Leonarduzzi G, Musso T, Varesio L, Carini R, Scavazza A, Chiarpotto E, Baeuerle PA, Poli G: Nuclear factor κ B is activated by arachidonic acid but not by eicosapentaenoic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 229: 643-647.
38. Campbell J.D., Dixon B., Kladis A., Kemme M., Santamaria J.: Activation of the kallikrein-kinin system by cardiopulmonary bypass in humans. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001; 281: 1059-1070
39. Carr JA, Silverman N.: The heparin-protamin interaction. A review. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40 (5): 659-666
40. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ.: The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 116-122
41. Caughey GE, Pouliot M, Cleland LG, James MJ.: Regulation of tumor necrosis factor- α und IL- 1β synthesis by thromboxane A_2 in nonadherent human monocytes. *J Immunol* 1997; 158: 351
42. Cavarocchi NC, England MD, O'Brien JF, Solis E, Russo P, Schaff HV, Orszulak TA, Pluth JR, Kaye MP.: Superoxide generation during cardiopulmonary bypass: Is there a role for vitamin E? *J Surg Res* 1986; 40: 519-527
43. Chen da W, Wei Fei Z, Zhang YC, Ou JM, Xu J.: Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery. *Asian J Surg* 2005; 28 (2) : 121-124
44. Cheng DC, Newman MF, Duke P, Wong DT, Finegan B, Howie M, Fitch J, Bowdle TA, Hogue C, Hillel Z, Pierce E, Bukunya D: The efficacy and resource utilization of

- remifentanyl and fentanyl in fast-track coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized, double-blinded controlled, multi-center trial. *Anesth Analg*. 2001 May; 92(5): 1094-1102
45. Chenoweth DE, Cooper SW, Ilugli TE, et al.: Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497-503
 46. Christakis GT, Femes SE, Naylor CD, Chen E, Rao V, Goldman BS.: Impact of preoperative risk and perioperative morbidity on ICU stay following coronary bypass surgery. *Cardiovasc Surg* 1996; 4 (1): 29-25
 47. Christensen JH, Korup E, Aaroe J, Toft E, Moller J, Rasmussen K, Dyerberg J, Schmidt EB.: Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 79 (12): 1670-1673
 48. Cicala C, Cirino G.: Linkage between inflammation and coagulation: An update on the molecular basis of the crosstalk. *Life Sci* 1998; 62: 1817-1824
 49. Closa D, Folch-Puy E: Oxygen Free Radicals and the Systemic Inflammatory Response. *IUBMB Life* 2004; 56 (4): 185-191
 50. Covington MB.: Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician* 2004; 70 (1): 133-140
 51. Cracowski JL, Marpeau C, Carpentier PH, Imbert B, Hunt M, Stanke-Labesque F, Bessard G.: Enhanced in vivo lipid peroxidation in scleroderma spectrum disorders. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1143–1148
 52. Cremer M., Martin M., Redl H., Bahrami S., Abraham K.L., Graeter T., Haverich A., Schlag G., Borst H.-G.: Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1714-1720
 53. Daoud EG, Snow R, Hummel JD, Kalbfleisch S, Weiss R, Augostini R.: Temporary atrial epicardial pacing as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14 (2): 127-132
 54. Davies MG, Hagen PO.: Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997; 84: 920-934
 55. De Backer WA, Amsel B, Jorens PG, Bossaert L, Hiemstra PS, van Noort P, van Overveld FJ. N-acetylcysteine pre-treatment of cardiac surgery patients influences plasma neutrophil elastase and neutrophil influx in bronchoalveolar lavage fluid. *Intens Care Med* 1996; 22: 900-908
 56. De Haan J, Boonstra PW, Monnick SH, Ebels T, van Oeveren W.: Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 901-907
 57. Della Pocca G, Costa MG, Coccia C, Pompei L, Di Marco P, Pietropaoli P. : Preload index: pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation. *Anesth Analg* 2002; 95: 835-843
 58. Deng MC, Dasch B, Möllhoff TH, et al.: Impact of ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 184-199
 59. *Deutsches Ärzteblatt: Längere Wartelisten*. Jg. 102; Heft 43

60. Dietrich W, Buseley R, Boulesteix AL: Dosage of aprotinin has no detrimental effect on renal function – analysis of 5866 CABG patients. *Anesthesiology* 2006; 105: A359
61. Dingchao H, Zhiduan Q, Liye H, Xiaodong F.: The protective effects of high-dose ascorbic acid on myocardium against reperfusion injury during and after cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 42: 2768
62. Dorge H, Schulz R, Belosjorow S, Post H, van De SA, Konietzka I, Frede S, Hartung T, Vinten-Johansen J, Youker KA, Entman ML, Erbel R, Heusch G: Coronary microembolization: the role of TNF-alpha in contractile dysfunction. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34 (1): 51-62
63. Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P, et al. : Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 1996; 94: 1578-1584
64. Dworski R., Murray JJ, Roberts LJ 2nd, Oates JA, Morrow JD, Fisher L, Sheller JR.: Allergen-induced synthesis of F2-isoprostanes in atopic asthmatics. Evidence for oxidant stress. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1947–1951
65. Dyerberg J, Bang HO, Hhjerne N.: Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 958-966
66. Egli GA, Zollinger A, Seifert B, et al.: Effects of progressive haemodilution with hydroxyethylstarch, gelatin and albumin on blood coagulation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 684-689
67. Endres S, Ghorbani R, et al.: The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; Feb 2; 320 (5):265-271
68. Engler MM, Engler MB, Pierson DM, Molteni LB, Molteni A.: effects of docosahexaenoic acid on vascular pathology and reactivity in hypertension. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228: 299-307
69. Ertl et al.: Modulation of macrophage membrane phospholipids by n-3 polyunsaturated fatty acids increases interleukin 1 release and prevents suppression of cellular immunity following hemorrhagic shock. *Arch Surg* 1993; 128: 15-21
70. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S.: Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 1999; 84: 254-259
71. Faist et al.: Immunmechanistik der posttraumatischen Hyperinflammation und Sepsis. *Immun Infekt* 1994; 22 (6): 203-213
72. Fan YY, Chapkin RS: Importance of dietary gamma-linolenic acid in human health and nutrition. *J Nutr.* 1998 Sep; 128(9): 1411-1414
73. Finnegan YE, Howarth D, Minihane AM, Kew S, Miller GJ, Calder PC, Williams CM: Plant and marine derived (n-3) polyunsaturated fatty acids do not affect blood coagulation and fibrinolytic factors in moderately hyperlipidemic humans. *J Nutr.* 2003 Jul; 133(7): 2210-3
74. Fischer S: Dietary polyunsaturated fatty acids and eicosanoid formation in humans. *Adv Lipid Res.* 1989; 23: 169-198
75. Fitch JC, Rollins S, Matis L, Alford B, Aranki S, Collard CD, Dewar M, Elefteriades 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 Dec 21-28; 100(25): 2499-2506
76. Fleck A, Raines G, Hawker F, et al.: Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1: 781-784
 77. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W.: Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999; 116: 1233-1239
 78. Fülgraff G., Palm D. (1997) *Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie*, 10. Auflage, Gustav Fischer Verlag, S. 16-20
 79. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, Van Hoozen C, Wennberg AK, Nelson JL, Noursalehin M.: Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27 (8): 1409-1420
 80. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V: A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2002 Jun; 122(7): 1763-1770
 81. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37: 171-185
 82. Gilliland HE, Armstrong MA, Uprichard S, Clarke G, McMurray TJ.: The effect of aprotinin on interleukin-8 concentration and leukocyte adhesion molecule expression in an isolated cardiopulmonary bypass system. *Anaesthesia* 1999; 54: 427-433
 83. GISSI-Prevenzione trial: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-455
 84. Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE: Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2007; Jan 33(1): 96-103
 85. Gott JP, Cooper WA, Schmidt FEJ, Brown WMR, Wright CE, Merlino JD, Fortenberry JD, Clark WS, Guyton RA.: Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four anti-inflammatory strategies. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 747-753
 86. Grimminger F, Walmarath D, Seeger W, Lasch HG.: Parenterale Omega-3-Lipidbehandlung bei inflammatorischen Systemerkrankungen. *Med Welt* 1993; 44: 207-216
 87. Grimminger FD, Dürr U, Seeger W.: Ligand-operated synthesis of 4-series and 5-series leukotrienes in human neutrophils: critical dependence on exogenous free fatty acid supply. *Mol Pharmacol* 1992; 41: 757-766
 88. Grover FL.: The Society of Thoracic Surgeons National Database: Current status and future directions. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 367-373

