

AUS DER KLINIK FÜR ANAESTHESIOLOGIE  
DER  
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
DIREKTOR: Prof. Dr. Bernhard Zwißler

**Einfluss einer perioperativen Infusion von Omega-3-Fettsäuren auf  
die postoperative Entzündungsreaktion nach aortokoronarer  
Bypassoperation**

**Eine prospektiv doppelblind randomisierte Single-Center Studie**

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

vorgelegt von  
Cornelia Rieß  
aus München

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Klaus Wenke  
Prof. Dr. Reinhard Lorenz

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Matthias Göpfert

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 02.02.2012

---

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
2	Stand der Wissenschaft .....	5
2.1	SIRS.....	5
2.1.1	Definition.....	5
2.1.2	Klinik .....	6
2.1.3	Laborparameter .....	7
2.2	Zusammenhang von SIRS und CPB.....	9
2.2.1	Auslösende Faktoren der Entzündungsreaktion während des CPB.....	10
2.2.1.1	Oberflächenkontaktsystem .....	10
2.2.1.2	Endotoxin.....	18
2.2.1.3	Ischämie und Reperfusion .....	19
2.2.2	Komponenten des Immunsystems.....	20
2.2.2.1	Stickoxid .....	20
2.2.2.2	Cytokine.....	21
2.2.2.3	Zelluläre Immunantwort .....	28
2.2.2.4	Transkriptionsfaktor .....	36
2.2.2.5	Freie Sauerstoffradikale.....	37
2.2.2.6	Platelet-activating factor.....	38
2.2.2.7	Arachidonsäuremetabolite .....	38
2.3	Klinische Auswirkungen des CPB auf die Organsysteme .....	39
2.3.1	Pulmonales System .....	39
2.3.2	Kardiovaskuläres System .....	40
2.3.3	Zentrales Nervensystem .....	41

---

2.3.4	Renales System.....	42
2.4	Konzepte zur Vermeidung von SIRS bei herzchirurgischen Patienten .....	42
2.4.1	Technische Strategien zur Reduktion der Inflammation nach CPB.....	43
2.4.1.1	Beschichtung des Kreislaufsystems .....	43
2.4.1.2	Blutflussprofil während des CPB.....	45
2.4.1.3	Leukozytenfilter.....	46
2.4.1.4	Absenkung der Körpertemperatur.....	47
2.4.1.5	Biventrikulärer Bypass .....	47
2.4.1.6	Off-Pump CABG .....	48
2.4.2	Pharmakologische Strategien .....	49
2.4.2.1	Proteaseinhibitoren.....	49
2.4.2.2	Glucocorticoide .....	51
2.4.2.3	Phosphodiesterasehemmer .....	52
2.4.2.4	ACE-Hemmer .....	53
2.4.2.5	Antioxidantien .....	54
2.4.2.6	Nitroprussidnatrium.....	55
2.4.2.7	Komplementhemmung und monoklonale Antikörper .....	56
2.5	Fettsäuren.....	57
2.5.1	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren .....	58
2.5.1.1	Omega-6-Fettsäuren .....	58
2.5.1.2	Omega-3-Fettsäuren .....	58
2.5.1.3	Bedeutung der ungesättigten Fettsäuren.....	59
2.5.2	Die Rolle der Fettsäuren bei der Inflammation - Eicosanoidsynthese..	61
2.5.2.1	Eicosanoidsynthese aus AA .....	62
2.5.2.2	Eicosanoidsynthese aus $\omega$ -3-PUFA .....	63

---

---

2.5.2.3	Vergleich der verschiedenen Eicosanoidserien .....	65
2.5.3	Lipidperoxidation durch freie Radikale .....	68
2.5.3.1	Isoprostane (prostaglandine-like compounds) aus AA.....	68
2.5.3.2	Isothromboxane aus AA .....	70
2.5.3.3	Einfluss von $\omega$ -3-PUFA auf die Lipidperoxidation .....	70
2.5.4	Einfluss von $\omega$ -3-PUFA auf die Cytokinproduktion.....	71
2.5.5	Weitere antiinflammatorische Effekte der $\omega$ -3-PUFA.....	73
2.5.6	Optimierung und Applikationsweg der Zufuhr von $\omega$ -3-PUFA.....	75
2.5.7	Mögliche Einsatzgebiete der $\omega$ -3-PUFA .....	76
2.5.7.1	Rheumatoide Arthritis .....	77
2.5.7.2	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen .....	78
2.5.7.3	Pulmonale Erkrankungen.....	78
2.5.7.4	Psoriasis und Neurodermitis .....	80
2.5.7.5	Depression.....	81
2.5.7.6	SIRS und Sepsis.....	81
2.5.7.7	Herzkrankungen und Herzrhythmusstörungen .....	83
3	Methodik.....	86
3.1	Studiendesign .....	86
3.2	Patientenkollektiv .....	86
3.3	Einschlusskriterien .....	87
3.4	Ausschlusskriterien .....	88
3.5	Studienmedikation.....	89
3.5.1	Verumpräparat.....	90
3.5.2	Placebosubstanz.....	91
3.6	Datenerhebung .....	92

---

---

3.7	Operationsablauf.....	94
3.7.1	Narkoseeinleitung .....	94
3.7.2	Narkoseaufrechterhaltung.....	95
3.8	CPB.....	97
3.9	Intensivmedizinische Therapie.....	98
3.10	Hämodynamisches Management.....	99
3.11	Hämodynamischer Therapiealgorithmus.....	100
3.12	Statistische Berechnungen und Kalkulationen .....	102
4	Ergebnisse .....	103
4.1	Verlauf der Untersuchung .....	103
4.1.1	Randomisierung.....	103
4.1.2	Demografische Daten .....	103
4.1.3	Chirurgische Daten .....	104
4.2	Vitalparameter.....	105
4.2.1	Körpertemperatur.....	105
4.2.2	Herzfrequenz und Blutdruck .....	106
4.3	Respiratorische Parameter .....	109
4.4	Laborchemische Messwerte .....	111
4.4.1	Hämatologie und Gerinnungsanalytik .....	111
4.4.2	Kardiale Enzymdiagnostik.....	116
4.4.3	Nierenfunktionsparameter.....	119
4.4.4	Plasmatriglyceride.....	120
4.4.5	Entzündungsparameter.....	121
4.5	Hämodynamische Messwerte .....	130
4.6	Volumenbilanz und kreislaufwirksame Medikamente.....	133

---

---

4.6.1	Kreislaufwirksame Medikamente .....	133
4.6.2	Volumenbilanz .....	134
4.7	Klinischer Verlauf .....	137
4.7.1	Intensivstation .....	137
4.7.2	Normalstation.....	138
4.8	Adverse events .....	139
4.8.1	Schweregrad.....	139
4.8.2	Betroffene Organsysteme .....	140
5	Diskussion.....	142
5.1	Patientenkollektiv und Vergleichbarkeit der Studiengruppen .....	147
5.2	Hämodynamik .....	152
5.3	Beatmung.....	156
5.4	Laborparameter .....	159
5.4.1	Inflammation .....	159
5.4.2	Reperfusionsschaden .....	167
5.4.3	Gerinnung.....	171
5.5	Sicherheitsaspekt.....	173
	Zusammenfassung.....	175
	Abkürzungsverzeichnis .....	176
	Anhang.....	179
	Literaturverzeichnis .....	183
	Danksagung.....	202

---

## 1 Einleitung

Etwa ein Drittel aller Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation [CABG] unter Verwendung eines extrakorporalen Kreislaufsystems [engl.: *cardiopulmonary bypass*, CPB] unterziehen müssen, entwickelt im Anschluss daran ein sogenanntes Systemic Inflammatory Response Syndrome [SIRS]<sup>1</sup>. SIRS ist ein komplexer immunologischer Vorgang als Reaktion auf diverse Stimuli, die während des CPB auf den Körper des Patienten einwirken<sup>2,3</sup>. Es stellt eine überschießende, inadäquate und ungezielte systemische Entzündungsreaktion dar, charakterisiert durch die Bildung inflammatorischer Mediatoren in Blut und Geweben<sup>4</sup>. Es scheint das Ergebnis einer komplexen immunologischen Reaktion zu sein, an der humorale, zelluläre sowie hämostatische Faktoren beteiligt sind<sup>1</sup>. SIRS ist gekennzeichnet durch ein Missverhältnis pro- und antiinflammatorischer Mechanismen<sup>5</sup>.

Klinisch ist SIRS charakterisiert durch arterielle Hypotension, Fieber ohne infektiöse Ursache, diffuse Gewebsödeme und im Extremfall durch ein Multiorganversagen [MODS]<sup>6</sup>. Die häufigste klinische Manifestation ist eine respiratorische Dysfunktion, oft beteiligt sind Niere, Myokard, Kreislaufsystem sowie Gehirn und Gastrointestinaltrakt<sup>2</sup>. Das Ausmaß beschränkt sich in den meisten Fällen auf geringfügige Organdysfunktionen, so dass sich ein Großteil der Patienten nach herzchirurgischen Operationen ohne jegliche Spätfolgen gut erholt<sup>7</sup>.

Ein Teil der Patienten entwickelt jedoch ein schweres SIRS, verbunden mit einer massiven arteriellen Hypotonie durch Vasodilatation, bezeichnet als vasodilatatorisches Syndrom [VDS]<sup>8</sup>. Folge davon ist meist eine prolongierte Kreislaufinsuffizienz mit Katecholaminbedarf, im Extremfall hin zum MODS<sup>9</sup>. Die Inzidenz von MODS nach CPB beschreiben Kollef et al. mit 11%, behaftet mit einer

---

Mortalitätsrate von 41%<sup>10</sup>. Cremer et al. fanden ein schweres SIRS mit vermindertem peripheren Widerstand und Katecholaminbedarf bei 10% ihrer herzchirurgischen Patienten<sup>11</sup>.

Das Verstehen dieses inflammatorischen Phänomens und vor allem die Möglichkeiten seiner Prävention waren in den letzten Jahren Ziel intensiver Forschung. Es wurden technische (heparinbeschichtetes Kreislaufsystem, pulsatiler Fluss im CPB, Leukozytenfilter) und pharmakologische (Aprotinin, Glucocorticoide, Phosphodiesterasehemmer) Versuche unternommen, die Entstehung von SIRS zu verhindern oder zumindest abzuschwächen.

Eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des SIRS spielen neben einer Vielzahl an humoralen und zellulären Parametern die sogenannten Eicosanoide. Letztere entstehen durch Metabolisierung aus der in allen Zellmembranen enthaltenen Arachidonsäure [AA], einer Omega-6-Fettsäure [engl.: *polyunsaturated fatty acids*;  $\omega$ -6-PUFA]. Von AA abstammende Eicosanoide wirken proinflammatorisch. Die größte Bedeutung haben dabei Prostaglandine und Leukotriene, welche über einen enzymgetriggerten Mechanismus (Cyclooxygenase bzw. Lipoxxygenase) gebildet werden. Über einen enzymunabhängigen, durch freie Radikale getriggerten Weg entstehen aus AA durch Lipidperoxidation weitere Eicosanoide, die sogenannten Isoprostane. Alle diese Mediatoren tragen zur Entstehung eines SIRS entscheidend bei.

Omega-3-Fettsäuren [ $\omega$ -3-PUFA], die vor allem in Fischöl enthalten sind, sind der oben genannten AA strukturell sehr ähnlich. Auch sie werden durch Metabolisierung zu Eicosanoiden und Isoprostanen umgewandelt, es entstehen dabei allerdings Metaboliten mit geringerer biologischer Aktivität. Den  $\omega$ -3-PUFA, speziell Eicosapentaensäure [EPA] und Docosahexaensäure [DHA], werden daher seit

---

längerer Zeit antiinflammatorische Eigenschaften zugeschrieben<sup>12</sup>. Diese Eigenschaften konnten bereits in einer Vielzahl von Studien bei unterschiedlichen Krankheitsbildern belegt werden. Häufig wurden dabei aber die Auswirkungen einer enteralen Applikation von  $\omega$ -3-PUFA untersucht, der intravenöse Applikationsweg ist bisher deutlich seltener untersucht worden. Zudem waren die Zielparameter dieser Untersuchungen primär biochemische und immunologische Inflammationsparameter der Patienten.

Takeuchi et al. untersuchten die Auswirkungen einer perioperativen enteralen Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA bei Patienten mit Ösophaguskarzinom auf das postoperative klinische Outcome<sup>13</sup>. Sie fanden bei Patienten, die bereits ab fünf Tage präoperativ eine orale Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA erhalten hatten, eine signifikant bessere Wundheilung, eine kürzere Dauer eines aufgetretenen SIRS sowie eine verkürzte Verweildauer auf der Intensivstation verglichen mit einer nur postoperativ mit  $\omega$ -3-PUFA ernährten Patienten bzw. einer Kontrollgruppe ohne  $\omega$ -3-PUFA.

Das klinische Outcome der Patienten nach intravenöser Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA wurde bisher nur in einer einzigen Studie von Tsekos et al. an abdominalchirurgischen Patienten untersucht<sup>14</sup>. Sie verglichen dabei retrospektiv drei Patientenkollektive mit postoperativer totaler parenteraler Ernährung. Das erste erhielt eine standardisierte parenterale Ernährung ohne Fischöl; für das zweite Kollektiv wurde postoperativ ein Teil der Standardlipidemulsion durch Fischöl (Omegaven<sup>®</sup> 10%) ersetzt. Die Patienten der dritten Gruppe erhielten zusätzlich bereits zwei bis drei Tage präoperativ bis maximal 100 ml Omegaven<sup>®</sup> 10% pro Tag, entsprechend 8 bis 10g  $\omega$ -3-PUFA. Die Autoren fanden bei den perioperativ mit Fischöl behandelten Patienten der dritten Gruppe eine signifikante Verminderung von Mortalität,

---

Beatmungszeit und Krankenhausverweildauer verglichen mit den beiden anderen Gruppen.

Die Hypothese der hier vorliegenden Untersuchung war es, dass bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entstehung eines SIRS durch einen Austausch der AA durch  $\omega$ -3-PUFA eine antiinflammatorische Wirkung erzielt werden kann. Erreicht werden sollte der Austausch der Fettsäuren durch perioperative Infusionen von fischöhlhaltiger Lipidinfusion (Omegaven® 10% Fresenius).

Ziel der durchgeführten Studie war es herauszufinden, ob eine perioperative intravenöse Behandlung herzchirurgischer Patienten mit  $\omega$ -3-PUFA zu einem verbesserten postoperativen klinischen Outcome durch Abschwächung des SIRS führt. Als primäre Zielparameter wurden laborchemische inflammatorische Marker wie Interleukin 6 [IL-6] und Tumornekrosefaktor alpha [TNF- $\alpha$ ] ausgewählt. Als weitere Zielparameter wurden der Volumenbedarf bzw. die Katecholamindosierungen zur Aufrechterhaltung eines suffizienten Kreislaufs analysiert, welcher mithilfe eines konkreten hämodynamischen Therapiealgorithmus standardisiert optimiert wurde. Untersucht wurde diese Fragestellung in einer prospektiv doppelblind randomisierten Single-Center Studie an elektiven herzchirurgischen Bypasspatienten.

Zusätzlich galt es in dieser Untersuchung zu beachten, dass Hinweise darauf existieren, dass  $\omega$ -3-PUFA bzw. einige daraus entstehenden Mediatoren thrombozyteninhibierend wirken und damit das perioperative Blutungsrisiko erhöhen könnten<sup>15,16</sup>. Um im Rahmen einer hypothesengenerierenden Studie dieses denkbare, wenn auch unwahrscheinliche Risiko in einem vertretbaren Umfang zu halten und rechtzeitig zu erkennen, wurden nur Patienten mit einem niedrigen perioperativen Risiko und ausreichender Thrombozytenzahl in diese Untersuchung eingeschlossen.

---

## 2 Stand der Wissenschaft

### 2.1 SIRS

#### **2.1.1 Definition**

Unter SIRS versteht man einen pro- bzw. hyperinflammatorischen Zustand des Körpers, der klinisch durch arterielle Hypotension, Tachykardie, Tachy- oder Hyperpnoe, Oligurie, Ödeme, Fieber oder Hypothermie bis hin zum MODS gekennzeichnet ist<sup>6</sup>. SIRS ist häufig von einer Laktatazidose begleitet. Per definitionem liegt keine Infektionsquelle vor<sup>17</sup>. Kann ein Infektionsfokus nachgewiesen werden, spricht man von Sepsis<sup>17</sup>. Dabei haben Patienten mit Symptomen einer Sepsis ohne Nachweis einer Infektion eine ähnliche Morbidität und Mortalität wie solche mit nachgewiesener Infektion<sup>18</sup>. SIRS ist folglich eine generalisierte, ungezielte und unspezifische Antwort auf unterschiedliche Auslöser.

Mit dem Ziel, die Diagnose und damit die Behandlung dieses Syndroms allgemeingültig darzustellen sowie die Vergleichbarkeit von Forschungsergebnissen auf diesem Gebiet zu unterstützen, wurde 1992 von der American Society of Critical Care Medicine und dem American College of Chest Physicians eine einheitliche Definition für SIRS festgelegt<sup>19</sup>.

Nach dieser Definition müssen für ein SIRS zwei oder mehr der folgenden Kriterien vorliegen:

- Fieber  $> 38.0^{\circ}\text{C}$  oder Hypothermie  $< 36.0^{\circ}\text{C}$
- Tachykardie  $> 90$  Schläge/Minute
- Hyperventilation
  - Atemfrequenz  $> 20$ /Minute oder
  - $p_a\text{CO}_2 < 32$  mmHg (bei Spontanatmung)
- Leukozytose  $> 12 \cdot 10^9/\text{l}$  oder Leukopenie  $< 4 \cdot 10^9/\text{l}$  oder  $> 10\%$  unreife neutrophile Granulozyten im Differenzialblutbild

Weitere Definitionen (Details siehe *surviving sepsis campaign*<sup>17</sup>):

- Sepsis: SIRS plus Nachweis einer Infektion (mikrobiologisch oder klinisch)
- schwere Sepsis: Sepsis plus mindestens eine akute Organdysfunktion
- septischer Schock: Sepsis mit arterieller Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck  $< 90$  mmHg oder arterieller Mitteldruck  $< 65$  mmHg) bzw. notwendigem Vasopressoreinsatz trotz adäquater Volumengabe

### **2.1.2 Klinik**

SIRS ist eine häufige Ursache (ca. 400.000 bis 500.000 betroffene Patienten jährlich in den USA und Europa)<sup>20</sup> von Morbidität und Mortalität auf Intensivstationen und bei schwer kranken Patienten<sup>10</sup>. Es kann alle Organsysteme betreffen und in seinem Ausmaß von milden Organdysfunktionen bis zum MODS reichen. Zu den am häufigsten betroffenen Organen zählen Lunge, Myokard, Nieren, Darm und Gehirn<sup>2</sup>. Morbidität und Mortalität von SIRS sind stark variabel und hängen vom Erfolg der Therapie der zugrunde liegenden Störung bzw. dem Übergang in MODS ab. Liegt bereits ein MODS vor, liegt die Mortalität abhängig von der Anzahl der betroffenen

---

Organsysteme zwischen 25 und 100%<sup>21</sup>. Die klinischen Auswirkungen des SIRS sind unterschiedlich. Es gibt eine Reihe typischer Befunde bei der klinischen Untersuchung betroffener Patienten, die als Hilfe bei der Diagnosestellung dienen<sup>21</sup>.