89. Haisch G, Boldt J, Krebs C, Suttner S, Lehmann A, Isgro F.: Influence of a new hydroxyethylstarch preparation (HES 130/0.4) on coagulation in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15 (3): 316-321
90. Hall RI, Smith MS, Rocker G.: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85: 766-782
91. Hamazaki K, Itomura M, Huan M, Nishizawa H, Sawazaki S, Tanouchi M, Watanabe S, Hamazaki T, Terasawa K, Yazawa K: Effect of omega-3 fatty acid-containing phospholipids on blood catecholamine concentrations in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutrition*. 2005 Jun; 21(6): 705-710
92. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B.: Thromboxanes : a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 2994-2998
93. Harig F, Feyrer R, Mahmoud FO, Blum U, von der Emde J.: Reducing the post pump syndrome by using heparin-coated circuits, steroids or aprotinin. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 111-118
94. Hayashi et al.: Effects of intravenous ω -3 and ω -6 fat emulsion on cytokine production and delayed type hypersensitivity in burned rats receiving total parenteral nutrition. *JPEN* 1998; 22: 336-367
95. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al.: Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001; 29: 227-234
96. Heller AR, Fischer S, Rössel T, Geiger S, Siegert G, Ragaller M, Zimmermann T, Koch T: Impact of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition on haemostasis patterns after major abdominal surgery. *Br J Nutr*. 2002 Jan; 87 Suppl 1: S95-101
97. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, Koch T: Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med*. 2006 Apr; 34(4): 972-979
98. Henneicke von Zepelin HH, et al.: Highly purified omega-3-polyunsaturated fatty acids for topical treatment of psoriasis. Results of a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Br J Dermatol* 1993; 29(6): 713-717
99. Hennein H.A., Rodriguez J.L., Ebba H., et al.: Cytokine production associated with myocardial ischemia following uncomplicated coronary artery bypass grafting. *Surg Forum* 1992; 43: 223-225
100. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS: Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Oct; 108(4): 626-35
101. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Parandhi L: Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA*. 1992 May 6; 267(17): 2344-2348
102. Hill G.E., Diego R.P., Stammers A.H., Huffman S.M., Pohorecki R.: Aprotinin enhances the endogenous release of interleukin-10 after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 66-69

103. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, Stammers AH, Robbins RA.: Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1658-1662
104. Hill GE, Robbins RA.: Aprotinin but not tranexamic acid inhibits cytokine-induced inducible nitric oxide synthase expression. *Anesth Analg* 1997; 84: 1198-1202
105. Hirai S, et. al. : Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; Vol. 9: No 6: 365-370
106. Hofer CK, Furrer L, Mattner-Esner S, Maloigne M, Klaghofer R, Genoni M, Zollinger A.: Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth* 2005; 94 (6): 748-755
107. Hoffmann JN, Hartl WH, Faist E, Jochum M, Inthorn D.: Tumor necrosis factor measurement and use of different anticoagulants: possible interference in plasma samples and supernatants from endotoxin-stimulated monocytes. *Inflamm Res* 1997; 46: 342-347
108. Hong et al.: Omegaven lipid emulsion reduces LPS-induced macrophage TNF alpha production. *Surg Infect* 2001; 2: 16
109. Hornick P.: Blood contact activation: pathophysiological effects and therapeutic approaches. *Perfusion* 1996; 11: 3-19
110. Horrobin DF: The regulation of prostaglandin biosynthesis by the manipulation of essential fatty acid metabolism. *Rev Pure Appl Pharmacol Sci.* 1983 Oct-Dec; 4(4): 339-383
111. Hossmann KA.: Ischemia-mediated neurological injury. *Resuscitation* 1993; 26: 225-235
112. Huet C, Salmi LR, Fergusson D, Koopman van Gemert AW, Rubens F, Laupacis A.: A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopaedic surgery. *International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators.* *Anesth Analg* 1999; 89: 861-869
113. Hughes DA, Pinder AC, Piper Z, Johnson IT, Lund EK: Fish oil supplementation inhibits the expression of major histocompatibility complex class II molecules and adhesion molecules on human monocytes. *Am J Clin Nutr.* 1996 Feb; 63(2): 267-272
114. Ikehata A, Hiwatashi N, Kinouchi Y, Yamzaki H, Kumagai Y, Ito K, Kabaya Y, Toyota T.: Effect of intravenously infused eicosapentaenoic acid on leukotriene generation in patients with active Crohn's disease. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 938-942
115. Jansen NJ, van Oeveren W, Gu YJ, van Vliet MH, Eijssman L, Wildevuur CR: Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1992 Oct; 54(4): 744-747
116. Jansen P.G.M., te Velthuis H., Oudemans-van Straaten H.M., et al.: Perfusion-related factors of endotoxin release during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 125-129
117. Jorens P.G., de Jongh R., de Backer W., et al. : Interleukin-8 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass : the influence of pretreatment with methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 890-895

118. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhe P, Safran D.: High volume, zero balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996; 85:965-976
119. Kang JX, Leaf A: Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. *Recent studies. Circulation.* 1996 Oct 1; 94(7): 1774-1780
120. Kang JX, Li Y, Leaf A.: Regulation of sodium channel gene expression by class I antiarrhythmic drugs and n-3 polyunsaturated fatty acids in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94 (6): 2724-2748
121. Kaplan AP, Silverberg M. The coagulation-kinin pathway of human plasma *Blood* 1987; 70: 1-15
122. Kaplanski G, Main V, Fabrigoule M, Boulay V, Benoliel AM, Bongrand P, Kaplanski S, Farmarier C.: Thrombin-activated human endothelial cells support monocyte adhesion in vitro following expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM, CD54) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1, CD106). *Blood* 1998; 92: 1259-1267
123. Karlheinz P, Schwarz M, Conradt C, Nordt T, Moser M, Kubler W, Bode C.: Heparin inhibits ligand binding to the leukocyte integrin Mac-1 (CD11/CD18). *Circulation* 1999; 100: 1533-1539
124. Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, Segal E.: Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med* 2004; 32 (7): 1550-1554
125. 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 Nov; 40(11): 1016-1021
126. Kawamura T., Inada K., Nara N., Wakusawa R., endo S.: Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999; 27: 545-548
127. Kieft H, Roos AN, van Drunen JD, Bindels AJ, Bindels JG, Hofman Z.: Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005; 31 (4): 501-503
128. Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz A, et al.: Stress doses of hydrocortison reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003; 31 (4), 1068-1074
129. Kinsella et al.: Dietary lipids, eicosanoids and the immune system. *Crit Care Med* 1990; 18: No.2: 94-113
130. Kinsella et al.: Dietary Polyunsaturated Fatty Acids and Eicosanoids: Potential Effects on the Modulation of Inflammatory and Immune Cells: An Overview. *Nutr* 1990; 6: 24-44
131. Kinsella JE, Broughton KS, Whelan JW.: Dietary unsaturated fatty acids: Interactions and possible needs in relation to eicosanoid synthesis. *J Nutr Biochem* 1990; 1: 123-141
132. Kirklin J.K., Chenoweth D.E., Naftel D.C., et al.: Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements and the hemodynamic state. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 193-199