- Hypotension (relativer Volumenmangel aufgrund erhöhter Gefäßpermeabilität)
- diffuse Gewebsödeme
- Tachykardie
- Fieber, bei älteren Patienten evtl. auch Hypothermie
- Zeichen eines verminderten zirkulierenden Blutvolumens (schwacher Puls, Oligurie, Tachykardie, kalte periphere Extremitäten aufgrund peripherer Vasokonstriktion, trockene Schleimhäute)
- Hyper- bzw. Tachypnoe (respiratorischer Ausgleich einer Laktatazidose)

Die meisten Patienten erfüllen unmittelbar nach einer herzchirurgischen Operation die SIRS-Kriterien. Leukozytenzahlen, Körpertemperatur und Herzfrequenz sind in dieser Phase nicht gut geeignet, um Risikopatienten für die Entwicklung von Komplikationen zu diskriminieren. Eine bessere Möglichkeit zur Risikoabschätzung für die Entwicklung eines MODS ist die Erhebung des APACHE-II Scores (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score). Pilz et al konnten zeigen, dass Patienten nach elektiver Herzoperation mit einem APACHE-II Score > 24 am ersten postoperativen Tag ein hohes Risiko für die Entwicklung schwerer Organdysfunktionen aufwiesen<sup>22</sup>. Dies war verbunden mit einer Letalität von 30%.

### **2.1.3 Laborparameter**

Folgende Blutparameter bzw. Untersuchungen sind geeignet, um den klinischen Verlauf eines SIRS zu verfolgen:

- Blutbild: Leukozytenanzahl und Linksverschiebung (vermehrtes Auftreten von stabkernigen und jugendlichen Granulozyten im Blut als Zeichen eines akuten Geschehens)
- arterielle Blutgasanalyse: pH-Wert, Laktat
- Cytokinspiegel (Interleukine [IL], Tumornekrosefaktor alpha [TNF- $\alpha$ ]): sowohl SIRS als auch MODS sind charakterisiert durch signifikant erhöhte Spiegel von IL, vor allem IL-1, -6, -8 und -18; bei Patienten mit MODS sind diese Spiegel signifikant höher als bei SIRS<sup>19</sup>. IL-6 Konzentrationen von > 1000 pg/ml gelten als Kriterium für ein schweres SIRS und gehen mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität bei septischen Patienten einher<sup>23</sup>.
- Procalcitonin [PCT]: PCT ist ein Polypeptid und der Vorläufer von Calcitonin. Es ist bei Gesunden nicht nachweisbar (<0,1 ng/ml); 1993 wurde PCT als ein infektiöser Marker beschrieben<sup>24</sup>. Meisner et al. bzw. Aouifi et al. zeigten jedoch auch einen signifikanten Anstieg des Serum-PCT ohne infektiöse Komponente nach CPB mit Peak am ersten postoperativen Tag<sup>24,25</sup>. Dieser Anstieg scheint an ein postoperatives SIRS gebunden und nicht von der operativen Technik abhängig zu sein. Entwickelt sich aus SIRS ein MODS, steigt PCT erneut signifikant an<sup>26</sup>. Vor allem bei Patienten, die an den Folgen eines MODS verstarben, konnten Sablotzki et al. massiv erhöhte Werte nachweisen<sup>19</sup>, so dass PCT durchaus einen prognostischen Parameter für den postoperativen Verlauf darstellt. Ein Normwert für PCT nach Herzoperationen ist bisher nicht definiert; Werte größer als 5 ng/ml scheinen aber auf drohende postoperative Komplikationen hinzuweisen<sup>24</sup>. Auf die Bedeutung von Komplementfaktoren und Adhäsionsmolekülen im Rahmen eines SIRS wird später in den Kapiteln 2.2.1.1.1 und 2.2.2.3.1 detailliert eingegangen.

## 2.2 Zusammenhang von SIRS und CPB

Neben den allgemein anerkannten Auslösern wie traumatischen Verletzungen und Polytrauma<sup>24</sup>, Verbrennungen, Bluttransfusionen, großen Operationen sowie Hypoperfusionen jeglicher Genese gelten auch herzchirurgische Operationen unter Verwendung eines CPB als gesicherte Ursache für SIRS<sup>3,6</sup>. Hierunter tritt SIRS in bis zu einem Drittel der Fälle auf<sup>1</sup>. Andere Autoren gehen davon aus, dass es sogar bei fast allen Patienten auftritt<sup>6,27,28</sup>. Hensel et al. fanden bei 42% ihrer herzchirurgischen Patienten Kriterien für SIRS; die Hälfte davon entwickelte klinisch Organinsuffizienzen<sup>29</sup>.

Als mögliche Stimuli für SIRS bei CPB gelten der Kontakt der Blutkomponenten mit den künstlichen Oberflächen des Bypasssystems, die Aktivierung von Leukozyten und Endothelzellen durch die Reperfusion nach vorangegangener Organischämie, Endotoxinämie, Hypothermie und das operative Trauma *per se*<sup>3</sup>. Durch die genannten Stimuli werden humorale und zelluläre Wege der Inflammation aktiviert<sup>2,28</sup>. Die synergistische Aktivität der proinflammatorischen humoralen und zellulären Mediatoren erhöht Vasodilatation und Gefäßpermeabilität, führt zu Leukozytenaktivierung und als Folge davon zu Gewebeschädigung und Organdysfunktionen<sup>28,30</sup>. Klinische Folgen sind pulmonale und renale Dysfunktion, Blutgerinnungsstörungen, neurologische Veränderungen und Fieber ohne infektiöse Ursache; man spricht zusammenfassend vom sogenannten „Postperfusionssyndrom“<sup>8</sup>.

Die Pathophysiologie der Entstehung ist komplex und bezieht alle an der Inflammation und Immunantwort beteiligten und miteinander interagierenden Systeme mit ein. Im Folgenden werden die beteiligten Stimuli und Mediatoren einzeln dargestellt.

---

---

## **2.2.1 Auslösende Faktoren der Entzündungsreaktion während des CPB**

### **2.2.1.1 Oberflächenkontaktsystem**

Der Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen des CPB-Systems führt zu einer Aktivierung des Oberflächenkontaktsystems, dessen Aufgabe es ist, fremde Oberflächen und Antigene zu zerstören. Dazu zählen drei sich überschneidende Signalwege aus Plasmaproteasen: das Komplementsystem, das Faktor XII/Kallikrein-System sowie die fibrinolytische Gerinnung<sup>31</sup>. Jede einzelne dieser Kaskaden führt über eine Reihe aufeinanderfolgender proteolytischer Spaltungen zur Bildung proinflammatorischer Mediatoren. Diese sind in der Lage, Leuko- und Thrombozyten zu aktivieren bzw. durch Vasodilatation und erhöhte Gefäßpermeabilität die Aktivität zellulärer Mediatoren zu verstärken. Einige Mediatoren spielen in mehreren Systemen eine Rolle. Die Aktivierung eines dieser Systeme kann konsekutiv zur Aktivierung einer der anderen Kaskaden führen. Dadurch können sich die einzelnen Systeme gegenseitig in ihrer Wirkung und damit die inflammatorische Antwort insgesamt verstärken<sup>32</sup>.

#### **2.2.1.1.1 Komplementsystem**

Das Komplementsystem besteht aus mehr als 20 Proteinen, die im Blutplasma zirkulieren. Wird es aktiviert, kommt es zu einer kaskadenartigen Überführung aller Komponenten in ihre aktive Form. Seine Aktivierung erfolgt über zwei unabhängige Wege (klassischer und alternativer Weg), die jeweils aus verschiedenen Komponenten bestehen und unterschiedliche Aktivierungsmechanismen besitzen<sup>33</sup> (siehe Abbildung 1).

Die Schlüsselkomponente, bei der sich beide Wege treffen, ist C3. Gemeinsame Endstrecke ist die Spaltung des zentralen Faktors C3 in den kleinen, diffusionsfähigen Faktor C3a und den größeren Faktor C3b.

C3a und C5a sind zirkulierende Anaphylatoxine, die zur Freisetzung von Histamin und anderer inflammatorischer Mediatoren (Cytokinen) aus Mastzellen und basophilen Granulozyten führen. Dies führt zu einer Kontraktion glatter Muskelzellen und zu erhöhter Kapillardurchlässigkeit. Beide Substanzen stimulieren Monozyten zur Transkription von Genen, die für Cytokine (siehe 2.2.2.1) kodieren<sup>8</sup>. Die Translation und damit die Freisetzung dieser Cytokine aus Monozyten tritt auf, wenn hohe Spiegel an C3a und C5a vorhanden sind<sup>8</sup>.

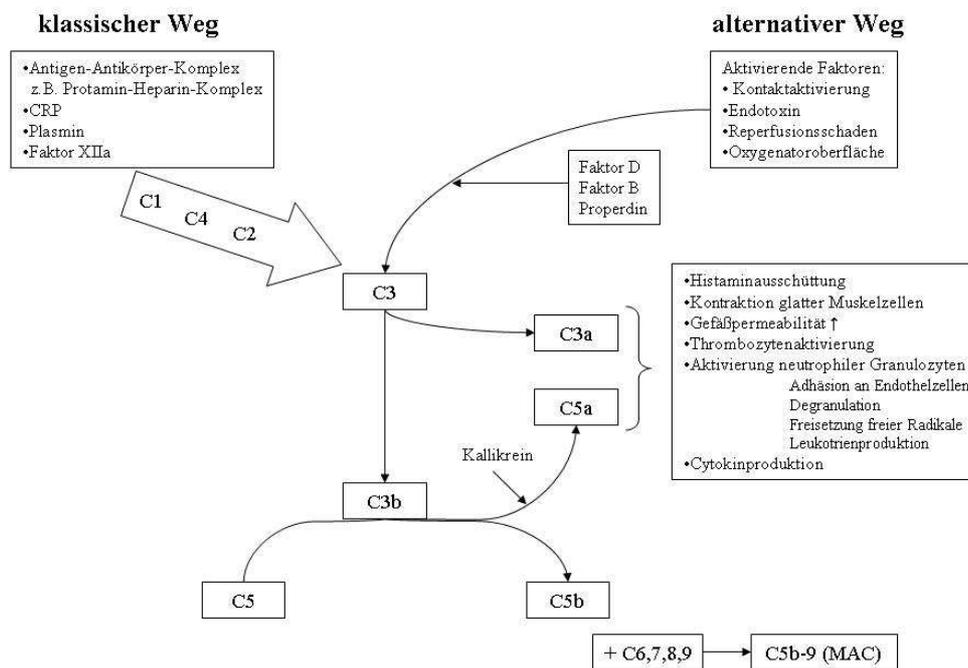
C3a wird außerdem als Auslöser von Tachykardie, Vasokonstriktion der Koronararterien sowie einer verminderten Myokardkontraktilität angesehen<sup>34</sup>. Es ist ein potenter Aktivator der Thrombozytenaggregation<sup>35</sup>. C5a bindet an spezielle Rezeptoren auf neutrophilen Granulozyten und stimuliert ihre Aggregation und Bindung an Endothelzellen über Adhäsionsmoleküle (siehe 2.2.2.3). Außerdem löst es die Freisetzung von lysosomalen Enzymen, freien Sauerstoffradikalen und Interleukinen aus neutrophilen Granulozyten aus<sup>32,35</sup>.

Das Komplementsystem wird aktiviert durch CPB, Reperfusion ischämischer Gewebe und Heparinneutralisierung durch Protamin<sup>36</sup>. Die Bildung von Heparin-Protamin-Komplexen induziert über direkte C1-Aktivierung die Bildung von C4a über den klassischen Weg<sup>32,37,38</sup>. Andere Proteasesysteme greifen ebenfalls in die Komplementaktivierung mit ein und führen zur weiteren Bildung von C3a und C5a. Plasmin<sup>8</sup>, gebildet durch Kontaktaktivierung, spaltet direkt C3 und Kallikrein wandelt C5 in C5a um. FXII, ein Nebenprodukt der Aktivierung von Faktor XII zu FXIIa, löst den klassischen Weg der Komplementaktivierung über die Spaltung von C1 aus<sup>39</sup>.

---

Zusätzlich können Hydroxylradikale ( $\text{OH}^\cdot$ ), freigesetzt von neutrophilen Granulozyten, direkt C5 spalten<sup>8</sup>.

Die während des CPB auftretende Komplementaktivierung kommt durch den Kontakt des Blutes mit der Oberfläche des CPB zustande. Sie läuft in erster Linie über den alternativen Weg<sup>32,38</sup>. Die C3a-Spiegel im Plasma steigen innerhalb von zehn Minuten nach CPB-Beginn an und korrelieren mit der Dauer des CPB<sup>8</sup>. Das Öffnen der Aortenklemme und eine Wiedererwärmung des Patienten nach dem CPB führen zu einem zusätzlichen Anstieg auf bis zu 15fach erhöhte Spiegel verglichen mit den Ausgangswerten. Die höchsten Konzentrationen an C3a treten gegen Ende des CPB auf<sup>8</sup>. Die Rückkehr zu physiologischen Normwerten wird nach 18 bis 48 Stunden erreicht. Die Dysfunktion mehrerer Organe (Herz, Lunge, Niere) und die Gesamtmorbidität korrelieren eng mit hohen C3a Plasmaspiegeln nach CPB; C3a-Spiegel sind nach großen Operationen ohne Verwendung eines CPB nicht erhöht<sup>8,30</sup>.



**Abbildung 1: vereinfachte Darstellung der Komplementaktivierung. Der klassische Weg benötigt Antigen-Antikörper-Komplexe für die Aktivierung, der alternative Weg kann direkt aktiviert werden, zum Beispiel durch Endotoxin, Ischämie oder Reperfusion.**

### 2.2.1.1.2 Kinin-Kallikrein-System

Kinine sind an den Hauptmerkmalen der Entzündung beteiligt: sie verursachen Vasodilatation, vermehrte Gefäßendothelpermeabilität, Chemotaxis neutrophiler Granulozyten sowie Schmerz. Kinine werden über das Kinin-Kallikrein-System [KKS] gebildet. Man unterscheidet prinzipiell zwei Arten: das Plasma- und das GewebekKS. Aus Plasmakallikrein entsteht Bradykinin aus Kininogen, aus Gewebekallikrein Kallidin. Der Mechanismus, über den Kinine *in vivo* gebildet werden, ist unklar. Ein möglicher Mechanismus ist das „Kontaktsystem“, welches aus Kininogen, Plasmapräkallikrein und Faktor XII besteht. Es benötigt zur Aktivierung *in vitro* den Kontakt mit einer künstlichen, negativ geladenen Oberfläche. Zusätzlich zur

Kininproduktion aktiviert das Kontaktsystem die intrinsische Gerinnung, das Komplementsystem und die Fibrinolyse.

Während des CPB wird Faktor XII durch Adsorption an die negativ geladenen Oberflächen des Bypasssystems in seine aktive Form FXIIa umgewandelt. Unter Anwesenheit von Kininogen (engl.: *high molecular weight kininogen* [HMWK]) wandelt FXIIa Präkallikrein zu Kallikrein um. Über einen positiven Feedback-Mechanismus setzen Kallikrein und FXIIa enzymatisch zusätzlichen Faktor XII frei<sup>32</sup>. Zusätzlich entsteht bei der Aktivierung von Faktor XII FXII<sub>f</sub>. Dieser kann ebenfalls Präkallikrein spalten. Plasmakallikrein führt zur Freisetzung von Bradykinin aus oberflächengebundenem HMWK. Zusätzlich wandelt Kallikrein Plasminogen in Plasmin um. Letzteres löst nicht nur die Fibrinolyse aus, sondern ist, ebenso wie FXIIa, in der Lage den klassischen Weg der Komplementaktivierung zu triggern<sup>8</sup>.

Bradykinin ist ein potenter Vasodilatator durch Stimulierung der Produktion von Arachidonsäuremetaboliten (Prostacyclin) und NO. Seine Konzentration steigt während des CPB massiv an und kehrt nach seiner Beendigung schnell zu beinahe physiologischen Werten zurück<sup>34</sup>. Plasmakallikreinlevel fallen in gleichem Maße ab<sup>40</sup>. Bradykinin führt außerdem zur Kontraktion glatter Muskelzellen und zu erhöhter Kapillarpermeabilität. Es erleichtert die Wanderung aktivierter neutrophiler Granulozyten und von Plasmaproteinen ins Gewebe und führt damit vermutlich zu diffusen Organödemen<sup>32</sup>.

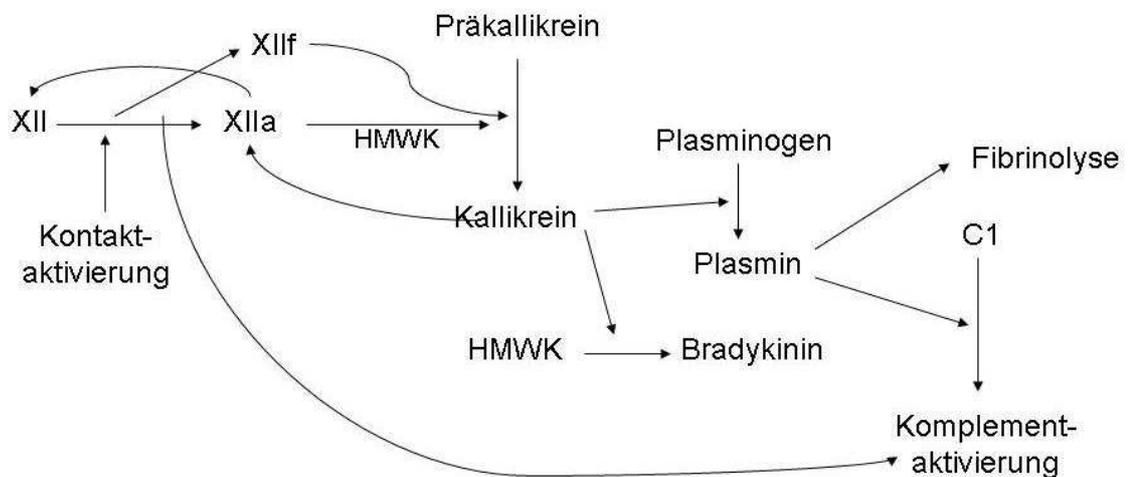
Kallikrein und FXIIa fördern *in vitro* die Aktivierung und Aggregation neutrophiler Granulozyten sowie deren Freisetzung von Elastase, eines proteolytischen Enzyms<sup>32</sup>. Die Freisetzung proteolytischer Enzyme und freier Sauerstoffradikale durch neutrophile Granulozyten führt nicht nur zu einer Schädigung eingedrungener

---

Organismen oder fremder Oberflächen. Auch endogenes Gewebe kann durch diese toxischen Substanzen beträchtlich angegriffen werden<sup>32</sup>.

Das Auftreten eines MODS nach CPB steht mit einer erhöhten Kallikreinaktivität in Zusammenhang. Seghaye et al. konnten zeigen, dass Kinder, deren Kallikreinspiegel nach CPB nicht wieder auf Normwerte abgefallen sind, vermehrt dazu neigten, ein MODS zu entwickeln<sup>32</sup>.

Das routinemäßig im CPB zur Antikoagulation eingesetzte Heparin verlangsamt zusätzlich die Inaktivierung von Kallikrein und FXIIa<sup>32</sup>. Präkallikrein sinkt mit der Verabreichung von Heparin. Ein vorübergehender, aber sehr deutlicher Anstieg (neun- bis zehnfach) der Kallikreinaktivität konnte unmittelbar nach Heparininfusion beobachtet werden<sup>41</sup>. Heparin scheint folglich ebenfalls Einfluss auf die Oberflächenaktivierung zu nehmen.



**Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Kontaktaktivierung (Faktor XII) und Aktivierung von Gerinnung, Kinin, Fibrinolyse und Komplementsystem (modifiziert nach Miller und Levy<sup>8</sup>); C1 = Komplementfaktor 1, HMWK = high molecular weight kininogen.**

### **2.2.1.1.3 Gerinnungssystem**

Inflammation und Gerinnung bzw. Fibrinolyse sind eng miteinander verbunden. Dabei stellt die Aktivierung der Gerinnung eine wichtige Komponente der inflammatorischen Reaktion dar und umgekehrt.

Das Gerinnungssystem wird unterteilt in einen intrinsischen und einen extrinsischen Weg. Beide treffen sich in einer gemeinsamen Endstrecke. Die Homöostase wird physiologischerweise durch ein empfindliches Gleichgewicht gerinnungshemmender und –fördernder Faktoren aufrechterhalten.

Die Gerinnungskaskade besteht aus einer Reihe im Blut zirkulierender, inaktiver Vorstufen. Diese werden durch Enzymspaltung aktiviert. Dadurch entstehende Proteasen hydrolysieren den nächsten Faktor der Kaskade. Das Endprodukt, bei dem sich beide Wege der Gerinnung treffen, ist Thrombin. Es katalysiert die Bildung unlöslicher Fibringerinnsel aus Fibrinogen. Dieser Prozess ist normalerweise durch Regulatoren wie Plasminogenaktivatoren, Protein C und S, Thrombomodulin und Antithrombin III [ATIII] auf lokalisierte Verletzungen begrenzt<sup>42</sup>. Die Fibrinolyse wird während der Gerinnung aktiviert und führt zur Bildung von Plasmin aus Plasminogen. Dieses spaltet Fibrin und Fibrinogen und löst nach abgeschlossener Wundheilung Fibringerinnsel auf.

Proinflammatorische Cytokine lösen die Gerinnungskaskade am Ort der Entzündung aus. Sie aktivieren das Endothel, induzieren die Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen an der intravaskulären Zelloberfläche und fördern die Produktion thrombozytenaktivierender Faktoren. Kombiniert mit einer verminderten Aktivität antikoagulatorischer Signalwege resultiert daraus ein prokoagulatorischer Zustand.

---

Eine aktivierte Gerinnungskaskade beeinflusst jedoch auch inflammatorische Prozesse: einige Gerinnungsfaktoren, wie Thrombin oder Faktor Xa, haben proinflammatorische Eigenschaften<sup>43,44</sup>.

Heparin und Protamin, welche zur Gerinnungssteuerung bei CPB eingesetzt werden, haben ebenfalls immunmodulatorische Effekte<sup>38,45</sup>. Die Antagonisierung von Heparin mit Protamin führt zu einer Reihe kardiovaskulärer Effekte, darunter erhöhter pulmonalarterieller Druck, verminderter systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck [SAP bzw. DAP], reduziertes Herzzeitvolumen [HZV], niedrige Herzfrequenz und verminderter systemischer vaskulärer Widerstand. Die Bildung von Heparin-Protamin-Komplexen aktiviert die inflammatorische Antwort über mehrere Mechanismen: Komplementaktivierung, Histaminfreisetzung und Produktion von Thromboxan und NO<sup>46</sup>.

Der CPB aktiviert über das Kontaktsystem die intrinsische Gerinnung: Faktor XII wird bei Kontakt mit der CPB Oberfläche adsorbiert und dadurch aktiviert (XIIa); dies führt zur Bildung von Thrombin. Das bereits vorgestellte KKS greift in die Aktivierung der Fibrinolyse durch Erhöhung der Plasminspiegel mit ein. Bradykinin fördert die endotheliale Freisetzung von tissue plasminogen activator [t-PA], einer Protease, die die Freisetzung von aktivem Plasmin aus Plasminogen initiiert. Sie stellt das Schlüsselenzym für die Initiierung der Fibrinolyse dar, denn Plasmin baut Fibrin proteolytisch zu Fibrinspaltprodukten ab. Zusätzlich aktiviert Plasmin direkt Faktor XII und verstärkt so die inflammatorische Reaktion. Während des CPB ist die Fibrinolyse aufgrund einer Überexpression von Plasmin gesteigert<sup>32</sup>. Die Plasminaktivität zeigt einen steilen (zehnfachen) Anstieg bei Heparinverabreichung während des CPB und kehrt bis zum Operationsende auf Normwerte zurück<sup>41</sup>.

Zusätzlich nimmt der Fibrinabbau während des CPB deutlich zu<sup>32</sup>; Fibrinabbauprodukte werden für verstärkte Fibrinbildung, Thrombozytendysfunktion und Endothelzerstörung mit resultierendem Kapillarschaden verantwortlich gemacht<sup>4</sup>. Die Stimulierung der Fibrinolyse trägt zur postoperativen Koagulopathie bei, die bei CPB-Patienten häufig auftritt<sup>47</sup>.

Ein umfassender Gefäßschaden nach CPB kann zu verstärkter Thrombozytenaktivierung und Thrombinbildung sowie zu disseminierter intravaskulärer Gerinnung führen. Die daraus resultierenden Fibrinablagerungen in der Mikrozirkulation können zu Organschäden führen mit der Folge eines MODS<sup>48</sup>.

### **2.2.1.2 Endotoxin**

Endotoxinämie gilt als weitere mögliche Ursache der CPB-abhängigen Akutphasereaktion. Die Anwesenheit von Endotoxin im Blut nach CPB konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden<sup>37,49</sup>; die Hauptquelle hierfür ist der Darm. Die Endotoxinfreisetzung ist Folge einer vorübergehenden oder länger andauernden Hypoperfusion des Splanchnicusgebietes während des CPB<sup>37,50</sup>, resultierend in einer verminderten Barrierefunktion der Darmmukosa mit Translokation intestinaler Flora und Endotoxin ins Blut<sup>51,52</sup>.

Jansen et al. fanden einen signifikanten Anstieg der Endotoxinkonzentrationen unmittelbar nach Beginn des CPB, begleitet von einem Anstieg der C3a Konzentrationen<sup>53</sup>. Nach Öffnen der Aortenklammer zeigte sich ein zweiter Peak des Endotoxins, gefolgt von einem kontinuierlichen Anstieg von TNF- $\alpha$  mit dem Maximum etwa eine Stunde nach Ende des CPB.

Der Einfluss des Endotoxins auf Stimulierung von SIRS nach CPB ist jedoch zweifelhaft. Es existieren widersprüchliche Hinweise über die Bedeutung der

---

Darmtranslokation<sup>37,54</sup>. Bisher konnte noch in keiner Studie ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Endotoxinspiegeln und dem klinischen Outcome der Patienten gezeigt werden.

### **2.2.1.3 Ischämie und Reperfusion**

Der CPB mit Abklemmen der Aorta führt zu myokardialer Hypoxie und Ischämie, welche beide proinflammatorische Stimuli darstellen. Zusammen mit Komplement, Histamin, proinflammatorischen Cytokinen, Endotoxin und Thrombin trägt die Ischämie zur Aktivierung von Endothelzellen und Leukozyten, den Effektoren der inflammatorischen Zytotoxizität, bei. Aktivierte Transkriptionsfaktoren übertragen die proinflammatorischen Stimuli über das Cytoplasma auf den Zellkern, wo über Transkription, Translation und Aktivierung die inflammatorischen Mediatoren gebildet werden, die an der endgültigen Schädigung der Gewebe beteiligt sind.

In experimentellen Studien wurde immer häufiger vermutet, dass der oben beschriebene Mechanismus des Reperfusionsschadens zu einer Induzierung des Zelltodes im Sinne einer Apoptose in der Lage ist. Unter Apoptose versteht man einen genetisch determinierten Zelltod, charakterisiert durch enzymatische Zerstückelung der DNA. Inflammatorische Mediatoren wie zum Beispiel TNF- $\alpha$  können zur Apoptose führen<sup>55</sup>; durch Serum von Patienten, die sich einem CPB unterzogen hatten, kann endotheliale Apoptose herbeigeführt werden<sup>56</sup>. Es ist wahrscheinlich, dass Apoptose eine Rolle bei der Gewebsschädigung durch den CPB spielt. Ihr Anteil und der genaue Mechanismus konnten bisher noch nicht eindeutig geklärt werden.

---

## **2.2.2 Komponenten des Immunsystems**

### **2.2.2.1 Stickoxid**

Stickoxid [NO] wird physiologischerweise von Endothelzellen aus der Aminosäure L-Arginin mit Hilfe der calciumabhängigen NO-Synthetase [cNOS] gebildet. Es ist der wichtigste Regulator von Gefäßtonus und Blutfluß. NO reguliert den Gefäßtonus als Reaktion auf physiologische Stimuli wie Schlagvolumen und Scherbeanspruchung<sup>57</sup>. Diese physiologischen Regulationsmechanismen beinhalten endothelvermittelte Vasodilatation sowohl im Körper- als auch im Lungenkreislauf sowie möglicherweise signifikante immunmodulatorische Eigenschaften<sup>58</sup>: NO-induzierte Vasodilatation kann vor einer Anhäufung von schädlichen Mediatoren im Endothel schützen, freie Radikale abfangen und vor einer vermehrten Bildung von Adhäsionsmolekülen für neutrophile Granulozyten schützen<sup>59</sup>. Die Freisetzung von NO, verursacht durch die endotheliale cNOS, während des CPB wird als physiologisch angesehen<sup>60,61</sup>.

Proinflammatorische Cytokine (TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$  u.a.) und Endotoxin tragen zur Freisetzung von NO aus Endothelzellen und glatten Muskelzellen über eine induzierbare, calciumunabhängige Form der NOS [iNOS] im Myokard bei<sup>62</sup>. Eine durch Cytokine hervorgerufene negative Inotropie am Herzen scheint mit einem Anstieg von iNOS im Zusammenhang zu stehen, welche durch den CPB vermehrt aktiviert wird. Die Verhinderung dieser myokardialen iNOS- Aktivierung reduziert die hämodynamische Instabilität nach CPB<sup>63</sup>. Physiologischerweise wird NO vor allem in vaskulären Endothelzellen [ecNOS] in kleinen (picomolaren) Mengen durch Isoformen der cNOS gebildet. ecNOS spielt eine wichtige Rolle bei der physiologischen Regulierung des Gefäßtonus, dem kapillaren Blutfluss und der Adhäsion von Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten an die Endothelwand<sup>58</sup>.

Zu Beginn der inflammatorischen Reaktion scheint die eNOS gehemmt zu sein, so dass es zu Vasokonstriktion und vermehrter Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten an die Gefäßwand kommen kann. Nach vier bis acht Stunden wird in einer Reihe von Geweben, unter anderem Hepatozyten und glatten Gefäßmuskelzellen, iNOS gebildet<sup>64</sup>. Im Vergleich zur cNOS setzt die iNOS durch Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren größere Mengen (nanomolar) NO frei.

Das über die iNOS freigesetzte NO wird im Rahmen eines inflammatorischen Zustandes für Vasodilatation und vermehrte Gefäßpermeabilität verantwortlich gemacht. Die durch TNF- $\alpha$  induzierte NO-Produktion über die iNOS erhöht die Lungengefäßpermeabilität; selektive Hemmung von iNOS schützt vor Dysfunktion der Gefäßbarrieren<sup>37</sup>. Sanders et al. zeigten, dass die in Makrophagen vorhandene iNOS durch TNF- $\alpha$  induziert werden kann, nicht jedoch die in Myozyten<sup>65</sup>. Hill et al. fanden heraus, dass Aprotinin bei Anwendung während des CPB die NO-Produktion *in vivo* hemmen und *in vitro* die cytokininduzierte iNOS Expression vermindern kann<sup>66</sup>.

### **2.2.2.2 Cytokine**

Cytokine sind lösliche, intrazelluläre Proteine und Polypeptide, die von Geweben als Folge unterschiedlicher physiologischer und pathologischer Stimuli produziert werden. Mögliche Stimuli sind das Komplementsystem, Endotoxin, Ischämierereperfusion und wiederum andere Cytokine<sup>67</sup>. Cytokine dienen als Botenstoffe des Immunsystems und können von allen kernhaltigen Zellen produziert werden. Die Hauptbildungsorte sind Makrophagen, Monozyten, Leukozyten und Endothelzellen<sup>37,68</sup>. Durch Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren wirken die

---

Cytokine über eine intrazelluläre Signalkaskade auf verschiedene Zielzellen ein und führen dort zu Wachstum, Differenzierung, Apoptose oder Chemotaxis<sup>33</sup>. Synergistische Effekte zwischen den Cytokinen und ihren Zielzellen verstärken die inflammatorische Reaktion durch Rekrutierung von Leukozyten zum Ort der Verletzung und Stimulierung zusätzlicher Cytokinfreisetzung. Spezifische Cytokine können pro- oder antiinflammatorisch wirken. Nach herzchirurgischen Operationen mit einem CPB kommt es zunächst zu einer proinflammatorischen Reaktion, gefolgt von einer kompensatorischen Freisetzung antiinflammatorischer Cytokine. Antiinflammatorische Cytokine können Komplikationen einer überschüssenden proinflammatorischen Aktion limitieren<sup>67</sup>. Das Gleichgewicht dieser beiden Gruppen scheint eine wichtige Rolle bei der Ausprägung der inflammatorischen Reaktion und der Prognose zu spielen<sup>69,70</sup>.

#### **2.2.2.2.1 Proinflammatorische Cytokine**

Zu den proinflammatorischen Cytokinen zählen vor allem IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$ . Diese Mediatoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Stimulierung der Immunantwort.

Bei SIRS werden erhöhte Spiegel zirkulierender Cytokine im Plasma gefunden<sup>71-73</sup>. Das Ausmaß der Cytokinantwort bei CPB korreliert mit der Dauer des CPB bzw. der Aortenklemmzeit<sup>32</sup>. Patienten, die nach CPB ein SIRS entwickeln, weisen signifikant höhere Plasmaspiegel proinflammatorischer Cytokine auf als solche mit einem unkomplizierten Verlauf. Dabei zeigten Patienten welche an den Konsequenzen eines SIRS verstarben zuvor hochsignifikant erhöhte Spiegel an IL-8 verglichen mit Überlebenden<sup>74</sup>. TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  steigen schon früh nach kardialen Operationen an, IL-6 und IL-8 etwas später<sup>75,76</sup>.

---

**Interleukin 1 $\beta$** 

IL-1 $\beta$  stimuliert die Aktivierung neutrophiler Granulozyten und die Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen, die Bildung von Akutphaseproteinen und iNOS, die Prostaglandinsynthese (siehe unten) sowie die Bildung von IL-8 und IL-6<sup>28,68,77</sup>. Es wird produziert von Monozyten und Makrophagen, die sowohl durch TNF- $\alpha$  als auch durch C3a und C5a stimuliert worden sind<sup>77</sup>. Die Plasmaspiegel von IL-1 $\beta$  steigen bereits während des CPB an und erreichen ihr Maximum etwa nach 24 Stunden<sup>8</sup>.

**Interleukin 6**

IL-6 wird von verschiedenen aktivierten Zelltypen produziert: B- und T-Lymphozyten, Endothelzellen, Fibroblasten und Monozyten. Stimuli sind Endotoxin, TNF- $\alpha$  und IL-1<sup>8</sup>. Sein wichtigster Effekt ist die Stimulation der sogenannten Akutphasereaktion, einer generalisierten Entzündungsreaktion des Körpers, mit Fieber, Tachykardie, vermehrter Kapillarpermeabilität und Bildung sogenannter Akutphaseproteine<sup>8,78</sup>. Dazu zählen C-reaktives Protein [CRP], Serumamyloid A, Fibrinogen,  $\alpha_1$ -Chymotrypsin und Haptoglobin<sup>8</sup>. IL-6 spielt demnach eine zentrale Rolle in der inflammatorischen Reaktion<sup>78</sup>.

IL-6 hat einen hohen laborchemischen Stellenwert, da es Aussagen über das Outcome septischer Patienten ermöglicht und in kurzer Zeit bestimmt werden kann. Casey et al. berichten über eine Mortalität von fast 75% bei septischen Patienten, falls die IL-6-Konzentration im Serum einen Wert von 500 pg/ml übersteigt<sup>79</sup>.

IL-6-Anstiege durch den CPB stellen keine CPB-spezifische Reaktion dar, da dieser Anstieg auch bei anderen großen, nichtkardialen Operationen zu beobachten ist<sup>80</sup>. Der Anstieg zeigt einen ersten Peak vier bis sechs Stunden postoperativ, einen

zweiten nach 12 bis 18 Stunden. Hinsichtlich der Klinik korreliert dieser erste Peak mit Wandbewegungsstörungen in der transösophagealen Echokardiographie [TEE], der zweite mit ischämischen Veränderungen im EKG. Die IL-6 Spiegel korrelieren zudem mit dem Herzindex [HI] und dem systemischen Gefäßwiderstand [SVR]<sup>32</sup>.