133. Kirklin J.W., Donald D.E., Harshbarger H.G., et al. Studies in extracorporeal circulation. I. Applicability of Gibbon-type pump-oxygenator to human intracardiac surgery: 40 cases. *Ann Surg* 1956; 144: 2-8
134. 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
135. Ko W., Hawes A.S., Lazenby W.D., et al.: Myocardial reperfusion injury: platelet-activating factor stimulates polymorphonuclear leukocyte hydrogen peroxide production during myocardial reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 297-308
136. 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
137. Koster A, Fischer T, Praus M, Haberzettel H, Kuebler W, Hetzer R, Kuppe H: Hemostatic Activation and Inflammatory Response during Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiology* 2002; 97 (4): 837-841
138. Kragballe K, Voorhees JJ, Goetzi EJ.: Inhibition by leukotriene B₅ of leukotriene B₄-induced activation of human keratinocytes and neutrophils. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 555-558
139. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, et al.: Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 179-188
140. Kristof A, Magder S.: Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1999; 27 (6): 1121-1127
141. Laffey JG, Boylan FJ, Cheng DC: The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anaesthesiology* 2002 Jul; 97(1): 215-52
142. Lee et. al. :Characterization of leukotriene B₃ : comparison of its biological activities with leukotriene B₄ and leukotriene B₅ in complement receptor enhancement, lysozyme release and chemotaxis of human neutrophils. *Clin Sci* 1988; 74: 467-475
143. Lee JY, Plakidas A, Lee WH, et al.: Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 2003; 44: 479-486
144. Lee JY, Ye J, Gao Z, et al.: Reciprocal modulation of Toll-like receptor-4 signaling pathways involving MyD88 and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT by saturated and polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 2003; 278: 37041-37051
145. Lee TH, Mencia-Huerta JM, Shih C, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF.: Characterization and biologic properties of 5, 12-dihydroxy derivatives of eicosapentaenoic acid, including leukotriene-B5 and the double lipoxygenase product. *Journal of Biological Chemistry* 1984; 259: 2383-2389
146. Lekka M, Liokatis S, Nathanail C, Galani V, Nakos G.: The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 638-644

147. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, et al.: Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: A meta analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999; 354: 1940-1947
148. Levy J.H., Tanaka K.A.: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75 (2): 715-720
149. Lewis et al.: Effects of omega-3 fatty acids on the generation of products of the 5-lipoxygenase pathway, In: Simopoulos AP (Hrsg.); Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafood. Academic Press, Orlando 1986; 227-238
150. Lewis RA, Austen KF & Soberman RJ.: Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway: Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *New England Journal of Medicine* 1990; 323: 645-655
151. Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ.: Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volumen and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 1996; 11 (4): 180-184
152. Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer U.: Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 1992; 18 (3): 142-147
153. Linton RA, Linton NW, Kelly F: Is clinical assessment of the circulation reliable in postoperative cardiac surgical patients? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002 Feb; 16(1):4-7.
154. Lo CJ, Chiu KC, Fu M, Lo R, Helton S.: Fish oil decreases macrophage tumor necrosis factor gene transcription by altering the NF kappa B activity. *J Surg Res* 1999; 82: 216-221
155. Lox CD: The effects of dietary marine fish oils (omega-3 fatty acids) on coagulation profiles in men. *Gen Pharmacol.* 1990; 21(2): 241-246
156. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG.: Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1061-1073
157. Mangano D, Tudor I, Dietzel C: The risk associated with Aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006; 354: 353-365
158. Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med.* 2000 Aug; 28(8): 2758-2765
159. Matheis G, Haak T, Beyersdorf F, et al.: Circulating endothlin in patients undergoing coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 269-274
160. Matsukawa A, Hogaboam CM, Lukacs NW, Lincoln PM, Strieter RM, Kunkel SL.: Endogenous MCP-1 influences systemic cytokine balance in a murine model of acute septic peritonitis. *Exp Mol Pathol* 2000; 68: 77-84
161. Matthies et al.: Influence of total parenteral nutrition enriched with ω -3-fatty acids on cytokine levels in patients with major surgery. *Shock* 2000; 13: 167 (Abstract)
162. May CL, Southworth AJ, Calder PC.: Inhibition of lymphocyte protein kinase C by unsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 195: 823-828
163. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K: Omega-3 vs. Omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1472-1481

164. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, et al.: Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1321-1328
165. Mayser P, et al.: ω -3-Fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 539-547
166. McDonald J.W.D., Ali M., Morgan E., Townsend E.R., Cooper J.D.: Thromboxane synthesis by sources other than platelets in association with complement-induced pulmonary leukostasis and pulmonary hypertension in sheep. *Circ Res* 1983; 52: 1-6
167. McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, Brady AR, Singer M: Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BMJ*. 2004 Jul 31; 329(7460): 258
168. McLennan PL, Pridle TM, Abeywardena MY, Charnock JS.: Comparative efficacy of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in modulating ventricular fibrillation threshold in marmoset monkeys. *Am J Clin Nutr* 1993; 58 (5): 666-669
169. McLoughlin TM, Fontana JL, Alving B, Mongan PD, Bünger R.: Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. *Anesth Analg* 1996; 83: 459-465
170. Meldrum D.R., Cleveland Jr J.C., Cain B.S., Meng X., Harken A.H.: Increased myocardial tumor necrosis factor- α in a crystalloid-perfused model of cardiac ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 439-443
171. Meldrum D.R., Donnahoo K.K.: Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. *J Surg Res* 1999; 85: 185-199
172. Meldrum D.R., Meng X., Dinarello C.A., Ayala A., Cain B.S., Shames B.D., Ao L., Banerjee A., Harken A.H.: Human myocardial tissue TNF α expression following acute global ischemia in vivo. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 1683-1689
173. Meldrum D.R.: Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 1998; 274: 577-595
174. Melin T, Nilsson A: Delta-6-desaturase and delta-5-desaturase in human Hep G2 cells are both fatty acid interconversion rate limiting and are upregulated under essential fatty acid deficient conditions. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997 Jun; 56(6): 437-442
175. Menasche P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G, Piwnica A, Tedgui A: A potential mechanism of vasodilatation after warm heart surgery: the temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 293-299
176. Metcalf RG, James M, Gibson R, Edwards J, Stubberfield J, Stuklis R, Roberts-Thomson K, Young G, Cleland L: Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1222-1228
177. Mezzetti A, Lapenna D, Pierdomenica SD, Di Giammarco G, Bosco G, Di Ilio C, Santarelli P, Calafiore AM, Cuccurullo F.: Myocardial antioxidant defenses during cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 1993; 8: 167-171

178. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL.: Global enddiastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003; 124 (5): 1900-1908
179. Michard F, Zarka V, Alaya S, Sakka S, Klein M.: Better characterization of acute lung injury/ARDS using lung water. *Chest* 2004; 125: 1166-1167
180. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 1992 May; 145(5): 990-998
181. Moerer O., de Rossi L., Rossaint R., Burchardi H.: Sepsis – Epidemiologie und ökonomische Aspekte. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 2003; 28 (1): 4-19
182. Mojcić CF, Levy JH: Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2001 Feb; 71(2): 745-754
183. Moncada S., A. Higgs: The L-arginine nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012
184. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ 2nd: Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J.* 2004 Dec; 18(15): 1791-1800
185. Moore F.D. Jr, Warner K.G., Assouza S., et al.: The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass: attenuation by hypothermia, heparin and hemodilution. *Ann Surg* 1988; 208: 95-103
186. Moore KL, Andreoli SP, Esmon NL, Esmon CT, Bang NU.: Endotoxin enhances tissue factor and suppresses thrombomodulin expression of human vascular endothelium in vitro. *J Clin Invest* 1987; 79: 124-130
187. Morgan JH 3rd, Gambin TC, Adkins JR, Groves JR, Dalton ML, et al.: Norepinephrine is a more potent inhibitor of tumor necrosis factor over a range of doses than dopamine. *Am Surg* 2004; 70 (6): 526-528
188. Mori TA, Watts GF, Burke V, Hilme E, Puddey IB, Beilin LJ. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* 2000; 102: 1264-1269
189. Morrow JD, Awad JA, Boss HJ, Blair IA, Roberts LJ 2nd: Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Nov 15; 89(22): 10721-10725
190. Morrow JD, Awad JA, Wu A, Zaccert WE, Daniel VC, Roberts LJ 2nd: Nonenzymatic free radical-catalyzed generation of thromboxane-like compounds (isothromboxanes) in vivo. *J Biol Chem.* 1996 Sep 20; 271(38): 23185-23190
191. Morrow JD, Chen Y, Brame CJ, Yang J, Sanchez SC, Xu J, Zaccert WE, Awad JA, Roberts LJ 2nd.: The isoprostanes: unique prostaglandin-like products of free radical-initiated lipid peroxidation. *Drug Metab Rev* 1999; 31: 117-139
192. Morrow JD, Hill KE., Burk RF., Nammour TM., Badr KF, Roberts LJ 2nd.: A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase free radical catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9383–9387