### **Interleukin 8**

IL-8 wird von Monozyten, Endothelzellen, Makrophagen und Fibroblasten produziert, ebenfalls als Folge einer Stimulation durch Endotoxin, TNF- $\alpha$  und IL-1<sup>81</sup>.

IL-8 selbst stimuliert die Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen für neutrophile Granulozyten und die Freisetzung proteolytischer Enzyme und freier Sauerstoffradikale durch neutrophile Granulozyten<sup>28,68,76</sup>. IL-8-Spiegel sind bereits während des CPB erhöht; ihr Anstieg beginnt in der Wiedererwärmungsphase mit Spitzenkonzentrationen nach ein bis drei Stunden; 24 Stunden postoperativ können oft noch erhöhte IL-8 Konzentrationen nachgewiesen werden<sup>68,82</sup>. IL-8 wird mit myokardialen Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels in Verbindung gebracht, wobei die IL-8 Spitzenkonzentrationen mit dem Grad der Abnormitäten im TEE positiv korrelieren<sup>32</sup>. Die IL-8 Spiegel korrelieren positiv mit der Dauer von Operation und CPB<sup>74</sup>.

### **TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  ist ein Polypeptid und wird durch Stimuli wie LPS, IL-1, plättchenaktivierender Faktor [engl.: *platelet activating factor*, PAF] und C5a unter anderem von Makrophagen und Monozyten produziert. Es existiert sowohl in einer löslichen als auch in einer in der Zellmembran verankerten Form. Beide können die gleichen biologischen Effekte auslösen.

TNF- $\alpha$  steigt typischerweise von Ende des CPB bis etwa zwei Stunden danach an<sup>32</sup>. Der Spiegel kann einem zweigipfligen Verlauf folgen mit einem zweiten Peak 18 Stunden postoperativ<sup>2</sup>. Der erste Peak zwei Stunden postoperativ korreliert mit Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels im TEE. Bei Patienten mit erhöhtem postoperativem Sauerstoffbedarf ist TNF- $\alpha$  erhöht<sup>32</sup>.

Bei Versuchen an Ratten konnte nachgewiesen werden, dass TNF- $\alpha$  zu einer drastischen Erhöhung der systemischen Gefäßwandpermeabilität führt. Die Beeinflussung der Barrierefunktion der Lungengefäße führt zu erhöhtem Wassergehalt in der Lunge und damit schlechterer Oxygenierung<sup>37</sup>. Weiterhin verursacht es Myokarddysfunktion und hämodynamische Instabilität nach CPB<sup>83,84</sup>. Das während des CPB freigesetzte TNF- $\alpha$  führt aufgrund glomerulärer Fibrinablagerung und Vasokonstriktion zu einer Verminderung der glomerulären Filtrationsrate und zu Nierendysfunktion<sup>37</sup>. TNF- $\alpha$  verursacht Fieber und verstärkt die inflammatorische Reaktion zusätzlich durch Erhöhung der IL-6 und IL-8 Produktion<sup>68,73,85</sup>. Es veranlasst neutrophile Granulozyten zur Degranulation und zur Adhäsion an Endothelzellen<sup>85</sup>.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten proinflammatorischen Cytokine zeigt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Proinflammatorische Cytokine in der Übersicht. Modifiziert nach Laffey et al.<sup>63</sup>**

TNF- $\alpha$  = Tumor Nekrose Faktor  $\alpha$ , IL = Interleukin, iNOS = induzierbare Stickoxidsynthetase.

<b>Cytokin</b>	<b>Bildungsort</b>	<b>Funktionen</b>
IL-1 $\beta$	Makrophagen	primärer Mediator der Entzündungsreaktion
	Monozyten	Auslösung der zellvermittelten Immunreaktion
	Endothelzellen	Aktivierung von T-Zellen und Makrophagen
		Expression von iNOS
		Prostaglandinproduktion
IL-6	Makrophagen	späterer Mediator der Entzündungsreaktion
	T-Helferzellen	Lymphozytenaktivierung
		Differenzierung von B-Zellen und Antikörperproduktion
IL-8	Makrophagen	späterer Mediator der Entzündungsreaktion
	T-Zellen	Chemotaxis neutrophiler und basophiler Granulozyten
	Endothelzellen	Regulierung der Aktivität neutrophiler Granulozyten (Chemotaxis, transendotheliale Migration, etc.)
TNF- $\alpha$	Makrophagen	primärer Mediator der Entzündungsreaktion
	Monozyten	Freisetzung proinflammatorischer Cytokine
	natürliche Killerzellen	Freisetzung und Aktivierung neutrophiler Granulozyten
	T und B Zellen	Makrophagen-/Monozytenaktivierung
	Mastzellen	Aktivierung von Komplement- und Gerinnungskaskade
	Endothelzellen	Synthese von Adhäsionsmolekülen

### **2.2.2.2 Antiinflammatorische Cytokine**

Die Ausschüttung proinflammatorischer Cytokine durch den CPB wird ausgeglichen durch eine phasenweise verlaufende antiinflammatorische Antwort. Dabei werden große Mengen löslicher Cytokinrezeptoren, Cytokinrezeptorantagonisten und antiinflammatorischer Cytokine freigesetzt<sup>75</sup>. Dazu zählen IL-10, IL-1-Rezeptorantagonist [IL-1ra], transforming growth factor  $\beta$  [TGF- $\beta$ ] und lösliche TNF-Rezeptoren 1 und 2 [TNFrp55 und TNFrp75].

**Interleukin 10**

IL-10 ist ein wirksamer Inhibitor der Produktion von IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$  und fördert die Freisetzung von IL-1ra<sup>68,86</sup>. Es wird überwiegend in der Leber gebildet<sup>87</sup>.

Bereits gegen Ende des CPB finden sich massiv erhöhte Spiegel von IL-10<sup>88</sup>. Tabardel et al. zeigten, dass Vorbehandlung von CABG-Patienten mit Methylprednisolon zu einer vermehrten Freisetzung von IL-10 während des CPB führt<sup>89</sup>. Giomarelli et al. fanden in ihrer Studie in einer mit Steroiden vorbehandelten Patientengruppe ebenfalls eine signifikant höhere Menge an IL-10 kombiniert mit verminderten Spiegeln proinflammatorischer Cytokine bei CPB verglichen mit einer Placebogruppe<sup>90</sup>.

**Lösliche TNF- $\alpha$  Rezeptoren**

Die zwei TNF- $\alpha$  Rezeptoren TNFRp55 und TNFR75 findet man auf fast allen Körperzellen. Durch proteolytische Abspaltung der extrazellulären Domänen zellständiger TNF-Rezeptoren entstehen diese TNF-bindenden Proteine, die als lösliche TNF-Rezeptoren bezeichnet werden<sup>91</sup>. TNF- $\alpha$ , das an die löslichen Rezeptoren gebunden ist, gelangt nicht mehr zu den Zielzellen und kann damit keine TNF- $\alpha$  typischen Reaktionen mehr auslösen.

Herzchirurgische Operationen triggern die Freisetzung von TNF- $\alpha$  sowie den löslichen Rezeptoren TNFRp55 und TNFR75. Diese Beobachtung erscheint noch ausgeprägter bei Patienten, die ein SIRS oder MODS entwickeln<sup>92</sup>. Die Messung von TNFRp55 wird seit kurzem sogar als besserer Parameter für die Beurteilung einer inflammatorischen Antwort auf eine herzchirurgische Operation angesehen als TNF- $\alpha$  selbst. Er ist der verlässlichste Parameter für eine Cytokinämie und korreliert hervorragend mit dem klinischen Outcome der Patienten<sup>93,94</sup>. Erhöhte Plasmaspiegel

---

werden mit einer erhöhten Morbidität nach herzchirurgischen Operationen mit einem CPB in Verbindung gebracht. Bereits präoperativ erhöhte Werte sind starke Prädiktoren für postoperative Komplikationen wie verlängerten Intensivaufenthalt oder Tod<sup>93</sup>.

In Tabelle 2 sind die wichtigsten antiinflammatorischen Cytokine zusammengestellt.

**Tabelle 2: Antiinflammatorische Cytokine in der Übersicht. Modifiziert nach Laffey et al<sup>63</sup>.**

IL-1ra = Interleukin 1 Rezeptorantagonist, TNFsr = löslicher TNF-Rezeptor

<b>Cytokin</b>	<b>Bildungsort</b>	<b>Funktion</b>
IL-10	Makrophagen	potenter Inhibitor der Produktion/Freisetzung von TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 und IL-18
TGF- $\beta$	Makrophagen Lymphozyten Thrombozyten	vermindert Bildung proinflammatorischer Cytokine vermindert Lymphozytenaktivierung
IL-1ra		spezifischer Antagonist von IL-1 $\beta$ vermindert möglicherweise Inflammation durch Bindung von zirkulierendem IL-1 $\beta$
TNFrp55 und TNFrp75		spezifischer Antagonist von TNF- $\alpha$ vermindert möglicherweise Inflammation durch Bindung von zirkulierendem TNF- $\alpha$

### **2.2.2.3 Zelluläre Immunantwort**

Endothelzellen und neutrophile Granulozyten greifen nach ihrer Aktivierung in die inflammatorische Reaktion mit ein. Als Folge ihrer Aktivierung erlangen neutrophile Granulozyten und Endothelzellen die Fähigkeit zur gegenseitigen Adhäsion über die Freisetzung gespeicherter oder neu gebildeter Proteine. Anschließend können neutrophile Granulozyten ins Gewebe einwandern und dort durch Freisetzung von Toxinen zu Schäden führen<sup>8</sup>.

### **2.2.2.3.1 Leukozytenaktivierung**

Der CPB führt zur Aktivierung von Leukozyten, insbesondere neutrophiler Granulozyten. Diese können sowohl direkt durch Abgabe proteolytischer Enzyme (Elastase, Metalloproteinase, Lactoferrin) als auch indirekt durch Freisetzung inflammatorischer Mediatoren, vor allem IL-1, -6, -8 und TNF- $\alpha$  Gewebe zerstören. Dies führt wiederum zur Aktivierung weiterer Zellen (siehe auch Tabelle 1).

Der Prozess der Adhäsion neutrophiler Granulozyten an das Endothel verläuft in zwei Schritten. Er ist eine entscheidende Komponente der inflammatorischen Antwort und führt zu ausgedehntem Endothelschaden<sup>95</sup>. Die neutrophilen Granulozyten reagieren auf inflammatorische Mediatoren zunächst mit dem sogenannten „Rolling“ (rollen entlang der Gefäßwand), anschließend erfolgt eine Adhäsion an die Gefäßwand und schließlich wandern sie über das Endothel in entzündetes Gewebe ein<sup>32</sup>. Die Adhäsion erfolgt mittels spezifischer Adhäsionsmoleküle. Dabei konnten drei verschiedene Klassen identifiziert werden: Selectine (exprimiert auf neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen), Integrine (nur auf Leukozyten) und Adhäsionsmoleküle einer Immunglobulinsuperfamilie (nur auf Endothelzellen)<sup>96</sup>.

Nach deren Einwanderung ins Gewebe kommt es dort zur Degranulation mit Freisetzung toxischer Substanzen, proteolytischer Enzyme und proinflammatorischer Mediatoren, durch die weitere Leukozyten rekrutiert werden<sup>32</sup>.

#### **Rolling**

Ohne Inflammation bewegt sich ein Leukozyt mit etwa 1000  $\mu\text{m/s}$  zusammen mit den Erythrozyten im Zentrum der Blutgefäße. Während der ersten Phase der Adhäsion werden die Leukozyten langsamer und rollen mit nur noch 30  $\mu\text{m/s}$ <sup>95</sup> entlang der Endotheloberfläche; dieser Prozess wird vermittelt über das Vorhandensein der

---

Selectine (E-Selektin auf aktivierten Endothelzellen, P-Selektin auf Endothelzellen und Thrombozyten, L-Selektin auf der Zellmembran neutrophiler Granulozyten), welche eine lockere Bindung zwischen Leukozyten, Thrombozyten und Endothelzellen herstellen. C5a, welcher durch die Aktivierung des Komplementsystems entsteht (siehe oben), stimuliert die Bildung von P-Selectin<sup>97</sup>. P-Selectin wird in Vakuolen im Cytoplasma gespeichert und kann bei Aktivierung der Endothelzellen durch Exozytose schnell freigesetzt werden<sup>98</sup>. Dieser Vorgang könnte für die schnelle Leukozytenaktivierung im Lungenkreislauf verantwortlich sein, die unmittelbar nach CPB Beginn auftritt<sup>97</sup>. E-Selectin wird von aktiviertem Endothel *de novo* gebildet<sup>32</sup>.

### **Adhäsion**

Im zweiten Schritt werden die Leukozyten über Integrine auf ihrer Zelloberfläche schließlich fest an das Endothel gebunden. Jedes Integrin besteht aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit. Es wurden bisher sechs Unterfamilien identifiziert. Eine davon wird nur auf der Oberfläche von Leukozyten exprimiert: ihre gemeinsame  $\beta$ -Kette wird als CD18 bezeichnet, ihre  $\alpha$ -Untereinheiten mit CD11a, CD11b bzw. CD11c<sup>8</sup>. Sie vermittelt die Adhäsion zwischen Leukozyten und anderen Zellen.

CD11a/CD18 kommt in weitgehend konstanten Konzentrationen vor. CD11b/CD18 steigt bei Aktivierung neutrophiler Granulozyten durch verschiedene Entzündungsmediatoren, darunter PAF und IL-8, deutlich an<sup>32,37,95</sup>. CD11b/CD18 dient als frühzeitiger Indikator der Leukozytenaktivierung; seine Expression steigt während des CPB signifikant an<sup>99</sup>. Die Hemmung der CD11/CD18 Expression verbessert die myokardiale Funktion nach herzchirurgischen Operationen bei Neugeborenen<sup>63</sup>.

---

Aktivierte Integrine binden an Adhäsionsmoleküle: intercellular adhesion molecule [ICAM-1 und -2], vascular cell adhesion molecule [VCAM], platelet endothelial cell adhesion molecule [PECAM]. Alle drei sind Mitglieder der Immunglobulinfamilie; sie werden auf den aktivierten Endothelzellen vermehrt exprimiert. ICAM-1 und -2 veranlassen die Adhäsion von neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen. Die Expression von ICAM-1 wird induziert nach Stimulation der Endothelzellen durch TNF- $\alpha$ , IL-1 oder Endotoxin. Sein höchster Spiegel wird nach etwa zwei Stunden erreicht und bleibt für etwa 24 Stunden bestehen<sup>8</sup>.

Cytokine erhöhen die Expression von ICAM, VCAM und PECAM auf der Endotheloberfläche.

### **Einwanderung ins Gewebe**

Der nächste Schritt der Inflammation ist die Einwanderung der neutrophilen Granulozyten durch die Gefäßwand ins umgebenden Gewebe<sup>8</sup>. Die Bindung der Integrine mit den Adhäsionsmolekülen ICAM und VCAM führt zur festen Bindung der Leukozyten an das Endothel. Sie verändern ihre Form und verlassen durch transendotheliale Migration die Zirkulation und wandern ins Interstitium<sup>95,100</sup>.

Die Bindung an CD11b/CD18 veranlasst Leukozyten zur Degranulation und zur Freisetzung der proteolytischen Enzyme Elastase, Lactoferrin und Myeloperoxidase aus intrazellulären Granula<sup>95</sup>. Diese Enzyme ermöglichen den neutrophilen Granulozyten, sich ihren Weg durch das subendotheliale Gewebe buchstäblich zu fressen. Nach Durchdringen der endothelialen Basalmembran gelangen sie ins extravasale Gewebe, wo sie durch die Produkte ihrer anhaltenden Aktivierung zu Gewebeschädigung und resultierenden Organdysfunktionen führen<sup>8</sup>.

Neben den proteolytischen Enzymen setzen neutrophile Granulozyten auch Eicosanoide (siehe 2.5) und toxische Sauerstoffradikale frei<sup>100,101</sup>. Letztere stimulieren die Fettsäureperoxidation der Endothel- und Muskelzellmembranen (siehe unten), was zu weiterer zellulärer Dysfunktion, Ödembildung und zum Zelltod führt<sup>37</sup>.

Der komplexe Prozess der Koordination von Adhäsionsmolekülen und Regulation der Leukozytenmigration wird durch PAF, IL-8 und C5a gesteuert<sup>32,102</sup>. Kehren Cytokin- und C5a-Konzentration wieder auf Normwerte zurück, verlieren die Endothelzellen ihre adhäsiven Eigenschaften. Dies limitiert die inflammatorische Antwort bei den meisten Patienten nach herzchirurgischer Operation<sup>32</sup>.

Die zelluläre Immunantwort spielt eine wichtige Rolle bei der inflammatorischen Reaktion auf den CPB. Die Verwendung eines CPB führt innerhalb von kürzester Zeit zu einem Anstieg von Integrinen und Selectinen<sup>63</sup>. Diese sinken innerhalb weniger Stunden wieder auf Normwerte ab, werden aber dennoch für erhebliche Organdysfunktion in der postoperativen Periode verantwortlich gemacht<sup>37</sup>. Der CPB aktiviert Monozyten und Makrophagen über vermehrte Produktion eines Lockstoffes für Monozyten und vermehrter Bildung von Makrophagenadhäsionsmolekülen und Cytokinen<sup>63</sup>.

Während des CPB setzen neutrophile Granulozyten Elastase, Lactoferrin und Myeloperoxidase frei<sup>4,34</sup>. Alle drei Enzyme steigen während des CPB an und erreichen ihren Höchstwert gegen Ende des CPB; Myeloperoxidase und Lactoferrin fallen rasch wieder auf präoperative Werte ab, während die Elastase über mindestens 24 Stunden postoperativ erhöht bleibt<sup>2,32,103</sup>. Patienten, die ein MODS entwickeln, zeigen signifikant höhere Elastasespiegel am Ende des CPB als die ohne

---

Komplikationen. Elastase, eine Serinprotease, scheint die Migration der neutrophilen Granulozyten in extravasales Gewebe zu vermitteln<sup>32,104</sup>.

Zu Beginn des CPB kommt es zu einem sofortigen Abfall der Leukozytenzahlen durch Hämodilution und Adsorption an die Oberfläche des CPB<sup>4</sup>. Bis zu 50% der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten werden nach Öffnen der Aortenklappe in Lungenkapillaren sequestriert, abhängig von der Dauer des CPB und der Zeit bis zur Öffnung der Aortenklappe. Die Sequestrierung pulmonaler neutrophiler Granulozyten ist assoziiert mit dem histologischen Nachweis schwerer Lungenschädigung (Endothelzellen und Pneumozyten Typ II)<sup>63</sup>.

Die Bindung von Integrinen mit P-Selektin auf Thrombozyten führt zur Bildung von Mikroaggregaten aus Leukozyten und Thrombozyten. Die Verhinderung der Freisetzung von NO aus Endothelzellen durch freie Sauerstoffradikale verursacht eine Vasokonstriktion. Diese Kombination aus Vasokonstriktion und Mikroaggregaten ist verantwortlich für die Obstruktion der Mikrozirkulation und die daraus resultierende mangelnde Reperfusion nach Ischämie<sup>37</sup>.

#### **2.2.2.3.2 Endothelzellen**

Das Gefäßendothel wirkt dynamisch an der Funktion von Zellen und Organen mit. Es ist unmittelbar an einer Reihe von physiologischen und pathologischen Prozessen beteiligt. Es kontrolliert den Gefäßtonus und die Gerinnung und steuert die Passage von Leukozyten an den Ort der Entzündung. Letzteres geschieht durch die Bildung von Adhäsionsmolekülen und durch Freisetzung löslicher Mediatoren.

Die inflammatorische Antwort auf den CPB ist charakterisiert durch umfassende Endothelaktivierung und diffuse Endotheldysfunktion mit daraus resultierender Organschädigung<sup>105</sup>. Die Aktivierung erfolgt durch Komplement, Cytokine, Endotoxin

und die Ischämierperfusion<sup>3</sup>. Stimulation durch inflammatorische Mediatoren wie TNF- $\alpha$ , IL-1, Endotoxin und reaktiver Sauerstoffspezies [ROS] führt zur Aktivierung des nuklearen Faktors kappa B [NF- $\kappa$ B]. Dieser führt zur vermehrten Expression endothelialer proinflammatorischer Cytokine und von Leukozytenadhäsionsmolekülen<sup>37</sup>.

Das aktivierte Endothel ist entscheidend beim Zusammenspiel von Inflammation und Gerinnung durch Exprimierung von Proteinen, die eine zentrale Rolle bei der Aktivierung des Gerinnungssystems spielen<sup>32,43</sup>. Die Expression von Adhäsionsmolekülen vermittelt die Wechselwirkung zwischen Endothel und neutrophilen Granulozyten. Durch deren Bindung an das Endothel kommt es zu ihrer Aktivierung und Degranulierung. Dies verursacht weitere Schädigung durch Erzeugung eines kapillären Lecks mit resultierender Ödembildung<sup>32,95</sup>. Die Endothelverletzung, zusätzlich unterstützt durch Freisetzung von IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$ , führt zur Bildung eines Gewebefaktors. Dieser aktiviert den extrinsischen Weg der Gerinnung, was in einer disseminierten intravaskulären Gerinnung enden kann<sup>43,44</sup>.

Das Gefäßendothel spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese von Mikrozirkulationsstörungen nach dem CPB. Die Regulation des Gefäßtonus wird über eine Reihe von endothelvermittelten Faktoren wie NO, Prostacyclin, Endothelin und Thromboxan A<sub>2</sub> gesteuert<sup>106</sup>. Der Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes nach dem CPB ist die Folge einer verminderten NO-Freisetzung aus dem Lungenendothel<sup>105</sup>.

### **2.2.2.3.3 Thrombozytenaktivierung**

Thrombozyten spielen eine weitere entscheidende Rolle bei den Inflamationsmechanismen durch Freisetzung von Plasminogen und Fibrinogen.

---

Aktivierte Thrombozyten setzen IL-8, einen chemischen „Lockstoff“ für neutrophile Granulozyten, und MCP-1 (engl.: *monocyte chemoattractant protein-1*), einen „Lockstoff“ für Monozyten frei und triggern dadurch deren Rekrutierung<sup>32</sup>.

Der CPB hat mehrfache Effekte auf die Thrombozyten. Die Störungen der Homöostase nach Anwendung des CPB sind Folge einer verminderten Thrombozytenzahl und -funktion<sup>107,108</sup>. Die absolute Zahl der Thrombozyten wird durch den CPB vermindert. Die Passage des Oxygenators führt zu einer Verminderung ihrer Zahl durch Anlagerung an die fremde Oberfläche. Zusätzlich werden 25 bis 30% der Thrombozyten während des CPB in Lunge und Milz abgebaut. Durch die Passage des Oxygenators aggregieren die Thrombozyten und setzen Thromboxan A<sub>2</sub> [TXA<sub>2</sub>] frei. Dieses wirkt stark vasokonstriktorisch und fördert zusätzlich die Thrombozytenaggregation<sup>32</sup>.

Durch den CPB aktivierte Thrombozyten exprimieren vermehrt P-Selektin auf ihrer Oberfläche<sup>32,37</sup>. Rinder und Fitch konnten zeigen, dass die Zahl der P-Selectin-positiven Thrombozyten bzw. der Leukozyten-Thrombozyten-Komplexe durch den CPB ansteigen<sup>32</sup>.

Über ihre Interaktion mit den aktivierten Leukozyten tragen die aktivierten Thrombozyten zusätzlich zur inflammatorischen Reaktion auf den CPB bei.

#### **2.2.2.4 Transkriptionsfaktor**

NF- $\kappa$ B ist ein inaktiver, in ruhenden inflammatorischen Zellen vorhandener induzierbarer Transkriptionsfaktor, der an der Regulation der Transkription vieler proinflammatorischer Gene, darunter Cyclooxygenase-2, ICAM-1, VCAM-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, NOS unter anderem beteiligt ist. Er wird durch Stimuli wie IL-1, TNF- $\alpha$ , LPS bzw. Endotoxin, UV-Licht, Wachstumsfaktoren, freie Sauerstoffradikale und virale Infektion aktiviert<sup>109</sup>. Unterschiedliche Formen von NF- $\kappa$ B mit unterschiedlichen DNA-Angriffsstellen wurden bereits beschrieben. NF- $\kappa$ B ist an ein inhibitorisches Protein, die sogenannten inhibitorische Untereinheit I $\kappa$ B, im Cytoplasma verschiedener Zelltypen, darunter auch Endothelzellen und Leukozyten, gebunden<sup>37</sup>. Nach Stimulation wird dieser Komplex durch eine spezifische Kinase (I $\kappa$ B-Kinase) phosphoryliert; dadurch wird das I $\kappa$ B abgespalten und inaktiviert. Das verbleibende NF- $\kappa$ B wird in den Zellkern transportiert, bindet dort an die DNA und induziert die Expression von Genen verschiedener inflammatorischer Mediatoren, vor allem Cytokine, iNOS, Arachidonsäuremetabolite und Adhäsionsmoleküle<sup>37,110</sup>. IL-10 blockiert die NF- $\kappa$ B-Aktivität durch Hemmung der I $\kappa$ B-Phosphorylierung und der Bindung von NF- $\kappa$ B an die DNA<sup>37</sup>. Yeh et al. konnten im Tierversuch zeigen, dass die Applikation von Cucurmin, einem pflanzlichen Hemmstoff von NF- $\kappa$ B, den Anstieg der proinflammatorischen Cytokine abschwächt und das Auftreten der Apoptose von Myokardzellen vermindert<sup>111</sup>. In weiteren Tiermodellen konnten Hinweise dafür erbracht werden, dass die Hemmung von NF- $\kappa$ B einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz zur Verminderung einer systemischen Entzündungsreaktion bzw. zur Verringerung des Ischämierereperfusionsschadens nach CPB darstellt<sup>112,113</sup>.

---

Klinische Daten und publizierte klinische Studien zur Anwendung von Hemmstoffen des NF- $\kappa$ B liegen bisher nicht vor.

### **2.2.2.5 Freie Sauerstoffradikale**

Leukozytenaktivierung führt zur Bildung und Freisetzung freier, toxischer Sauerstoffradikale; dazu zählen Superoxidanion ( $O_2^{\cdot-}$ ), Sauerstoffperoxid ( $H_2O_2$ ), Hydroxylion ( $OH^{\cdot}$ ) und einzelne Sauerstoffatome ( $^1O_2$ ). Diese Radikale sind für eine ganze Reihe von Zelltypen schädlich, wobei Endothelzellen und Fibroblasten am verletzlichsten zu sein scheinen. Der genaue Mechanismus ihrer Toxizität ist unklar; die wichtigste Komponente ihrer Toxizität scheint jedoch die Peroxidation von Lipiden in den Zellmembranen darzustellen<sup>114</sup>. Die Produkte dieser Peroxidation verursachen weiteren Zellschaden (siehe 2.5.3).  $OH^{\cdot}$  kann zudem direkt C5 in seine aktive Form spalten und so im Sinne eines positiven Feedbackmechanismus die inflammatorische Reaktion durch Bildung weiterer aktivierender Faktoren verstärken<sup>114,115</sup>.

Die Radikale wirken auf die Lipide in der Zellmembran ein und erhöhen die Permeabilität; sie können außerdem die kardiale und pulmonale Funktion verschlechtern<sup>116,117</sup>. Ihre direkte Messung *in vivo* ist schwierig, es konnte jedoch über eine Reihe von indirekten Methoden eine vermehrte Aktivität freier Sauerstoffradikale während und nach dem CPB gemessen werden<sup>118,119</sup>. So konnte ein Zusammenhang zwischen Ausmaß der Komplementaktivierung und Anstieg der Lipidperoxidation durch freie Radikale gezeigt werden<sup>38</sup>. Freie Sauerstoffradikale können zudem die Verfügbarkeit von NO vermindern; dies kann zu Vasospasmus und Thrombenbildung nach Reperfusion des ischämischen Herzens führen<sup>120,121</sup>.

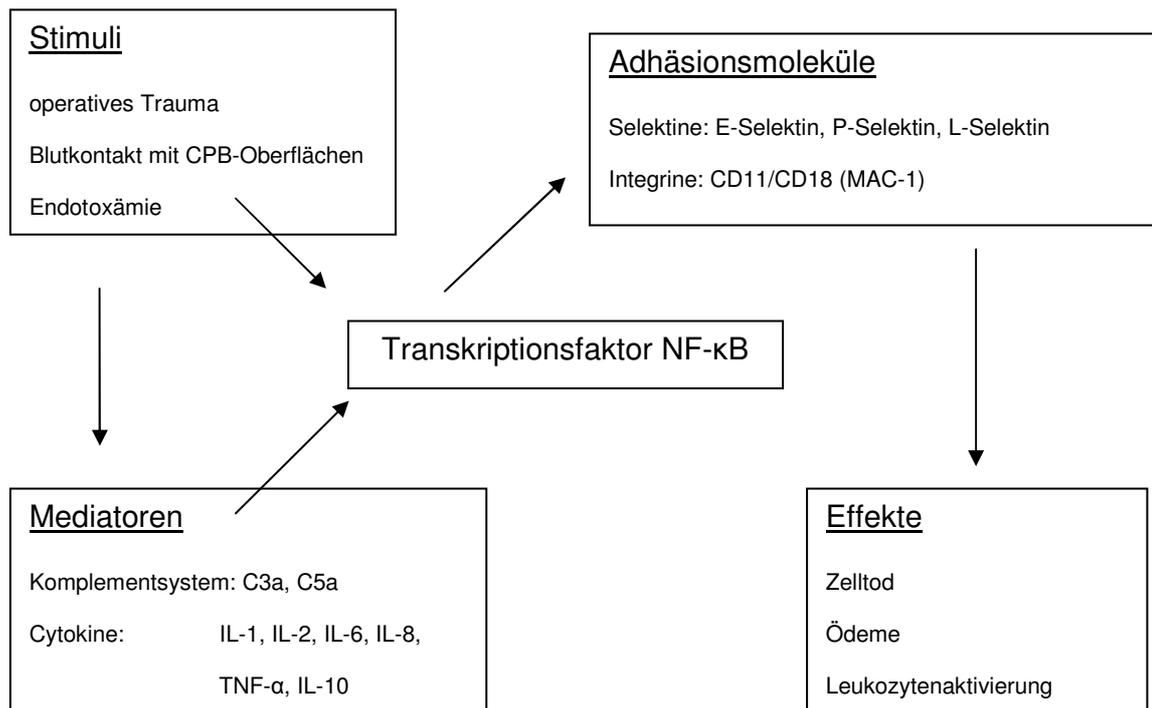
---

### **2.2.2.6 Platelet-activating factor**

PAF ist ein Phospholipid, welches passiv durch radikalgetriggerte Oxidation und aktiv von mehreren Zellarten, darunter Thrombozyten und vaskuläre Endothelzellen, gebildet wird<sup>122</sup>. PAF führt zur Aktivierung und Aggregation von Leukozyten und spielt eine wichtige Rolle beim Ischämie-Reperfusionsschaden des Myokards bei CPB<sup>122,123</sup>. Experimentelle Studien bestätigten, dass PAF eine Schlüsselrolle bei myokardialer und pulmonaler Schädigung nach CPB zukommt<sup>124,125</sup>. Frey et al. konnten *in vivo* zeigen, dass oxidativer Stress zur Bildung von PAF-ähnlichen Mediatoren aus Phospholipiden im Plasma von Patienten führt<sup>126</sup>. Die Hemmung von PAF könnte daher eine therapeutische Option zur Reduzierung der Morbidität nach CPB darstellen<sup>121,122</sup>. Klinische Studien wurden hierzu jedoch bisher nicht publiziert.

### **2.2.2.7 Arachidonsäuremetabolite**

Eine wichtige Rolle bei der Inflammation spielen auch sogenannte Eicosanoide, welche aus AA entstehen. Unter den Arachidonsäuremetaboliten unterscheidet man Prostaglandine, Leukotriene und Thromboxane. Sie stellen humorale inflammatorische Mediatoren dar und werden von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen nach deren Stimulation durch chemotaktische Substanzen wie C5a oder IL-8 produziert<sup>8</sup>. Detaillierte Ausführungen zu diesem Thema folgen unter 2.5.



**Abbildung 3: Überblick über die inflammatorische Reaktion auf den CPB (modifiziert nach Paparella<sup>37)</sup>)**

## 2.3 Klinische Auswirkungen des CPB auf die Organsysteme

Die gewebeschädigenden Effekte der inflammatorischen Reaktion verursachen Dysfunktionen verschiedener Organsysteme; das klinische Gesamtbild wird als „Postperfusionssyndrom“ bezeichnet<sup>8</sup>. Die wichtigsten betroffenen Organe werden nachfolgend dargestellt.

### 2.3.1 Pulmonales System

Die häufigste klinische Manifestation des Postperfusionssyndroms betrifft das respiratorische System. Eine akute Funktionseinschränkung der Lunge [engl.: *acute lung injury*, ALI], definiert durch Hypoxämie und beidseitige Lungeninfiltrate bei normalem Wedgedruck, ist eine schwere Komplikation nach CPB. Das Auftreten und die Schwere eines ALI wurden immer wieder mit der Dauer des CPB korreliert<sup>63</sup>.

Schweres ALI tritt selten auf (1-3%), ist dann aber mit einer Mortalität von 50% verbunden<sup>63</sup>. Weniger schwere Ausprägungen, charakterisiert durch zum Beispiel verminderten Horowitzindex, verschlechtertes Ventilations-/Perfusionsverhältnis oder verminderte Lungencompliance, treten in etwa 12% der Fälle nach Anwendung des CPB auf<sup>63</sup>. Histologische Untersuchungen konnten zeigen, dass der CPB schwere Schäden an Endo- und Epithel sowie dem Interstitium in der Lunge verursacht<sup>63</sup>. Bis zu 50% der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten werden während der Reperfusion in Lungenkapillaren sequestriert<sup>8,63</sup>. Diese Sequestration führt zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von C3a und C5a, zur Freisetzung proteolytischer Enzyme und der Bildung toxischer Sauerstoffradikale durch die neutrophilen Granulozyten<sup>8,63</sup>. Strategien, die die inflammatorische Reaktion durch den CPB vermindern, können ebenso die Intensität eines ALI vermindern. Die Hemmung der Komplementaktivierung beispielsweise resultiert in einer signifikanten Reduzierung von postoperativem ALI nach CPB<sup>63</sup>.

### **2.3.2 Kardiovaskuläres System**

Schwere kardiovaskuläre Komplikationen (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz) treten perioperativ bei mindestens 10% der CABG Patienten auf<sup>63</sup>. In einer großangelegten Studie mit 566 CABG-Patienten erfüllten 25% die Kriterien eines Myokardinfarktes<sup>127</sup>. Hämodynamische Instabilität während herzchirurgischer Operationen könnte die Folge einer systemischen Überschwemmung mit proinflammatorischen Cytokinen wie IL-6 sein<sup>63</sup>. Wandbewegungsstörungen und ischämische myokardiale Episoden korrelieren beispielweise mit der IL-6 und IL-8 Konzentration im Plasma<sup>32</sup>. Die Dysfunktion des kardiovaskulären Systems korreliert zudem direkt mit den Plasmaspiegeln von C3a und Elastase<sup>32,83,128</sup>.

Veränderungen der NO-Homöostase spielen in der Pathogenese kardiovaskulärer Komplikationen nach CPB ebenfalls eine Rolle. Das Myokard produziert physiologischerweise NO über cNOS. Dieses hat wichtige kardioprotektive Funktionen, unter anderem Regulierung des Gefäßtonus und der Kontraktilität<sup>63</sup>. Aktivierung der iNOS durch proinflammatorische Cytokine führt zu einer massiv erhöhten Produktion von NO in Myozyten. In diesem Zusammenhang hat NO schädliche Wirkungen und bewirkt eine myokardiale Dysfunktion<sup>63</sup>. IL-1 $\beta$  stimuliert die NO-Produktion über die iNOS und unterdrückt die myokardiale Kontraktilität über einen NO-abhängigen Mechanismus<sup>63</sup>.

### **2.3.3 Zentrales Nervensystem**

Neurologische Komplikationen erhöhen die perioperative Morbidität nach herzchirurgischen Operationen und können die Mortalität um den Faktor 10 steigern<sup>129</sup>. Fokalneurologische Defizite wie transitorische ischämische Attacken und Schlaganfälle treten in 1-3% der Fälle auf<sup>63</sup>. Eine postoperative kognitive Dysfunktion tritt bei 69% der Patienten unmittelbar nach der Operation auf und persistiert bei 36% der Patienten nach einem herzchirurgischen Eingriff für mindestens einen Monat<sup>63</sup>.

Die inflammatorische Antwort auf den CPB spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung dieser neurologischen Schäden. Die Beeinflussung der Immunantwort kann somit potenziell neurologische Komplikationen verringern.

Aprotinin, eine Substanz mit antiinflammatorischer Wirkung, vermindert beispielsweise das Auftreten postoperativer Schlaganfälle<sup>130</sup>. Heparinbeschichtete Kreisläufe reduzieren die Kontaktaktivierung der Inflammation und konnten somit die Inzidenz neurologischer Dysfunktionen beim Menschen verringern<sup>63</sup>.