193. Morrow JD, Minton TA, Mukundan CR, Campbell MD, Zackert WE, Daniel VC, et al.: Free radical induced generation of isoprostanes in vivo: Evidence for the formation of D-ring and E-ring isoprostanes. *J Biol Chem* 1994; 269: 4317–4326
194. Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Daniel VC, Mirotnchechenko O, Swift L, Burk RF.: Comparison of the formation of D2/E2-isoprostanes to F2-isoprostanes in vitro and in vivo: effect of oxygen tension and glutathione. *Arch Biochem Biophys* 1998; 353: 160–171
195. Morrow JD, Roberts LJ 2nd.: The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. *Prog Lipid Res* 1997; 36: 1-21
196. Muckart D.J., S. Bhagwanjee: 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
197. Murphy GJ, Angelini GD: Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? *J Card Surg.* 2004 Nov-Dec; 19(6): 481-488
198. Mythen MG, Webb AR.: Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 1995; 130 (4): 423-9
199. Nakamura K, Kariyazono H, Komokata T, et al. : Influence of preoperative administration of ω -3 fatty acid-enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer. *Nutrition* 2005; 21: 639-649
200. Nardini M, D'Aquino M, Tomassi G, et al: Dietary fish oil enhances plasma and LDL oxidative modification in rats. *J Nutr Biochem* 1995; 6:474-480
201. Nau S, Beck C, Sturm G, Fürst P.: Metabolic alteration in rat intestinal mucosa following parenteral N-3 fatty acid administration. *Clin Nutr* 1992; 11 (Suppl.): O.26 (Abstract)
202. Nau S, Hirschmüller-Ohmes I, Sturm G, Fürst P.: The influence of parenteral n-3 fatty acids on nitrogen and lipid metabolism in rats. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: (Suppl.): 821S-822S
203. Nelson GJ, Schmidt PS, Bartolini GL, Kelley DS, Kyle D: The effect of dietary docosahexaenoic acid on platelet function, platelet fatty acid composition, and blood coagulation in humans. *Lipids.* 1997 Nov; 32(11): 1129-1136
204. Nilsson L., Kulander L., Nyström S.O., et al. Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 777-780
205. North JA, Spector AA, Buettner GR.: Cell fatty acid composition affects free radical formation during lipid peroxidation. *Am J Physiol* 1994; 267: 177-188
206. Nugteren DH, Hazelfhof E.: Isolation of properties of intermediates in prostaglandin biosynthesis. *Biochem Biophys Acta* 1973; 326: 448–461
207. Obata T, Nagakura T, Masaki T, Maekawa K, Yamashita K.: Eicosapentaenoic acid inhibits prostaglandin D2 generation by inhibiting cyclo-oxygenase-2 in cultured human mast cells. *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29: 1129-1135
208. Ohri S.K., Bjarnason I., Pathi V., et al. : Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1080-1086

209. Ohzato H., Yoshizaki K., Nishimoto N., et al.: Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992; 111: 201-209
210. Oudemans-van Straaten H.M., Jansen P.G.M., te Velthuis H., et al.: Increased oxygen consumption after cardiac surgery is associated with the inflammatory response to endotoxemia. *Intensive Care Med* 1996; 22: 294-300
211. Paparella D, Osman O, Qing H, et al.: The effects of high-dose heparin on inflammatory and coagulation parameters following cardiopulmonary bypass. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2005; 16: 323-328
212. Paparella D, Yau TM, Young E: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Feb; 21(2): 232-44
213. Pearson P.J., Lin P.J., Schaff H.V.: Global myocardial ischemia and reperfusion impair endothelium-dependent relaxations to aggregating platelets in the canine coronary artery: a possible cause of vasospasm after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1147-1154
214. Peters DC., Noble S.: Aprotinin: an update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary artery bypass surgery. *Drugs* 1999; 57: 233-260
215. Peters J, Dehnen-Seipel .: Herzschrittmacher in der perioperativen Phase. *Anästhesist* 1985; 34: 174-183
216. Picone AL, Lutz CJ, Finck C, Carney D, Gatto LA, Paskanik A, Searles B, Snyder K, Nieman G.: Multiple sequential insults cause post-pump syndrome. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 978-985
217. Pintar T., Collard C.D.: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol Clin North America* 2003; 21 (3): 453-464
218. Polonen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J: A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2000 May; 90(5): 1052-1059
219. Porter NA, Caldwell SE, Mills KA.: Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. *Lipids* 1995; 30: 277–290
220. Prasad K., Kalra J., Bharadwaj B., et al.: Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am Heart J* 1992;123: 37-45
221. Prasad K., Kalra J., Chaudhary A.K., et al.: Polymorphonuclear leukocyte activation and cardiac function at organ and cellular level. *Am Heart J* 1990; 119: 538-550
222. Pratico D, Clark CM, Liun F, Lee VY, Trojanowski JQ.: Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 972–976
223. Pratico D, Iuliano L, Basili S, Ferro D, Camastra C, FitzGerald GA, Violi F.: Enhanced lipid peroxidation in hepatic cirrhosis. *J Invest Med* 1998; 46: 51–57
224. Preissner KT, Nawroth PP, Kanse SM.: Vascular protease receptors: integrating haemostasis and endothelial cell functions. *J Pathol* 2000; 190: 360-372

225. Pretorius M, McFarlane JA, Vaughan DE, Brown NJ, Murphey LJ: Angiotensin-converting enzyme inhibition and smoking potentiate the kinin response to cardiopulmonary bypass. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Oct; 76(4): 379-387
226. Ramdin L, Perks B, Sheron N, Shute JK.: Regulation of interleukin-8 binding and function by heparin and α 2-macroglobulin. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 616-624
227. Raschke P., Becker B.F.: Adenosine and PAF dependent mechanisms lead to myocardial reperfusion injury by neutrophils after brief ischaemia. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 569-576
228. Ratliff N.B., Young W.G. Jr, Hackel D.B., Mikat E., Wilson J.W.: Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation: an ultrastructural study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 65: 425-432
229. Reinhart K, Menges T, Gardlund B, et al.: Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimonmab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med* 2001; 29: 765-769
230. Replegle R.L., Gazzaniga A.B., Gross R.E.: Use of corticosteroids during cardiopulmonary bypass: possible lysosome stabilization. *Circulation* 1966; 33(suppl I): I-86-91
231. Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, Kilger E, Weis F, Goetz AE.: Intrathoracic blood volume index by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16 (2): 191-195
232. Richieri GV, Kleinfeld AM.: Free fatty acid perturbation of transmembrane signaling in cytotoxic T lymphocytes. *J Immunol* 1989; 143: 2302-2310
233. 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 Apr 3; 275(13): 1007-12
234. Riewald M; Petrovan RJ, Donner A, Mueller BM, Ruf W.: Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway. *Science* 2002; 296: 1880-1882
235. Rinder C.S., Bonan J.L., Rinder H.M., et al.: Cardiopulmonary bypass induces leukocyte adhesion. *Blood* 1992; 79: 1201-1205
236. Röntgen P, Sablotzki A, Simm A, Silber RE, Czeslick E.: Effect of catecholamines on intracellular cytokine synthesis in human monocytes. *European Cytokine Network* 2004; 15 (1): 14-23
237. Roulet M, Frascarolo Ph, Pilet M, Chapius G.: Effects of intravenously infused fish oil on platelet fatty acid phospholipid composition on platelet function in postoperative trauma. *J Parenteral and Enteral Nutr* 1997; 21: 296-301
238. Ryan TA, Rady MY, Bashour CA, Leventhal M, Lytle B, Starr NJ.: Predictors of outcome in cardiac surgical patients with prolonged intensive care stay. *Chest* 1997; 112 (4): 1035-1042
239. Sabater J, et al: Effects on hemodynamics and gas exchange of omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion in acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective, randomized, double-blind, parallel group study. *Lipids in Health and Disease* 2008; 7: 39

240. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A.: Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressure in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care* 1999; 14 (2): 78-83
241. Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhard K, Meier-Hellmann A.: Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000; 26: 180-187
242. Sanders TA, Hinds A.: The influence of a fish oil high in docosahexaenoic acid on plasma lipoprotein and vitamin E concentrations and haemostatic function in healthy male volunteers. *Br J Nutr* 1992; 68: 163-173
243. Sawazaki S, Hamazaki T, Yazawa K, Kobayashi M.: The effect of docosahexaenoic acid on plasma catecholamine concentrations and glucose tolerance during long-lasting psychological stress: a double-blind placebo-controlled study. *J Nutr Sci Vitaminol* 1999; 45: 655-665
244. Schaafsma D, Gosens R, Bos IS, Meurs H, Zaagsma J, Nelemans SA: Role of contractile prostaglandins and Rho-kinase in growth factor-induced airway smooth muscle contraction. *Respir Res.* 2005 Jul 27; 6: 85
245. Schäfer et al.: Enhancement of Interleukin 2 production following parenteral use of a lipid emulsion containing fish oil. *Clin Nutr* 1995; 14 (Abstract)
246. Schiffrin EL.: Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med* 2002; 113: 409-418
247. Schrepf R, Limmert T, Claus Weber P, Theisen K, Sellmayer A: Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet.* 2004 May 1; 363(9419): 1441-1442
248. Schricker.: Bedeutung der Fette als Energieträger, Membranbausteine und Immunmodulatoren in der parenteralen Ernährung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993; 28: 240-243
249. Schwedhelm E, Bartling A, Lenzen H, Tsikas D, Maas R, Brummer J, Gutzki FM, Berger J, Frohlich JC, Boger RH: Urinary 8-iso-prostaglandin F2 alpha as a risk marker in patients with coronary heart disease: a matched case-control study. *Circulation* 2004 Feb 24; 109 (7): 843-848
250. Sellmayer A, Theisen K, Weber PC: Omega-3 fatty acids after myocardial infarct: decreasing mortality by anti-arrhythmia effects. *Dtsch Med Wochenschr.* 2000 Dec 15; 125(50): 1542-1546
251. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL, Weber PC: Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol.* 1995 Nov 1; 76(12): 974-977
252. Senkal M, Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J, Zumtobel V.: Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *European Journal of Surgery* 1995; 161: 115-122
253. Shahar E, Folsom AR, Wu KK, Dennis BH, Shimakawa T, Conlan MG, Davis CE, Williams OD: Associations of fish intake and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with a

- hypocoagulable profile. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb*. 1993 Aug; 13(8): 1205-1212
254. Shastri KA, Logue GL, Rehman S, Raza S.: Complement activation by heparin-protamin complexes during cardiopulmonary bypass: Effect of C4A null allele. *J Cardiothorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 482-488
255. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*. 1988 Dec; 94(6): 1176-1186
256. Simopoulos et al.: Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Nutr Metab* 1999; 43: 127-130
257. Singer P, Melzer S, Goschel M, Augustin S. Fish oil amplifies the effect of propranolol in mild essential hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 682-691
258. Smith PK, Muhlbaier LH. : Arotinin: Safe and effective only with the full-dose regimen. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1575-1577
259. Sperling et al.: The effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on the generation of platelet-activating factor- acether by human monocytes. *J Immunol* 1987; 139: 4186-4191
260. Spiess BD, Ley C, Body SC, et al.: Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 460-467
261. Standl T, Burmeister MA, Schroeder F, Currellin E, Schulte am Esch J, Freitag M.: Hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 provides larger and faster increases in tissue oxygen tension in comparison with prehemodilution values than HES 70/0.5 or HES 200/0.5 in volunteers undergoing acute normovolemic hemodilution. *Anest Analg* 2003, 96: 936-943
262. Stenson WF, Cort D, Rodgers J, Buradoff R, Gramlich TL, Beeken W.: Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colites. *Ann Intern Med* 1992; 116: 609-614
263. Strauss RG.: Volume replacement and coagulation: A comprehensive review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1988; 2: 24-32
264. Suchner U, Katz D, Fürst P, Beck K, Felbinger T, Senfleben U, Thiel M, Goetz A, Peter K.: Effects of intravenous fat emulsions on lung function in patients with acute respiratory distress syndrome or sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29 (8): 1569-1574
265. Surette ME, Krump E, Picard S, Borgeat P.: Activation of leukotriene synthesis in human neutrophils by exogenous arachidonic acid: inhibition by adenosin A_{2a} receptor agonists and crucial role of autocrine activation by leukotriene B₄. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 1055-1062
266. Suzukawa M, Abbey M, Clifton R et al.: Enhanced capacity of n-3 fatty acid-enriched macrophages to oxidize low density lipoprotein: Mechanisms and effects of antioxidant vitamins. *Atherosclerosis* 1996; 124: 157-169
267. te Velthuis H, Jansen PGM, Oudemans-van Straaten HM, et al. : Circulating endothelin in cardiac operations : influence of blood pressure and endotoxin. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 904-908
268. Teoh K.H., Bradley C.A., Gaudie J., Burrows H.: Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation* 1995; 92(suppl II): II-347-353

269. Tepaske R, Velthuis H, Oudemans-van Straaten H, Heisterkamp S, Van Deventer S, Ince C, Eysman L, Kesecioglu J.: Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2001, 358: 696-701
270. Thies F, Miles EA, et al.: Influence of dietary supplementation with long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on blood inflammatory cell populations and functions and on plasma soluble adhesion molecules in healthy adults. *Lipids* 2001; 36 (11): 1183-1193
271. Tilley SL, Coffman TM, Koller BH.: Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *Journal of Clinical Investigation* 2001; 108: 15-23
272. Tong JG et al: Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002; 97: 820-826
273. Treib J, Haass A, Pindur G.: Coagulation disorders caused by hydroxyethylstarch. *Thromb Haemost* 1997; 78: 974-983
274. Tsang GM, Allen S, Pagano D, Wong C, Graham TR, Bonser RS.: Pentoxifylline preloading reduces endothelial injury and permeability in cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 1996; 42: M 429-434
275. Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boeden G.: Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clinical Nutrition* 2004; 23 (4): 755-756
276. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Guynn TP, Ivankovich AD: Effects of phenylephrine or volume loading on right ventricular function in patients undergoing myocardial revascularization. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995 Feb; 9(1): 2-8
277. Tyrrell DJ, Home AP, Holme KR, Preuss JM, Page CP.: Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol* 1999; 46: 151-208
278. Ulus AT, Aksoyek A, Ozkan M, Katircioglu SF, Basu S.: Cardiopulmonary bypass as a cause of free radical-induced oxidative stress and enhanced blood-borne isoprostanes in humans. *Free Rad Biol Med* 2003; 34 (7): 911-917
279. Utley J.R.: Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Card Surg* 1990; 5: 177-189
280. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995 Aug 23-30; 274(8): 639-644
281. Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE, Gluszko P, Niewiarowski S, Colman RW, Edmunds LHJ. : Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1-9
282. Wan S, LeClerc J.L., Vincent J.L.: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-692

283. Wan S, LeClerc JL, Schmartz D, Barvais L, Huynh CH, Deviere J, DeSmet JM, Vincent JL.: Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid treated patients. *Am Heart J* 1997; 133: 335-339
284. Wan S., DeSmet J.M., Barvais L., Goldstein M., Vincent J.L., LeClerc J.L.: Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 806-811
285. Wan S., LeClerc J.L., Vincent J.L.: Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 269-276
286. Wan S., LeClerc JL, Huynh C., Schmartz D., DeSmet J.M., Yim A.P., Vincent J.L.: Does steroid pre-treatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 1004-1008
287. Wan S., Marchant A., DeSmet J-M., Antoine M., Zhang H., et al.: Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 469-477
288. Warren BB, Duriex ME.: Hydroxyethylstarch: Safe or not? *Anesth Analg* 1997; 84;: 206-212
289. Weber C., Springer T.A.: Neutrophil accumulation on activated, surface-adherent platelets in flow is mediated by interaction of Mac-1 with fibrinogen bound to alpha IIb beta3 and stimulated by platelet-activating factor. *J Clin Invest* 1997; 100: 2085-2093
290. Weber PC, Fischer S, von Schacky C, Lorenz R, Strasser T.: Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and eicosanoid formation in man. In: Simopoulos AP (Hrsg.): Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods. Academic Press, Orlando 1986; 49-60
291. Weerasinghe A, Taylor KM.: The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998 ;66 (6): 2145-2152
292. Wendel HP, Heller W., Michel JI, Mayer G., Ochsenfahrt C., Graeter U., Schulze J., Hoffmeister HM, Hoffmeister HE.: Lower cardiac troponin T levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass and receiving high-dose aprotinin therapy indicate reduction of perioperative myocardial damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1164-1172
293. Westhuyzen J, Cochrane AD, Tesar PJ, Mau T, Cross DB, Frenneaux MP, Khafagi FA, Fleming SJ. : Effect of preoperative supplementation with alpha-tocopherol and ascorbic acid on myocardial injury in patients undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 ; 113 : 942-948
294. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Rodig G.: Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Anesth* 2001; 15 (5): 584-588
295. Wolfram.: Bedeutung der ω -3-Fettsäuren in der Ernährung des Menschen. *Ernährungs-Umschau* 1989; 36: 319-330
296. Wu et al.: Immunologic effects of marine- and plant-derived n-3 polyunsaturated fatty acids in nonhuman primates. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 273-280

297. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM.: Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1230-1236
298. Yanagisawa M., H. Kurihara, S. Kimura, Y. Tomobe, et al.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415
299. Zehr K.J., Poston R.S., Lee P.C., et al.: Platelet activating factor inhibition reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 328-335

9. Anhang

9.1. Studienzeitplan

Studienzeitplan														
		Phase 1		Phase 2		Phase 3		Start der Phase 4						
								vor HLM		während HLM		30 min nach HLM		60 min nach HLM
Studienmedikation				x		x		x						
Blutentnahme		x						x						
PiCCO-Messung								x			x		x	
Bilanzierung								x	x		x		x	
Abschnitt		A						B						
Phase 4 / 5 (Std nach OP)									Phase 6					
Ende der OP	6h	8h	16h	24h	Phase 5	32h	44h	48h	ICU Tag 4	ICU Tag 5-8	ICU Entlassung	post-ICU Tag 1	post-ICU Tag 2-10	Hospital Entlassung
					x									
	x			x				x						
		x	x	x		x	x	x	x	x				
x	x	x	x	x		x	x	x						
C									D					

Studienabschnitt A	Phase 1	Phase 2	Phase 3
	Einschluss	48 - 24 Std vor OP	24 Std vor OP
Patientenaufklärung + Einwilligung	x		
Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien	x		
Demographische Daten	x		
Körperliche Untersuchung	x		
Erhebung der Krankengeschichte	x		
Bekannte Vorerkrankungen	x		
Medikamentenänderung		x	x
Studienmedikation		x	x
Vitalfunktionen vor und nach Infusion	x	x	x
Injektionsnebenwirkungen nach Infusion		x	x
Blutwerte	x		
Anästhesierisiko	x		
Higgins score	x		
12-Kanal-EKG	x		
Adverse event Dokumentation	x	x	x

Studienabschnitt B	vor HLM	während HLM	30 min nach HLM	60 min nach HLM
Flüssigkeitsbilanz	x	x		
Medikamentenänderung	x	x	x	x
Studienmedikation	x			
Vitalfunktionen	x			
Blutwerte	x			
Anästhesieeinleitung	x			
Blutgasanalyse	x	x	x	x
Beatmungsparameter			x	x
Katecholamingabe	x	x	x	x
EKG-ST-Strecken Dokumentation			x	x
Körpertemperatur	x	x	x	x
Hämodynamikparameter / PICCO	x		x	x
Adverse event Dokumentation	x	x	x	x

Studienabschnitt C	OP	Phase 4				Phase 5			
	Ende	(Std. nach OP)				(Std. nach OP)			
		6 h	8 h	16 h	24 h	0 h	32 h	44 h	48 h
OP-Daten	x								
Narkose Medikamente	x								
Volumenbilanz	x		x	x			x	x	x
Pacer	x		x	x	x		x	x	x
Medikamentenänderung		x	x	x	x		x	x	x
Studienmedikation						x			
Vitalfunktionen		x				x			x
Blutwerte		x			x				x
Beatmungsparameter		x		x	x		x	x	x
Katecholamingabe			x	x	x		x	x	x
Blutgasanalyse		x		x	x		x	x	x
Intensiv-Verlegbarkeit				x	x		x	x	x
Scores (TISS/SAPS II)					x		x	x	
Hämodynamikparameter / PICCO			x	x	x		x	x	x
Injektionsnebenwirkung nach Infusion					x				x
Adverse event Dokumentation		x	x	x	x		x	x	x

Studienabschnitt D	Intensiv	Intensiv	Intensiv	post-	post	Kranken-
	Tag 4	Tag 5-8	Entlassung	Intensiv	Intensiv	haus
				Tag 1	Tag 2	Entlassung
Flüssigkeitsbilanz	x	x				
Krankenhausentlassbarkeit				x	x	
EKG-ST-Strecken Dokumentation				x		
Beatmung				x		
Medikamentenänderung	x	x	x	x	x	
Vitalfunktionen	x	x				
Blutwerte			x			
Wundheilung	x	x	x	x		
Beatmungsparameter	x	x				
Katecholamingabe	x	x				
Blutgasanalyse	x	x				
Intensiv-Verlegbarkeit	x	x				
Scores (TISS/SAPS II)	x	x				
Hämodynamikparameter / PICCO	x	x				
Adverse event Dokumentation	x	x	x	x	x	
Hämodynamikparameter / PICCO						
Gesamt-Vertraeglichkeit und -Sicherheit						x

9.2. Patienteninformation und Einverständniserklärung

Herzklinik der Universität München am Augustinum

Klinik für Anaesthesiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Klaus Peter

Prüfarzt: PD Dr. Alwin Goetz

Tel. Nr.: 089/7097-1850

PATIENTENINFORMATION UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient !

Wir begrüßen sie in der Herzklinik der LMU-München am Augustinum.

Wie Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, leiden Sie aufgrund verengter Herzkranzgefäße unter einer Sauerstoffmangelversorgung des Herzens welche operativ behandelt werden muß. Im Verlauf dieser Operation werden Blutkreislauf und Sauerstoffversorgung über eine Herz-Lungenmaschine aufrechterhalten. Dieser Vorgang stellt für den Körper eine zusätzliche Belastung dar, weil dadurch entzündliche Vorgänge und eine Aktivierung des Immunsystems ausgelöst werden. Im Verlauf dieser Studie soll untersucht werden, ob das zugelassene Präparat Omegaven-Fresenius diese zusätzliche Belastung vermindern und zur rascheren Stabilisierung Ihres Kreislaufs beitragen kann. Bei Omegaven-Fresenius handelt es sich um eine Infusion basierend auf Fischöl, dessen Bestandteile bekanntermaßen den Herzrhythmus stabilisieren und überschießende Immunreaktionen dämpfen können.

Um die Wirkung dieses Medikamentes nachweisen zu können, wollen wir es gegen ein Scheinmedikament, das kein Fischöl enthält, testen. Aus diesem Grund werden weder Sie noch Ihr Arzt wissen, ob Sie das Fischölpräparat oder das Scheinpräparat (Plazebo) erhalten.

In der folgenden Patienteninformation werden Sie über das Medikament und die Studie informiert.

Titel der Studie: Effect of a perioperative infusion of ω -3 fatty acids on the postoperative systemic inflammation in cardiac surgery patients: A pilot study

(Die Wirkung der peri-operativen Infusion von Omega-3-Fettsäuren auf die post-operative systemische Entzündungsreaktion von herzchirurgischen Patienten: Pilotstudie)

Studiennummer: 01-OMVE-003, Datum:

PATIENTENINFORMATION

1. EINLEITUNG UND NUTZEN DER SUBSTANZ

Omegaven-Fresenius ist ein zugelassenes Präparat, das für die Verabreichung in die Vene vorgesehen ist. Die Infusion dient der Zufuhr von langkettigen Omega-3-Fettsäuren (insbesondere Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure). Diese Fettsäuren können, wie aus anderen Studien bekannt ist, den Herzrhythmus positiv beeinflussen, Entzündungsprozesse abschwächen und die Immunreaktion beeinflussen. In Ihrem Fall soll untersucht werden, ob Ihr Zustand durch die Gabe von insgesamt vier (4) Infusionen Omegeven vor, während und nach Ihrer Operation verbessert werden kann.