### **2.3.4 Renales System**

Perioperative Beeinträchtigung der Nierenfunktion tritt bei 7-13% der Patienten nach Anwendung des CPB auf. Bei 1-1,5% der Patienten wird eine Hämodialyse erforderlich, dies resultiert in einer Mortalität von 28-64%<sup>63</sup>. Die Inzidenz einer renalen Dysfunktion hängt direkt mit Dauer des CPB zusammen und wird direkt mit den Plasmaspiegeln von C3a und Elastase in Zusammenhang gebracht<sup>32,83,128</sup>.

Welche Rolle die Inflammation bei der Entstehung renaler Komplikationen spielt, ist bisher nicht endgültig geklärt. Bekannt ist, dass die Freisetzung von TNF- $\alpha$  während des CPB zu vermehrter glomerulärer Fibrinablagerung, renaler Zellapoptose und Vasokonstriktion mit der Folge einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate führt. Strategien zur Verminderung von TNF- $\alpha$  haben zu einer Reduzierung der renalen Dysfunktion nach CPB geführt<sup>37</sup>.

## **2.4 Konzepte zur Vermeidung von SIRS bei herzchirurgischen Patienten**

Die Entwicklung von Strategien, um die Entstehung eines SIRS durch den CPB zu verhindern oder zu minimieren und damit den postoperativen Zustand der Patienten zu verbessern, ist gegenwärtig Ziel intensiver Forschung.

Diverse Ansätze, darunter technische Veränderungen des CPB sowie Beeinflussung auf pharmakologischer oder immunmodulatorischer Ebene, sind bisher in einer Vielzahl von Studien untersucht worden. Es ist zwar möglich, eine Reduzierung der Plasmaspiegel bestimmter inflammatorischer Mediatoren zu erreichen; Beweise für signifikanten klinischen Nutzen wurden bisher jedoch selten erbracht. Im Folgenden werden die bisher angewendeten Ansätze kurz dargestellt.

## **2.4.1 Technische Strategien zur Reduktion der Inflammation nach CPB**

### **2.4.1.1 Beschichtung des Kreislaufsystems**

Die Verbesserung der Biokompatibilität des Blutes mit den Oberflächen des CPB zur Verminderung der Kontaktaktivierung des Immunsystems, vor allem der Komplementkaskade, scheint eine vielversprechende Methode zur Limitierung der Immunantwort auf den CPB zu sein. In verschiedenen Studien wurden versuchsweise beschichtete Kreislaufsysteme eingesetzt unter der Vorstellung, dadurch den direkten Kontakt des Blutes mit der Oberfläche zu verringern.

#### **2.4.1.1.1 Beschichtung mit Heparin**

Seit geraumer Zeit werden mit Heparin beschichtete Schlauchmaterialien eingesetzt. Diese verbessern die Biokompatibilität, vermindern die Kontaktaktivierung und können postoperative kardiovaskuläre, pulmonale und neurologische Komplikationen vermindern<sup>63</sup>. Es wurde mittlerweile mehrfach dargestellt, dass diese Maßnahme zu einer signifikanten Reduzierung der inflammatorischen Reaktion führt:

Svenmarker et al. konnten zeigen, dass daraus auch ein besseres klinisches Outcome der Patienten resultiert<sup>131</sup>. In dem Kollektiv mit Anwendung heparinbeschichteter Materialien waren unter anderem die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die postoperative Beatmungszeit signifikant kürzer, der Blutverlust acht Stunden postoperativ sowie die Leukozytenzahlen signifikant geringer und die postoperativen Gerinnungsstörungen signifikant vermindert.

In einer Studie von Steinberg et al. war die Freisetzung proinflammatorischer Cytokine und von Komplement durch einen heparinbeschichteten CPB signifikant geringer<sup>132</sup>. De Vroege et al. fanden heraus, dass die pulmonale Funktion nach CPB durch Anwendung eines beschichteten Kreislaufs verbessert werden konnte<sup>133</sup>.

---

Gleichzeitig war bei diesen Patienten eine Reihe von inflammatorischen Markern signifikant vermindert. Beschichtete Kreisläufe verringerten in anderen Studien die Aktivierung neutrophiler Granulozyten, minderten den Myokardschaden und reduzierten die Komplementaktivierung<sup>63</sup>.

Nach aktueller Studienlage scheinen heparinbeschichtete Kreisläufe bei Patienten mit geringem Risiko zu einer verminderten inflammatorischen Reaktion und zu einem besseren postoperativen Gasaustausch zu führen. In einer Studie von Videm et al. konnten diese Ergebnisse allerdings bei herzchirurgischen Hochrisikopatienten nicht bestätigt werden<sup>134</sup>.

#### **2.4.1.1.2 Beschichtung mit Poly-2-Methoxyethylacrylat**

Seit einiger Zeit wird versuchsweise statt Heparin eine Beschichtung mit Poly-2-Methoxyethylacrylat [PMEA] verwendet. PMEA war entwickelt worden, um die Biokompatibilität künstlicher Oberflächen zu verbessern. In einer Vergleichsstudie untersuchten Zimmermann et al. drei Gruppen von Patienten<sup>135</sup>. Ein Kollektiv erhielt einen PMEA-beschichteten Membranoxygenator, ein anderes Kollektiv einen Heparin beschichteten, die dritte Patientengruppe einen unbeschichteten Oxygenator. Gemessen wurden im Verlauf des CPB Veränderungen der Gerinnung und der Komplementaktivierung, des Bradykinins und der Expression von Genen, die für proinflammatorische Cytokine (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 und IL-8) codieren. Diese Parameter stiegen zwar in allen drei Gruppen an, jedoch zeigten sich in der PMEA Gruppe jeweils die niedrigsten Werte.

Ueyama et al. verwendeten dieselben Versuchsgruppen und untersuchten Bradykinin, C3a, IL-6 sowie CRP, Leukozyten und den respiratorischen Sauerstoffgradienten. Sie konnten zeigen, dass die Verwendung eines beschichteten

Kreislaufs zu einer verbesserten Lungenfunktion sowie zu einer Verminderung der systemischen Inflammation nach CPB führt<sup>136</sup>. Ninoyima et al. fanden eine Verminderung der Komplementaktivierung (C3a) sowie der Leukozytenaktivierung (Elastasekonzentration) durch PME-beschichtete Kreisläufe<sup>137</sup>.

Zusammenfassend kann man daraus schließen, dass die Anwendung von PME-beschichteten Systemen einen positiven Einfluss auf die Inflammation durch den CPB hat. Die Systeme haben sich jedoch bisher in der klinischen Routine nicht durchgesetzt, was möglicherweise auch auf die hohen Kosten zurückzuführen sein könnte.

#### **2.4.1.2 Blutflussprofil während des CPB**

Entsprechend dem myokardialen Kontraktionsverhalten fließt das Blut physiologischerweise in den Gefäßen stoßweise pulsierend. In zwei Studien wurde geprüft, ob eine Simulierung dieser Pulsationen im CPB einen klinischen Nutzen bringt.

Driessen et al. untersuchten die Unterschiede zwischen pulsatilem und nichtpulsatilem Fluss hinsichtlich Hämodynamik, Oxygenierung und inflammatorischer Reaktion<sup>138</sup>. Dabei zeigten sich keine Unterschiede bei den meisten gemessenen hämodynamischen Parametern (pulmonalarterieller Druck, cardiac output, systemischer Gefäßwiderstand, Wedgedruck und zentraler Venendruck) oder den Oxygenierungsparametern.

Abramov et al. verglichen in einer retrospektiven Studie 1820 Bypasspatienten in zwei Gruppen. Auch sie fanden dabei keinen klinischen Vorteil der pulsatilen Perfusion gegenüber der nichtpulsatilen Form<sup>139</sup>.

### **2.4.1.3 Leukozytenfilter**

Neutrophile Granulozyten spielen bei herzchirurgischen Operationen mit CPB eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der inflammatorischen Immunantwort. Unter diesem Aspekt wurde als antiinflammatorische Strategie in mehreren Studien Leukozytenfilter angewendet.

Baksass et al. untersuchten eine Reihe inflammatorischer Parameter. Diese unterschieden sich dabei jedoch nicht signifikant zwischen den Studiengruppen<sup>140</sup>.

Gu et al. konnten in ihrer Studie belegen, dass die Anwendung eines Leukozytenfilters im CPB zu einer signifikanten Verminderung der im Blut zirkulierenden Leukozyten und Granulozyten führt<sup>141</sup>. Bezüglich der Plasmakonzentrationen von IL-6 konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der pulmonale Gasaustausch war jedoch in der Filtergruppe signifikant besser. Fabbri et al. konnten dies in ihren Untersuchungen nicht bestätigen. Sie fanden bei ihren Patienten keinen verbesserten Gasaustausch (objektiviert durch den Horowitzindex) verglichen mit einer Placebogruppe. Auch hinsichtlich IL-8 und TNF- $\alpha$  zeigten sich keine signifikanten Unterschiede<sup>142</sup>.

Die bisherigen Studienergebnisse sind widersprüchlich; eine wissenschaftliche Evidenz für die routinemäßige Anwendung von Leukozytenfiltern besteht daher nicht. Schwerkranke Patienten scheinen jedoch in den publizierten Untersuchungen mehr von der Anwendung dieser Filter zu profitieren als Patienten mit niedrigem Risiko.

### **2.4.1.4 Absenkung der Körpertemperatur**

Herzchirurgische Eingriffe werden regelhaft in milder Hypothermie (Körperkerntemperatur 32-34 °C) durchgeführt, um die Ischämietoleranz des Myokards zu erhöhen. Gleichzeitig scheint die Anwendung von Normothermie

---

(35-37°C) oder Hypothermie (milde Hypothermie: 32-34°C, mäßige Hypothermie 28-32°C) während des CPB auch Auswirkungen auf die inflammatorische Reaktion zu haben. Die Freisetzung inflammatorischer Mediatoren scheint temperaturabhängig zu sein, wobei ein normothermer CPB verglichen mit Hypothermie zu einer stärkeren inflammatorischen Antwort führt. Milde Hypothermie scheint die inflammatorische Antwort am effektivsten abzuschwächen<sup>143,144</sup>. Tonz et al. fanden heraus, dass bei Hypothermie von  $29,2 \pm 0,5^\circ\text{C}$  die proinflammatorische zelluläre Antwort signifikant verzögert auftritt<sup>100</sup>. Le Deist et al. wiesen weiterhin ein durch Hypothermie ( $27,1 \pm 0,4^\circ\text{C}$ ) signifikant verzögertes Auftreten von Integrinen (CD11b, CD11c) nach. 30 Minuten nach dem CPB waren die Werte jedoch in beiden Gruppen wieder auf gleichem Niveau. Die Hypothermie verzögert folglich nur die Cytokinfreisetzung und Aktivierung neutrophiler Granulozyten<sup>145</sup>.

Beide Studien konnten zudem keine Verbesserung des klinischen Outcomes zeigen.

#### **2.4.1.5 Biventrikulärer Bypass**

Bei der sogenannten Drew-Anderson Technik wird, anders als bei der Standardtechnik des CPB, eine doppelte arterielle Kanülierung in Aorta und Arteria pulmonalis bzw. in rechtem und linkem Vorhof durchgeführt. Der Gasaustausch erfolgt hier mittels mechanischer Beatmung über die eigene Lunge des Patienten welche bei diesem System voll in den Blutkreislauf integriert bleibt. Die Anwendung eines Oxygenators zur Oxygenierung des Blutes ist daher nicht notwendig. Richter et al. konnten in einer randomisierten Kontrollstudie mit 30 elektiven Bypasspatienten zeigen, dass der Einsatz dieser Technik zu einer signifikanten Verringerung der Konzentration der proinflammatorischen Cytokine IL-6 und IL-8 sowie erhöhten Spiegeln antiinflammatorischer Cytokine, zum Beispiel IL-10, führte<sup>146</sup>. Zudem

---

zeigten sich positive Effekte hinsichtlich Blutverlust, Beatmungsdauer und intrapulmonalem Shunt, Oxygenierung und respiratorischem Index. Die Anwendung dieses biventrikulären Bypasssystems führte damit zu einem signifikanten biochemischen und klinischen Benefit. Bis sich ein standardmäßiger Einsatz dieses vielversprechenden Ansatzes im klinischen Alltag durchsetzen wird, sind jedoch noch weitere Studien zur Abschätzung von Nutzen und insbesondere dem Risiko dieser Technik notwendig.

#### **2.4.1.6 Off-Pump CABG**

Die Kenntnis der Komplikationen, die mit der Anwendung eines CPB verbunden sind, hat zu vermehrtem Interesse an CABG Operationen ohne CPB, das heißt „off-pump“ [OPCAB] geführt. OPCAB, also eine koronare Revaskularisation ohne Anwendung des CPB, vermindert die Plasmakonzentrationen von Cytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10 sowie TNFrp55 und TNFrp75. Weiterhin werden positive Effekte auf die zelluläre Immunantwort und die Konzentrationen von Elastase, E-Selectin, C3a und C5a berichtet<sup>63</sup>.

Erste klinische Erfahrungen an ausgewählten Patienten konnten zeigen, dass OPCAB zu signifikant verringerter Beatmungsdauer und geringerem postoperativem Blutverlust führt. Auch der Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus insgesamt war bei Patienten ohne CPB kürzer. In einer retrospektiven Studie verglichen Boyd et al. ältere OPCAB Patienten mit konventionell behandelten. Sie konnten in der OPCAB Gruppe signifikant weniger postoperative kardiovaskuläre Komplikationen sowie eine zügigere Entlassung von der Intensivstation und aus dem Krankenhaus feststellen<sup>63</sup>.

## **2.4.2 Pharmakologische Strategien**

### **2.4.2.1 Proteaseinhibitoren**

Viele Proteine der Cytokin- und Komplementkaskade wie auch der Hämostase sind Serinproteasen. Werden sie aktiviert, katalysieren sie den nächsten Schritt der Kaskade durch Aktivierung weiterer Proteine und lösen so eine Kettenreaktion aus. Spezifische Serinproteasehemmer können in diesen Prozess eingreifen. Der wichtigste und am besten untersuchte Hemmstoff ist Aprotinin, ein unspezifischer Proteasehemmer, der aus Rinderlunge gewonnen wird.

Die Hauptindikation für die Anwendung von Aprotinin in der Herzchirurgie ist seine Rolle als Inhibitor der Kontaktaktivierung der intrinsischen Gerinnung. Perioperativer Blutverlust mit Notwendigkeit der Transfusion von Blutprodukten ist häufig bei herzchirurgischen Operationen. Durch den Einsatz von Aprotinin konnte während und nach herzchirurgischen Operationen eine Verringerung des mittleren Blutverlustes um das zwei- bis vierfache und ein achtfach geringerer Transfusionsbedarf in mehreren Studien gezeigt werden<sup>32</sup>. Verwendet werden High Dose Aprotinin [HDA] mit 6 Mio KIU (*kallikrein inhibiting units*, sogenannte Hammersmith Dosis) und Low Dose Aprotinin [LDA] mit 3 Mio KIU. Levi et al. konnten zeigen, dass LDA vergleichbare Vorteile hinsichtlich des Blutverlustes, aber im Vergleich zur konventionellen Dosis (Hammersmith Protokoll) ein bis zu zweifach niedrigeres Risiko für perioperativen Myokardinfarkt bringt<sup>147</sup>.

Den Proteaseinhibitoren wird auch eine antiinflammatorische Rolle zugesprochen. Diese umfasst eine verminderte Thrombozytenaktivierung, die Aufrechterhaltung der Thrombozytenfunktion sowie eine verminderte Komplementaktivierung<sup>148</sup>. Aprotinin reduziert die Aktivierung und Verstärkung der Plasmaproteinkaskaden des

---

Immunsystems, die zu SIRS führen. Es verbessert die Homöostase indirekt durch Hemmung der Plasmaproteasen Kallikrein und Plasmin<sup>32</sup>:

Eine Senkung des durch den CPB erhöhten Bradykinins im Plasma bzw. ein verminderter Kininogenverbrauch durch Aprotinin konnte in weiteren Untersuchungen gezeigt werden. Der durch Bradykinin verursachte Abfall des Gefäßtonus bzw. des peripheren Widerstands konnte unter Aprotinin verhindert werden<sup>32</sup>. Levi et al. konnten zeigen, dass die Mortalität unter den mit Aprotinin behandelten Patienten geringer war als in einer Placebogruppe<sup>147</sup>. In einer anderen Studie konnte durch den Einsatz von Aprotinin der Bedarf an Fremdbluttransfusionen bei CABG-Patienten signifikant gesenkt werden<sup>130</sup>.

In einer Metaanalyse wurde berichtet, dass Aprotinin den operativen Blutverlust und den Bedarf an Fremdblut reduziert, die Rethorakotomierate vermindert und die perioperative Mortalitätsrate um die Hälfte reduziert, allerdings ohne Einfluss auf das Myokardinfarktrisiko<sup>147</sup>. Diese Daten und die nachgewiesene Sicherheit des Medikaments rechtfertigten die routinemäßige Anwendung von Aprotinin bei herzchirurgischen Patienten zum Zeitpunkt der Studie.

Im Jahre 2006 wurde jedoch eine großangelegte Untersuchung von Mangano et al. veröffentlicht, die ein zum Teil deutlich erhöhtes Risiko für renale, kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen durch Aprotinin zeigte<sup>149</sup>. Die weitere Anwendung von Aprotinin wurde daraufhin vielfach diskutiert und final als nicht ratsam erachtet. Seit 2008 ist Aprotinin auf dem deutschen Markt daher nicht mehr verfügbar und wird nicht mehr routinemäßig eingesetzt.

### **2.4.2.2 Glucocorticoide**

Glucocorticoide werden seit langem zur Behandlung von nichtbakteriellen Entzündungen eingesetzt. Sie bewirken eine Verminderung frühentzündlicher Vorgänge wie erhöhte Kapillardurchlässigkeit, Ödembildung und Leukozytenmigration. Ihre antiinflammatorischen Wirkungen beinhalten die verminderte Produktion von Prostaglandinen und Cytokinen, eine geringere Expression von Adhäsionsmolekülen und geringere Lymphozytenproliferation<sup>150</sup>. Glucocorticoide binden an spezifische Rezeptoren im Cytoplasma. Der Glucocorticoid-Rezeptor-Komplex wird in den Zellkern transportiert und beeinflusst dort die Aktivierung und Transkription verschiedener Gene. Glucocorticoide unterdrücken die Freisetzung von TNF- $\alpha$  aus aktivierten Leukozyten und Makrophagen über Beeinflussung der Genexpression auf verschiedenen Ebenen, unter anderem durch Veränderung der Aktivität von NF- $\kappa$ B oder der Unterdrückung von Promotorregionen<sup>37</sup>. Eine Verabreichung von Glucocorticoiden vor dem CPB kann Endotoxinfreisetzung und Komplementaktivierung vermindern. Methylprednisolon vermindert die postoperativen Konzentrationen von TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-8 und erhöht die Konzentration von antiinflammatorischem IL-10<sup>63</sup>.