Omegaven-Fresenius ist eine 10%-ige Fettemulsion, das heißt: 100 ml enthalten 10g Fischöl-Anteile vom Hochseefisch. Zur Verabreichung in die Vene muß das Öl als Emulsion zubereitet sein. Dies geschieht mit Hilfe von Eilezithin (eine aus Eidottern gewonnene Substanz, welche das Entmischen von wässriger und öligiger Schicht verhindert). Zum Schutz vor Oxidation der Fettsäuren ist eine geringe Menge an Vitamin E sowie Glycerin zur Blutverträglichkeit zugesetzt.

Das Scheinpräparat (Plazebo) ist eine 2,5%-ige Fettemulsion, die kein Fischöl sondern Sojaöl (ein aus der Sojabohne gewonnenes Öl) und Eilezithin enthält. Solche Fettemulsionen werden auch, wenn eine natürliche Nahrungsaufnahme nicht möglich ist, zur künstlichen Ernährung über eine Vene verwendet.

Die enthaltenen langkettigen Omega-3-Fettsäuren sind, wenn man sich nicht häufig von Hochseefisch ernährt, nur in geringer Menge im menschlichen Körper vorhanden. Durch die Infusionen kann der Anteil dieser Fettsäuren gesteigert werden. Die Omega-3-Fettsäuren werden rasch in die Membranen von Körperzellen eingebaut und können als Bausteine für andere körpereigene Stoffe dienen. Im Falle einer Entzündung verwendet der Körper als Botenstoffe einer Entzündungsreaktion bestimmte Fettsäuren (in erster Linie Arachidonsäure), die in der Membran von Körperzellen vorhanden sind als Bausteine. Die Omega-3-Fettsäuren aus dem Fischöl können ebenfalls als Bausteine für Botenstoffe einer Entzündungsreaktion dienen. Der Unterschied zu den normalerweise gebildeten Botenstoffen ist, daß die Omega-3-Fettsäuren eine Entzündungsreaktion nicht stark anheizen, sondern diese Reaktion abschwächen.

Ein zusätzlicher Nebeneffekt ist, daß Omega-3-Fettsäuren eine schwach hemmende Wirkung auf die Blutgerinnung haben.

Neben diesen Funktionen der Omega-3-Fettsäuren gibt es noch eine weitere, welche ebenfalls auf dem Einbau dieser Stoffe in die Membran der Herzmuskelzellen beruhen dürfte. Durch die Veränderung in der Membran der Herzmuskelzellen wird der Herzrhythmus positiv beeinflusst.

2. NUTZEN UND ZIEL DER PRÜFUNG

Ziel dieser Studie ist es, die negativen Auswirkungen des gesamten Eingriffs, mit klinischen und biochemischen Untersuchungen aufzuzeigen und den Zustand durch Gabe des Präparates Omegeven-Fresenius zu verbessern.

3. DESIGN DER PRÜFUNG

In diese Studie werden mindestens 40 Patienten eingeschlossen. Die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Prüfmedikationen wurde vor Beginn der Studie durch einen

Zufallsgenerator festgelegt und danach das Medikament verpackt. Da es äußerlich keinen Unterschied zwischen den beiden Medikamenten gibt, weiß also weder Ihr Arzt noch wissen Sie, welche zusätzliche medikamentöse Behandlung Sie bekommen. Ihr Arzt hat jedoch jederzeit die Möglichkeit durch Öffnen eines versiegelten Kuverts Ihre Behandlungsgruppe ausfindig zu machen.

4. RISIKEN DER PRÜFSUBSTANZ(EN) UND DER PRÜFUNG; NUTZEN-RISIKO-ABWÄGUNG

Bei Omegaven-Fresenius handelt es sich um ein zugelassenes Arzneimittel.

Mögliche Nebenwirkungen (Omegaven):

Omegaven-Fresenius kann die Blutungszeit verlängern sowie die Thrombozytenaggregation hemmen. In seltenen Fällen kann ein fischiger Geschmack auftreten. In sehr seltenen Fällen wurde Priapismus (schmerzhafte Dauererektion des männlichen Penis) beobachtet. **Durch die Infusion der Studienmedikation (Omega-3-Fettsäuren), wie auch der 2,5%-igen Fettemulsion (Scheinpräparat), kann es in seltenen Fällen zur lokalen Reizung von Venen kommen.**

Mögliche Frühreaktionen (Fettemulsionen im Allgemeinen):

geringer Temperaturanstieg, Hitzegefühl, Kältegefühl, Schüttelfrost, abnormes Wärmegefühl (Flush) oder Blaufärbung (Zyanose), Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Atemnot, Kopf-, Rücken-, Knochen-, Brust- und Lendenschmerzen, Blutdruckabfall- oder -anstieg (Hypotonie, Hypertonie), Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktoide Reaktionen, Hautausschläge)

Die Plazebo-Infusion, wurde an freiwilligen gesunden Personen untersucht und in mehreren klinischen Studien an Patienten eingesetzt. Dabei traten keine Nebenwirkungen auf.

Dem möglichen Nutzen durch die Behandlung steht insgesamt ein äußerst geringes Risiko entgegen.

5. PRÜFABLAUF

Bevor Sie in die Studie aufgenommen werden, hat ihr Arzt Ihre Erkrankung genau untersucht, Sie über den Inhalt, das Ziel und den Ablauf der Studie aufgeklärt. Sie konnten alle Ihnen wichtigen Fragen stellen, Sie haben diese Information gelesen und Ihre Einwilligung gegeben.

Im Rahmen der Studie werden Ihnen 4 Infusionen verabreicht (am 2. und 1. Tag vor der Operation, unmittelbar, während der Operation und am 1. Tag nach der Operation). Die ersten beiden Infusionen werden über eine Zeit von 4 Stunden, die letzten beiden über eine Zeit von 24 Stunden verabreicht. Die verabreichte Menge an Omegaven-Fresenius wird Ihrem Körpergewicht angepaßt (z.B. bei 50 kg erhalten Sie 100 ml der Infusion, bei 100 kg die doppelte Menge).

Ihre Verfassung wird auf mehreren Ebenen untersucht werden. Neben den Blutuntersuchungen werden zusätzlich Langzeit-EKG-Untersuchungen (Holter-EKG), immunologische Tests sowie eine Erhebung der Streß-Belastung mittels Fragebogen durchgeführt.

Blutabnahmen erfolgen einmal direkt zu Beginn der Studie, unmittelbar vor der Operation sowie 6 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden nach der Operation und am Tag der Verlegung von der Intensivstation. Insgesamt gibt es, abgesehen von den Blutgasanalysen, sieben (7) Blutabnahmen (siehe Studienübersicht Seite 6). Die Blutabnahmen für die Studie werden bis auf eine Ausnahme gleichzeitig mit den routinemäßig notwendigen Blutabnahmen durchgeführt. Sie werden also keine zusätzlichen Punktionen erhalten. Insgesamt werden Ihnen für die Studie zusätzlich fünf (5) mal 20 ml Blut entnommen. Alle anderen Untersuchungen verlaufen gemäß der üblichen Routine.

6. VERHALTEN DER PATIENTEN WÄHREND DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Während der klinischen Prüfung müssen Sie sich genau an die Anweisungen Ihres Arztes halten. Sie müssen pünktlich bei den vorgeschriebenen Untersuchungen anwesend sein. Sie dürfen ohne die Kenntnis und Erlaubnis Ihres Arztes kein Medikament einnehmen: Alkohol und Nikotinmißbrauch sind nicht erlaubt. Ihr behandelnder Arzt wird Ihren Gesundheitszustand genau verfolgen. Ihr Arzt steht Ihnen während Ihrer gesamten Behandlung jederzeit für ausführliche Fragen zur Verfügung. Falls wider Erwarten durch die Behandlung mit der Studienmedikation Nebenwirkungen auftreten, wird Ihr Arzt diese Behandlung absetzen.