Kilger et al. konnten zeigen, dass eine kontinuierliche perioperative Applikation von Hydrocortison die systemische Inflammation sehr effektiv vermindern und damit den postoperativen Zustand bei Risikopatienten für schweres SIRS nach herzchirurgischer Operation signifikant verbessern kann<sup>7</sup>. Hydrocortison verminderte die postoperativen Plasmaspiegel von IL-6 und Laktat und erhöhte die Konzentration von ATIII. Die Beatmungsdauer der Patienten war signifikant kürzer, außerdem wurde ein verminderter Bedarf an Transfusionen und vasoaktiven Medikamenten

---

festgestellt. Ihre Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus war verkürzt.

Tassani et al. untersuchten die Auswirkungen einer Applikation von Methylprednisolon bei elektiven Koronarbypassoperationen in einer placebokontrollierten Studie. Sie fanden signifikant geringere Konzentrationen der proinflammatorischen Cytokine IL-6 und IL-8 in der Methylprednisolongruppe, kombiniert mit erhöhten Serumspiegeln des antiinflammatorischen IL-10, sowie verbesserte klinische Parameter, darunter eine geringere alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz<sup>151</sup>.

Auch Bourbon et al. untersuchten den Effekt einer Applikation von Methylprednisolon; IL-6, TNF- $\alpha$  und freie Sauerstoffradikale [ROS] stiegen in der Placebogruppe nach dem CPB deutlich an<sup>152</sup>.

#### **2.4.2.3 Phosphodiesterasehemmer**

Phosphodiesterasehemmer [PDE-Hemmer] erhöhen die intrazellulären cAMP- und Calciumkonzentrationen, was zu einer positiven Inotropie am Herzen und durch Vasodilatation zu vermindertem Gefäßwiderstand führt. PDE-Hemmer werden daher bei ventrikulären Dysfunktionen nach herzchirurgischen Eingriffen häufig eingesetzt. Immunologische Zellen enthalten Phosphodiesterase vom Typ III und IV<sup>153</sup>. PDE-Hemmer scheinen so direkt die inflammatorische Aktivierung und Organdysfunktionen im Sepsismodell zu limitieren<sup>37</sup>.

Der PDE-Hemmer Milrinon, verabreicht als Infusion während des CPB, reduziert die Produktion von IL-1 $\beta$  und IL-6 und verbessert die linksventrikuläre Funktion nach CABG-Operationen<sup>37</sup>. Milrinon verbesserte zudem die Splanchnicusdurchblutung

und verringerte die Konzentrationen von Endotoxin im venösen Blut und in der Leber und reduzierte den Gehalt an IL-6 im Plasma sonst gesunder CABG-Patienten<sup>52</sup>.

Diese vielversprechenden Ergebnisse sollten in multizentrischen Untersuchungen noch erhärtet werden, um einen routinemäßigen Einsatz dieser Substanzen zur antiinflammatorischen Therapie zu rechtfertigen.

#### **2.4.2.4 ACE-Hemmer**

*Angiotensin converting enzyme* [ACE]-Hemmer unterdrücken die Bildung von Angiotensin-II, einem potenten Vasokonstriktor, und werden häufig als Antihypertensiva eingesetzt. Durch eine Aktivierung von Makrophagen und Bildung freier Sauerstoffradikale verstärkt Angiotensin-II die Inflammation<sup>154</sup>.

Konsequenterweise werden ACE-Hemmer daher als potenzieller Angriffspunkt für eine antiinflammatorische Therapie beispielsweise in der Herzchirurgie gesehen. Brull et al. konnten zeigen, dass die IL-6 Plasmaspiegel herzchirurgischer Bypasspatienten, die präoperativ mit ACE-Hemmer behandelt worden waren, im Vergleich zu einer Placebogruppe signifikant geringer waren<sup>155</sup>.

Die präoperative Behandlung mit ACE-Hemmern führte in einer Studie von Deakin et al. allerdings zu einer Verminderung des SVR in der Wiedererwärmungsphase und damit zu einem signifikant höheren Bedarf an vasoaktiven Substanzen bei diesen Patienten aufgrund vermehrter arterieller Hypotonie<sup>156</sup>. ACE-Hemmer sollten aus diesem Grund präoperativ, vor allem vor großen Operationen mit möglicherweise vermehrtem Blutverlust, abgesetzt werden. Ihr sinnvoller Einsatz zur Reduktion einer Inflammation ist daher als kritisch zu bewerten.

#### **2.4.2.5 Antioxidantien**

Während der Reperfusion nach dem CPB entstehen große Mengen an ROS<sup>157</sup>. Diese werden für die während der Ischämierperfusion entstehenden Gewebeschäden verantwortlich gemacht. Durch proinflammatorische Cytokine stimulierte Leukozyten produzieren ebenfalls beträchtliche Mengen an ROS<sup>63</sup>.

Der CPB führt, vermutlich als Folge eines Verbrauchs durch freie Radikale, zu einer Verminderung der endogenen freien Radikalfänger Vitamin E und C<sup>63</sup>. McColl et al. wiesen nach, dass der Verbrauch von Antioxidantien während des CPB vor der Bildung von ROS schützt. Die Verfügbarkeit protektiver Antioxidantien ist dabei abhängig vom präoperativen Status (TPAS, total plasma antioxidant status). Es besteht indirekte Proportionalität zwischen TPAS und Lipidperoxidation (siehe 2.5.3), welche direkt mit Zeichen myokardialer Schädigung in Form von Myozytennekrosen in Verbindung gebracht wird<sup>158</sup>.

Freie Radikalfänger könnten somit möglicherweise ein wirksames therapeutisches Agens darstellen.

Hochdosierte Applikation von Vitamin C (Ascorbinsäure) beseitigt effektiv freie Radikale, vermindert den Myokardschaden und verbessert die hämodynamische Situation mit der Folge eines kürzeren Intensivstation- und Krankenhausaufenthaltes nach CPB. Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol) vermindert ebenfalls die Konzentration freier Radikale im Plasma. Beide Substanzen vermindern die Lipidperoxidation in den Zellmembranen nach CPB<sup>63</sup>.

Westhuyzen et al. untersuchten die Wirkungen einer präoperativen Vitamin E und C Supplementierung hinsichtlich des Myokardschadens nach CPB. Diese Patientengruppe wies zwar signifikant höhere Vitamin E- und C-Spiegel auf, dies

brachte jedoch keinen Vorteil hinsichtlich CK-MB-Freisetzung und Reduzierung des myokardialen Reperfusionsschadens verglichen mit einer Placebogruppe<sup>159</sup>.

Der Zusatz von Nitecapone, einem potenten Radikalfänger, zur Kardioplegielösung verminderte in einer Studie von Vento et al. signifikant das Auftreten kardialer Arrhythmien und die Lipidperoxidation durch freie Radikale. Unterschiede hinsichtlich der myokardialen Kontraktion wurden nicht beobachtet<sup>160</sup>.

Ein klinisch relevanter Vorteil der Applikation von Antioxidantien muss somit erst noch gezeigt werden.

#### **2.4.2.6 Nitroprussidnatrium**

Proinflammatorische Cytokine und Endotoxin verursachen eine NO-Erhöhung über Aktivierung der iNOS. Nitroprussidnatrium ist ein NO-Donator und Vasodilatator, der zur Behandlung schwerer arterieller Hypertonien eingesetzt wird. Die Zufuhr von NO-Donatoren kann die proinflammatorischen Effekte von NO verhindern. NO-Donatoren können dosisabhängig die Adhäsion neutrophiler Granulozyten an Endothelzellen sowie die Expression LPS-induzierten E-Selektins blockieren<sup>37</sup>. Massoudy et al. konnten belegen, dass Nitroprussidnatrium, wenn es kurz nach Öffnen der Aortenklappe (20 Minuten) appliziert wurde, zu einer systemischen Reduktion von IL-6 und IL-8, verminderter kardialer Produktion von IL-8 und verminderter kardialer Ansammlung von Thrombozyten und Leukozyten während der Reperusionsphase führte. Die Studie ist jedoch kritisch zu beurteilen, da alle Patienten gleichzeitig Aprotinin erhielten<sup>161</sup>.

Göl et al. verabreichten einer Studiengruppe Nitroprussidnatrium ebenfalls 20 Minuten nach Öffnen der Aortenklappe. Sie bestimmten die Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen, IL-6 sowie Thrombozyten und Leukozyten im

---

Vergleich zu einer Placebogruppe und fanden eine signifikant höhere IL-6 Konzentration in der Placebogruppe. Die anderen Parameter unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen<sup>162</sup>.

#### **2.4.2.7 Komplementhemmung und monoklonale Antikörper**

Die zentrale Rolle des Komplementsystems bei der inflammatorischen Antwort auf den CPB wird deutlich, wenn man die Wirkungen spezifischer Komplementhemmung betrachtet. Fitch et al. konnten in ihrer Studie durch Verabreichung monoklonaler Antikörper gegen Komplementfaktor C5 eine Reduzierung der C5a und C5-b9 Serumspiegel zeigen. Die Reduzierung aktivierter Komplementfaktoren und von Leukozytenadhäsionsmolekülen (CD11b) war dosisabhängig. Zusätzlich kam es in dieser Untersuchung zu einem signifikant geringeren Anstieg der CK-MB Konzentrationen, geringeren kognitiven Defiziten und vermindertem Blutverlust<sup>163</sup>.

Monoklonale Antikörper gegen C5a vermindern die CPB-induzierten Dysfunktionen von Lunge, Darm und Myokard<sup>164-166</sup>. Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Anwendung monoklonaler Antikörper gegen TNF- $\alpha$ . Vertrees et al. untersuchten deren Auswirkungen auf die Veränderungen in den Leukozytensubpopulationen während des CPB<sup>167</sup>. Üblicherweise kommt es im Verlauf des CPB zu einer initialen Leukopenie durch Abfall der Monozyten und segmentkernigen neutrophilen Granulozyten, gefolgt von einer Leukozytose. In der mit den Antikörpern behandelten Gruppe blieb eine Leukopenie weitgehend aus. Daraus lässt sich folgern, dass TNF- $\alpha$  tatsächlich eine Rolle bei der Veränderung der Leukozytenpopulationen spielt und durch entsprechende Antikörper die Leukozytenantwort verändert werden kann. Es konnten bisher jedoch keine Hinweise erbracht werden, dass dadurch klinische

---

Vorteile entstehen, zum Beispiel hinsichtlich einer Reduktion von Morbidität oder Mortalität.

Es sind bis zur Abschätzung der Risiken und eines Vorteils durch die Anwendung spezifischer monoklonaler Antikörper jedoch noch weitere intensive Untersuchungen erforderlich. Bisher hat sich dieses Therapiekonzept im klinischen Alltag, insbesondere auch aufgrund des erheblichen Kostenfaktors, nicht durchgesetzt.

## 2.5 Fettsäuren

Lipide sind ein wichtiger Nahrungsbestandteil und dienen dem Körper in Form von Fettgewebe als Energiespeicher. Als Bestandteil der Zellmembranen fungieren sie als Rezeptoren oder Ionenkanäle. Eine weitere wichtige Funktion stellt ihre Eigenschaft als Vorstufe von Entzündungsmediatoren, den Eicosanoiden, dar.

Lipide sind zusammengesetzt aus Fettsäuren unterschiedlicher Länge. Letztere lassen sich in drei Gruppen einteilen: gesättigt, einfach ungesättigt und mehrfach ungesättigt, jeweils definiert durch die Anzahl der in ihnen enthaltenen Doppelbindungen. Alle Säugetiere können die beiden zuerst genannten Gruppen aus einfachen Vorstufen wie Glucose und Aminosäuren selbst synthetisieren. Die Vorstufen der ungesättigten Fettsäuren, Linolsäure [LA] und  $\alpha$ -Linolensäure [ALA], sind essenziell, das heißt sie können vom Körper nicht selbst hergestellt werden und müssen mit der Nahrung zugeführt werden.

Aus medizinischer Sicht sind in erster Linie die mehrfach ungesättigten Fettsäuren interessant. Auf diese wird im Weiteren daher genauer eingegangen.

## **2.5.1 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren**

### **2.5.1.1 Omega-6-Fettsäuren**

Omega-6-Fettsäuren [engl.: *polyunsaturated fatty acids*,  $\omega$ -6-PUFA] gehören zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren, d .h. sie enthalten mehrere Doppelbindungen. Das Omega- (oder n-) bezeichnet dabei die Lage der ersten Doppelbindung, gezählt vom unpolaren Ende der Fettsäuren aus (siehe Abbildung 4).  $\omega$ -6-PUFA sind für den menschlichen Körper essenziell, sie müssen also mit der Nahrung zugeführt werden. Aufgrund ihrer chemischen Struktur können sie vom menschlichen Organismus nicht selbst synthetisiert werden, ihm fehlen zwei dafür notwendige Enzyme ( $\Delta$ 12- und  $\Delta$ 15-Desaturase).  $\omega$ -6-PUFA sind hauptsächlich in pflanzlichen Ölen enthalten.

Die wichtigste in den Zellmembranen vorkommende  $\omega$ -6-PUFA ist die Arachidonsäure [AA]. Ihre Hauptrolle stellt ihre Funktion als Substrat für die Synthese von Eicosanoiden (auch als sogenannte bioaktive Lipide bezeichnet) dar. Unter inflammatorischen Bedingungen werden vermehrt AA-abhängige Eicosanoide in den Kreislauf freigesetzt; erhöhte Spiegel dieser Eicosanoide werden im Blut und in Geweben von Patienten nach Trauma, Verbrennungen und einer Vielzahl inflammatorischer Zustände gefunden<sup>109</sup>.

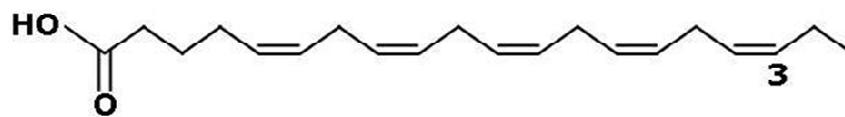
### **2.5.1.2 Omega-3-Fettsäuren**

Omega-3-Fettsäuren [ $\omega$ -3-PUFA] gehören wie die  $\omega$ -6-PUFA zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Wie die  $\omega$ -6-PUFA sind auch sie für den menschlichen Körper essenziell. Die Hauptquelle für  $\omega$ -3-PUFA-Versorgung stellt Fischöl dar, vor allem solches, das aus fettreichen Hochseefischen gewonnen wird. Es enthält insbesondere die fünffach ungesättigte Eicosapentaensäure [EPA] sowie die

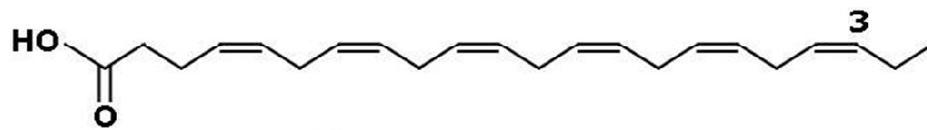
---

sechsfach ungesättigte Docosahexaensäure [DHA]. Eine weitere  $\omega$ -3-PUFA ist ALA; sie weist jedoch eine geringere biologische Potenz auf als EPA und DHA. Durch enzymatische Desaturierung wird ALA in EPA und DHA umgewandelt; die Umwandlungsrate beträgt jedoch weniger als ein Prozent<sup>168</sup>.

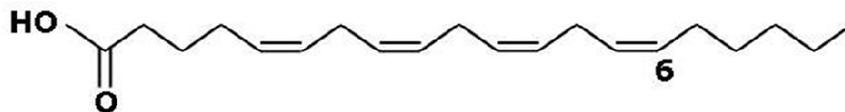
Auch  $\omega$ -3-PUFA sind Vorstufen der Eicosanoidsynthese; dabei entstehen jedoch andere Untergruppen der Eicosanoide mit geringerer biologischer Potenz (siehe 2.5.2.3).



Eicosapentaensäure (EPA, C20:5, Omega-3)



Docosapentaensäure (DHA, C22:6, Omega-3)



Arachidonsäure (AA, C20:4, Omega-6)

Abbildung 4: Strukturformeln von  $\omega$ -3-PUFA und  $\omega$ -6-PUFA im Vergleich

### 2.5.1.3 Bedeutung der ungesättigten Fettsäuren

In den 80er Jahren nahm das Wissen um ungesättigte Fettsäuren im Allgemeinen und  $\omega$ -3-PUFA im Speziellen rapide zu: erstmals ins Blickfeld der Forschung gerieten die  $\omega$ -3-PUFA, nachdem Dyerberg und Bang 1978 bei Eskimos, die sich

überwiegend von Fisch ernähren, eine deutlich geringere Inzidenz von Thrombosen, koronarer Herzerkrankung, Herzinfarkt und chronisch inflammatorischen Erkrankungen nachweisen konnten, verglichen mit der Bevölkerung westlicher Industrieländer<sup>169</sup>. Eskimos nehmen im Vergleich zur Bevölkerung der westlichen Länder mit der Nahrung große Mengen der im Fischöl enthaltenen  $\omega$ -3-PUFA zu sich. Das Gleiche mit vergleichbar positiven gesundheitlichen Auswirkungen gilt auch für die Bevölkerung Japans<sup>170</sup>.

In mehreren Studien konnten den  $\omega$ -3-PUFA antiinflammatorische, antiarrhythmische und antithrombotische Eigenschaften bei unterschiedlichsten Erkrankungen zugeschrieben werden (siehe 2.5.7). Seither wurden laufend Studien durchgeführt, die neben dem günstigen Effekt der  $\omega$ -3-PUFA auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, koronare Herzerkrankung, Hauterkrankungen wie Neurodermitis und Psoriasis, Depressionen und neoplastische Erkrankungen auch antiinflammatorische und immunmodulatorische Eigenschaften der  $\omega$ -3-PUFA nachweisen konnten<sup>171,172</sup>. Diese Effekte werden mit dem vermehrten Einbau von EPA und DHA in die Zellmembranen in Verbindung gebracht<sup>173</sup>.  $\omega$ -3-PUFA sind essenziell wichtig für ein normales Wachstum und eine normale Entwicklung<sup>78</sup>.