7. SCHUTZ PERSONENBEZOGENER DATEN

Alle im Rahmen dieser Studie anfallenden Daten über einzelne Patienten werden nicht mit dem vollen Namen, sondern nur unter Gebrauch der Initialen an den Auftraggeber dieser Studie zur statistischen Bearbeitung weitergegeben. Der abschließende Studienbericht kann veröffentlicht und an die zuständigen Gesundheitsbehörden der Länder geschickt werden, in denen das Arzneimittel zugelassen werden soll. Die Überprüfung der Eintragungen in den Erhebungsbögen mit den Originaldaten in den Krankenakten erfolgt durch eine autorisierte Person der FRESENIUS KABI AUSTRIA GmbH. Es wird Ihnen versichert, daß die personenbezogenen Informationen absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen. Die Einhaltung und korrekte Durchführung der klinischen Prüfung wird durch eine autorisierte Person des Auftraggebers dieser Studie und unabhängige Kontrolleure unter Einhaltung des Datenschutzgesetzes überwacht.

8. PATIENTENVERSICHERUNG

Diese klinische Prüfung wird streng nach internationalen Richtlinien durchgeführt. Während des Untersuchungszeitraumes besteht für Sie selbstverständlich ein verschuldensunabhängiger Versicherungsschutz, wie dies auch gesetzlich (Arzneimittelgesetz) vorgeschrieben ist. Die Versicherung wurde beim HDI **Haftpflichtverband der Deutschen Industrie (Versicherungsnummer: 464277) Edelsinnstraße 7 –11, A-1120 Wien, Tel.: 0043-1811320 mit einer pauschalen Deckungssumme von 1 Mio. DM pro Patient abgeschlossen.** Sollten Sie sich geschädigt fühlen, können Sie sich auch direkt an diese Versicherung wenden. Der Gesetzgeber verlangt, daß für alle auch noch so unwahrscheinlichen Eventualitäten Vorsorge getroffen wird. Der Versicherungsschutz besteht nur dann sicher, wenn Sie nicht gegen die ausdrücklichen ärztlichen Anweisungen (siehe auch Kapitel 6) vorsätzlich verstoßen haben.

9. ETHISCHE UND GESETZLICHE REGELUNGEN

Diese Studie wird unter Berücksichtigung der Vorschriften des Deutschen Arzneimittelgesetzes, der Richtlinien der Deklaration von Helsinki zur biomedizinischen Forschung am Menschen in seiner aktuellen Version, der Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln sowie der Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft durchgeführt. Der Prüfplan zu dieser Studie wurde einem unabhängigen Ethikkomitee (Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München) zur Stellungnahme vorgelegt; diese äußerte keine Bedenken gegenüber dieser klinischen Prüfung.

10. STUDIENVERWEIGERUNG/WIDERRUFSRECHT

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist selbstverständlich freiwillig. Sie haben ferner das Recht, jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Prüfung zu widerrufen. Wenn Sie die Teilnahme an der Studie ablehnen oder die Studie vorzeitig abbrechen, entstehen Ihnen keinerlei Nachteile.

B. EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Ich _____ bestätige durch Unterschrift, daß

Name des Patienten

ich mündlich und in verständlicher Form durch die aufklärende Ärztin/den aufklärenden Arzt

_____ und schriftlich durch die Patienten-

Name der Ärztin/des Arztes

information (5 Seiten incl. Studienübersicht) über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung Studiennummer 01-OMVE-003 mit Omegaven-Fresenius bzw. dem Scheinpräparat informiert wurde. Die Patienteninformation und Einverständniserklärung

wurde mir zu einer eingehenden Durchsicht am _____ ausgehändigt.

Datum

Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen und es wurde versichert, daß auch während der Studie auf weitergehende Fragen meinerseits eingegangen wird. Mir wurde weiterhin versichert, daß mir nach Unterschrift eine Kopie der Patienteninformation und Einverständniserklärung ausgehändigt wird und das Original beim Prüfarzt verbleibt. Mir ist bekannt, daß ich jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Behandlung die Einwilligung zur Teilnahme an dieser Prüfung widerrufen kann.

Ich bin damit einverstanden, daß meine Krankheitsdaten (studienbezogene Daten) an den Auftraggeber der Studie weitergegeben und dort gespeichert werden. Diese Daten werden anonymisiert, d.h. nur zusammen mit den Anfangsbuchstaben des Vor- und Nachnamens und dem Geburtsdatum erfaßt. Die Daten werden zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels wissenschaftlich ausgewertet und an die zuständige Bundesbehörde und die zuständige Ethikkommission weitergegeben. Ich bin weiterhin damit einverstanden, daß im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Überwachungsaufgaben und zur Sicherung einer vollständigen und fehlerfreien Übertragung der Studiendaten, ärztliche und nichtärztliche Mitarbeiter der FRESENIUS KABI AUSTRIA GmbH. (Monitore) befugt sind, eine Überprüfung der Daten vorzunehmen.

Darüber hinaus gebe ich mein Einverständnis, daß der Arzt gegenüber dem Monitor des Auftraggebers sowie gegenüber staatlichen Gesundheitsbehörden und der zuständigen Ethikkommission von seiner Schweigepflicht insoweit entbunden wird, als Monitor, Gesundheitsbehörden und Ethikkommission, wenn notwendig, Einsicht in die im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgende Aufzeichnung von Krankheitsdaten nehmen können. Dabei werden die Aufzeichnungen in der Krankenakte mit den Studiendaten verglichen. Die Personen, die derartige Kontrollen durchführen, sind gemäß des Datenschutzgesetzes oder von Amts wegen zur Verschwiegenheit verpflichtet. Als gebärfähige Frau stimme ich der Durchführung eines Schwangerschaftstests zu, da klinische Prüfungen an gebärfähigen Frauen, mit Ausnahme besonderer Fälle, nur durchgeführt oder fortgesetzt werden dürfen, wenn vor und einmal monatlich während der klinischen Prüfung ein Arzt das Nichtvorliegen einer Schwangerschaft festgestellt hat. Hiermit stimme ich einer Teilnahme an der klinischen Prüfung zu.

Ort, Datum *Unterschrift des Patienten*
des Arztes

Ort, Datum *Unterschrift*

Patientennummer: _____ Patienteninitialen: _____

10. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. A.E. Goetz für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. med. Matthias Göpfert für die langjährige Betreuung und Hilfe bei der Entstehung dieser Arbeit.

Den Pflegekräften der Herzkllinik am Augustinum für Unterstützung und Geduld während meiner Messungen.

Meiner Frau Monika für viel Geduld und unermüdlicher Unterstützung.

11. Lebenslauf

Zur Person

Marco Galle
geboren am 02.07.1975
in Neustadt am Rübenberge
verheiratet

Schulbildung

1982-1985	Grundschule Schwaig
1985-1988	Grund- und Hauptschule Zorneding
1988-1992	Realschule Puchheim
1992-1994	Fachoberschule München-Pasing

Zivildienst

1994-1995	Johanniter-Unfall-Hilfe, Sozialstation Puchheim
-----------	---

Berufs- und Schulausbildung

1996-1998	Ausbildung zum Rettungsassistenten Walner-Schulen München
1998-1999	Vorbereitung zum Externen-Abitur Institut für Unterricht und Sprache München
1999	Externen-Abitur am Elsa-Brändström Gymnasium München-Pasing

Studium

1999-2005	Studium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilian-Universität München
2001	Physikum
2002	1. Staatsexamen
2004	2. Staatsexamen
2005	3. Staatsexamen

Famulaturen

2002	Anaesthesiologie, Herzklinik am Augustinum
2003	Allgemeinchirurgie, Nkandla, Südafrika
2003	Innere Medizin, Praxis Drs. Wilhelm & Landry, Dachau
2004	Unfallchirurgie, Klinikum Großhadern

Praktisches Jahr

- | | |
|------------|--|
| 1. Tertial | Innere Medizin, Krankenhaus Harlaching, |
| 2. Tertial | Chirurgie, Jooste Hospital, Kapstadt Südafrika |
| 3. Tertial | Anaesthesiologie, Klinikum Großhadern |

Berufliche Tätigkeit

Seit 2006	Klinik für Anaesthesiologie, LMU München
-----------	--