Die Nahrungszusammensetzung der westlichen Welt hat sich in den letzten Jahrhunderten deutlich verändert: heutzutage kommen  $\omega$ -6-PUFA durch Verzehr pflanzlicher Fette im Überfluss,  $\omega$ -3-PUFA nur zu einem sehr geringen Teil vor. Die Fettsäureverteilung in den Zellmembranen spiegelt die diätätische Zufuhr wider. Das physiologische Verhältnis von  $\omega$ -6-PUFA zu  $\omega$ -3-PUFA ist deutlich zugunsten der  $\omega$ -6-PUFA verschoben (etwa 16-20:1). Physiologisch anzustreben wäre ein Verhältnis von 1-4:1, erreichbar durch eine verminderte Zufuhr pflanzlicher Fette und Verzehr von Fisch 2- bis 3-mal pro Woche<sup>174</sup>.

---

Aufgrund des ernährungsbedingt geringen Anteils der  $\omega$ -3-PUFA ist AA in großer Menge in allen Zellmembranen enthalten und stellt somit das Hauptsubstrat der Eicosanoidsynthese dar. Unter speziellen mit  $\omega$ -3-PUFA angereicherten Diäten konnte eine Erhöhung des Verhältnisses von  $\omega$ -3-/ $\omega$ -6-PUFA in den Membranen vieler Zellarten, zum Beispiel Erythrozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Endothelzellen und Monozyten erreicht werden<sup>171</sup>; der Anteil der  $\omega$ -6-PUFA, das heißt konkret von AA, konnte folglich vermindert, der von  $\omega$ -3-PUFA erhöht werden.

### ***2.5.2 Die Rolle der Fettsäuren bei der Inflammation - Eicosanoidsynthese***

Fettsäuren und Phospholipide bilden den Grundbestandteil aller Zellmembranen im menschlichen Organismus, wobei sich bei den verschiedenen Zellarten lediglich die Zusammensetzung unterscheidet. Phospholipide stellen die Ausgangssubstanz für die Produktion einer großen Anzahl intrazellulärer Botenstoffe sowie inflammatorischer Mediatoren dar. Die proinflammatorischen Mediatoren, die aus Phospholipiden bzw. aus den daraus freigesetzten Fettsäuren entstehen, sind die Eicosanoide. Diese stellen Entzündungsmediatoren dar und spielen unter den zahlreichen Faktoren, die an der Entstehung von SIRS beteiligt sind, eine wichtige Rolle. Sie beeinflussen aber auch eine Reihe andere Prozesse, zum Beispiel Thrombozytenaggregation, Blutgerinnung, Kontraktion glatter Muskelzellen, Leukozytenchemotaxis und Cytokinproduktion<sup>175</sup>.

Während der Eicosanoidsynthese kommt die Konkurrenz zwischen  $\omega$ -3-PUFA und  $\omega$ -6-PUFA zum Tragen; aus beiden entstehen Eicosanoide, jedoch aus unterschiedlichen Serien und dadurch mit unterschiedlicher biologischer Aktivität (siehe 2.5.2.2). Folge davon ist eine Veränderung des Eicosanoidspektrums bis hin zu einer Mischung mit herabgesetzter inflammatorischer Aktivität (siehe 2.5.2.3).

---

Inflammatorische Zellen enthalten typischerweise einen hohen Anteil an AA und einen niedrigen Anteil an EPA<sup>109</sup>. Eine mit  $\omega$ -3-PUFA angereicherte Diät verändert die Zusammensetzung der Phospholipide in der Zellmembran inflammatorischer Zellen: EPA und DHA konkurrieren mit der AA um den Einbau in die Zellmembran bzw. in die Phospholipide. Sie werden auf Kosten der AA in die Membran eingebaut. Dadurch steht weniger AA und mehr DHA bzw. EPA zur Eicosanoidsynthese zur Verfügung.

### **2.5.2.1 Eicosanoidsynthese aus AA**

Inflammatorische Zellen (Leukozyten, Makrophagen etc.) besitzen in ihrer Zellmembran einen hohen Anteil an AA und nur einen geringen an  $\omega$ -3-PUFA<sup>109</sup>. Das genaue Verhältnis variiert in den einzelnen Zelltypen<sup>109</sup>. Infektiöse, immunologische oder toxische Stimuli führen zu einem vermehrten Calciumeinstrom in die Zellen und zur Aktivierung der Phospholipase A<sub>2</sub><sup>171</sup>. Diese setzt aus den Phospholipiden der Zellmembranen AA frei, welche als Substrat für die Eicosanoidsynthese dient<sup>175</sup>.

Eicosanoide entstehen aus AA durch eine enzymatisch getriggerte Oxidation über zwei verschiedene Wege:

Über die Lipoxxygenase [5-LOX] entstehen Hydroxyfettsäuren [5-HETE bzw. 5-HPETE] und Leukotriene [LT]<sup>171</sup>. Diese gehören der 4-er Serie an (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub>). 5-LOX ist vorhanden in Monozyten, Makrophagen, Mastzellen sowie neutrophilen Granulozyten<sup>109</sup>.

LTB<sub>4</sub> wirkt proinflammatorisch: es erhöht die Gefäßpermeabilität, wirkt vasokonstriktorisch und steigert die Freisetzung lysosomaler Enzyme, die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies sowie die Produktion von IL-6, IL-1 und TNF- $\alpha$ . Zusätzlich aktiviert es in hohem Maße die Chemotaxis und Adhäsion neutrophiler

Granulozyten<sup>174</sup>. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> haben ausgeprägte vasokonstriktorische Fähigkeiten und erhöhen massiv die Gefäßpermeabilität (etwa 1000fach stärker als Histamin)<sup>176,177</sup>.

Das Enzym Cyclooxygenase [COX] führt zur Synthese von Prostaglandinen [PG] und Thromboxanen [TX]. COX wandelt AA in PGH<sub>2</sub>, den gemeinsamen Vorläufer aller Prostanoiden um<sup>171</sup>. Es sind zwei Isoformen der COX bekannt: COX-1 kommt physiologischerweise in fast allen Zelltypen vor; die Expression des COX-2-Genes wird in vielen Zelltypen durch Cytokine induziert und ist verantwortlich für die massiv ansteigende Produktion von PG<sup>178</sup>. Aus AA entstehen PG und TX der 2-er Serie, zum Beispiel PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> und TXA<sub>2</sub>.

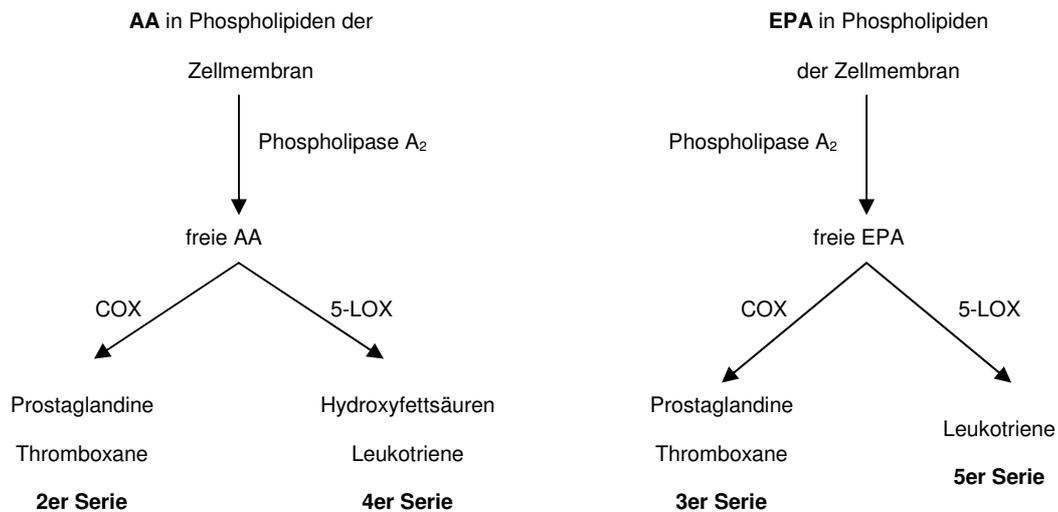
#### **2.5.2.2 Eicosanoidsynthese aus $\omega$ -3-PUFA**

Durch inflammatorische Stimulation (infektiös, immunologisch oder toxisch) wird in den inflammatorischen Zellen durch Phospholipase A<sub>2</sub> neben AA auch EPA aus den Phospholipiden der Zellmembranen freigesetzt. Diese wird durch die beiden oben genannten Enzyme ebenfalls in Eicosanoide umgewandelt. Diese besitzen jedoch eine andere Struktur und gehören daher einer anderen Serie an: es entstehen Prostaglandine der 3-er Serie (zum Beispiel PGE<sub>3</sub>) und Leukotriene der 5-er Serie (zum Beispiel LTB<sub>5</sub>), jeweils mit geringerer biologischer Aktivität als die AA-Derivate<sup>175</sup>. Der Anteil an AA in der Zellmembran kann durch den Einbau von  $\omega$ -3-PUFA verringert werden; dadurch steht nach inflammatorischer Stimulation weniger freie AA und somit weniger Substrat für die Synthese der von ihr abgeleiteten Eicosanoide zur Verfügung<sup>109</sup>.

Die Veränderung im Eicosanoidspektrum durch  $\omega$ -3-PUFA ist charakterisiert durch eine verminderte Bildung von PG der 2er Serie bzw. LT der 4er Serie bei gleichzeitig vermehrter Bildung von PG der 3er- bzw. LT der 5er Serie um das 10-50fache<sup>179,180</sup>.

Die Reduzierung der AA-abhängigen Eicosanoide durch vermehrten Verzehr von Fischöl führte zu der Annahme,  $\omega$ -3-PUFA seien antiinflammatorisch<sup>109</sup>. Bagga et al. verabreichten Patientinnen mit Brustkrebs oral 3g  $\omega$ -3-PUFA pro Tag über drei Monate. Sie konnten zeigen, dass dadurch die Konzentrationen von EPA und DHA im Plasma und in Geweben signifikant erhöht werden können<sup>181</sup>.

EPA und DHA konkurrieren mit AA und können diese zeit- und dosisabhängig ersetzen<sup>182</sup>.  $\omega$ -3-PUFA unterscheiden sich von der AA nur aufgrund einer einzigen Doppelbindung; sie konkurrieren mit letzterer sowohl um die bestehenden Enzyme als auch um den Einbau in die Phospholipide der Zellmembran<sup>183,184</sup>. Die Reduzierung der Produktion von Eicosanoiden aus AA durch  $\omega$ -3-PUFA scheint jedoch nicht nur auf alleiniger Substratreduktion zu beruhen.  $\omega$ -3-PUFA hemmen kompetitiv die Oxygenierung von AA durch COX-2 sowie die AA-Biosynthese durch Hemmung des dafür notwendigen Enzyms ( $\Delta$ -6 Desaturase)<sup>109</sup>.



**Abbildung 5: Eicosanoidsynthese aus AA bzw. EPA.**

**AA = Arachidonsäure, EPA = Eicosahexaensäure, COX = Cyclooxygenase,**

**LOX = Lipoxygenase. Abbildung modifiziert nach Calder<sup>109</sup>**

### **2.5.2.3 Vergleich der verschiedenen Eicosanoidserien**

Die aus EPA gebildeten Derivate unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Struktur und der biologischen Aktivität von den Analoga der AA (siehe Abbildung 6).

#### **Prostaglandine**

Die durch COX-2 aus AA entstehenden PG sind an der Intensität und Dauer der inflammatorischen Reaktion beteiligt; vor allem PGE<sub>2</sub> hat eine Reihe proinflammatorischer Effekte wie die Erzeugung von Fieber, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Vasodilatation sowie die Verstärkung von Schmerz und Ödem verursacht durch Histamin und Bradykinin<sup>109</sup>. Es unterdrückt die Lymphozytenproliferation, die Aktivität der natürlichen Killerzellen und die Produktion von TNF- $\alpha$  und IL-6; es ist in dieser Hinsicht immunsuppressiv<sup>175</sup>. PGE<sub>2</sub> scheint im Verlauf akuter und chronischer Entzündungen eine wichtige Rolle zu spielen, wie im Tiermodell gezeigt werden konnte<sup>178</sup>.

PGE<sub>2</sub> ist in der Lage, in verschiedenen Zellen über eine vermehrte Expression von COX-2-mRNA seine Synthese im Sinne eines positiven Feedbackmechanismus selbst zu stimulieren und damit einen Entzündungsprozess in Gang zu halten<sup>178</sup>. Auch PGE<sub>3</sub>, entstanden aus EPA, verfügt über diesen Mechanismus, jedoch in etwa vierfach geringerem Ausmaß<sup>178</sup>. Die COX-2 Expression durch PGE<sub>3</sub> kann zudem zu einem negativen Feedbackmechanismus führen und dadurch die PGE<sub>2</sub>-Bildung vermindern<sup>181</sup>.

PGE<sub>2</sub> beeinflusst über Rezeptoren die Produktion proinflammatorischer Cytokine durch Makrophagen, vor allem von IL-6<sup>7</sup>. Hierzu ist auch PGE<sub>3</sub> in der Lage, jedoch wiederum in signifikant geringerem Ausmaß als PGE<sub>2</sub>. Teilweiser Ersatz der AA durch EPA kann also bei entzündlichen Vorgängen zu verminderter Cytokinproduktion führen<sup>178</sup>.

### ***Leukotriene***

Die über den Lipoxygenaseweg aus AA entstehenden LT der 4er Serie stellen potente Aktivatoren der Leukozyten, der Chemotaxis und der Degranulation, das heißt der Freisetzung lysosomaler Enzyme aus neutrophilen Granulozyten dar<sup>171</sup>. Sie erhöhen die Gefäßpermeabilität und verstärken die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale, von TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6. LTB<sub>4</sub> verstärkt die vaskuläre Permeabilität, wirkt vasokonstriktorsch, induziert die Freisetzung lysosomaler Enzyme und erhöht die Bildung von toxischen Sauerstoffradikalen und IL-6, IL-1 und TNF- $\alpha$ <sup>109</sup>.

Die aus EPA synthetisierten LT der 5er Serie besitzen partiell antagonistische Eigenschaften im Vergleich zu den AA-Derivaten. LTB<sub>5</sub> weist eine wesentlich geringere vasokonstriktorsche und chemotaktische Potenz auf als LTB<sub>4</sub><sup>171</sup>.

---

### ***Thromboxane***

TXA<sub>2</sub>, gebildet aus AA, ist ein potenter Thrombozytenaggregator und Vasokonstriktor. Das aus EPA abgeleitete TXA<sub>3</sub> zeigt erheblich reduzierte proaggregatorische und vasokonstriktorische Eigenschaften verglichen mit TXA<sub>2</sub><sup>171</sup>.

### ***PAF***

Die Bildung von PAF, welcher eine starke proinflammatorische, broncho- und vasokonstringierende sowie plättchenaggregierende Wirkung hat, wird durch EPA vermindert<sup>16</sup>.

AA ( $\omega$ -6-PUFA)		EPA ( $\omega$ -3-PUFA)	
<b>Prostaglandine</b>			
Vasokonstriktion Aktivierung neutrophiler Granulozyten	PGD2	PGD3	geringere biologische Wirkung
Vasodilatation Bronchorelaxation Aktivierung neutrophiler Granulozyten	PGE2	PGE3	Vasodilatation Bronchorelaxation Aktivierung neutrophiler Granulozyten ↓
Vasodilatation Bronchorelaxation	PGI2	PGI3	Vasodilatation Bronchorelaxation
<b>Thromboxane</b>			
Vasokonstriktion Bronchokonstriktion Thrombozytenaktivierung Aktivierung neutrophiler Granulozyten	TXA2	TXA3	geringere biologische Wirkung
<b>Leukotriene</b>			
Chemotaxis Aktivierung neutrophiler Granulozyten Permeabilitätszunahme	LTB4	LTB5	Entzündung ↓ Immunreaktion ↓ Adhärenz neutrophiler Granulozyten ↓
Vasokonstriktion Bronchokonstriktion Permeabilitätszunahme	LTC4/D4	LTC5/D5	Entzündung ↓
<b>PAF</b>			
Vasokonstriktion Bronchokonstriktion Ödembildung Aktivierung neutrophiler Granulozyten Thrombozytenaggregation	PAF		
Vasokonstriktion Bronchokonstriktion Aktivierung neutrophiler Granulozyten Permeabilitätszunahme			geringere Vasokonstriktion geringere Bronchokonstriktion Entzündung ↓

Abbildung 6: Wirkungen der AA- und EPA- abgeleiteten Eicosanoiden im Vergleich.

Modifiziert nach Heller und Koch<sup>15</sup>

---

### **2.5.3 Lipidperoxidation durch freie Radikale**

#### **2.5.3.1 Isoprostane (prostaglandine-like compounds) aus AA**

Unabhängig vom oben genannten enzymatischen Mechanismus über COX und LOX entstehen aus AA zusätzlich sogenannte Isoprostane. Dieser Substanzklasse gehören eine Reihe prostaglandinähnlicher Mediatoren (prostaglandine-like compounds) an, welche durch eine von freien Sauerstoffradikalen hervorgerufene Peroxidation der Fettsäuren, das heißt enzymunabhängig und unreguliert, entstehen. Die quantitative Bestimmung der Isoprostane stellt eine Möglichkeit der Quantifizierung der Lipidperoxidation und damit des oxidativen Stress dar.

Morrow et al. konnten zeigen, dass Prostaglandin-F<sub>2</sub>-ähnliche Komponenten tatsächlich *in vivo* gebildet werden und dass freie Radikale für die Entstehung verantwortlich sind<sup>185</sup>.

Die entstehenden Komponenten unterscheiden sich in der Stereochemie und in der Struktur der Seitenketten von den über Cyclooxygenase entstehenden Prostaglandinen. Die Synthese erfolgt über Zwischenstufen, die aus vier verschiedenen Isomeren der AA bestehen und durch Endocyclisierung doppelcyclische PGH<sub>2</sub>-Analoge bilden (Endoperoxide). Letztere werden dann zu den PGF<sub>2</sub>-ähnlichen Komponenten reduziert. Sie konnten zeigen, dass im Rattenmodell 8-epi-PGF<sub>2α</sub> ein potenter renaler und pulmonaler Vasokonstriktor ist.

Zwei Jahre später fanden Morrow et al. heraus, dass die Isoprostane *in situ* in den AA enthaltenden Phospholipiden entstehen; sie sind über eine Estherbindung daran gekoppelt und gespeichert und werden erst später durch Phospholipase A<sub>2</sub> freigesetzt<sup>186</sup>. Die esthergebundene AA ist wesentlich reaktionsfreudiger als die freie;

der Anstieg von freien Isoprostanen im Blut erfolgt daher mit deutlicher zeitlicher Verzögerung gegenüber der Bildung *in situ*.

Bei der Bildung von Prostaglandinen über den Cyclooxygenaseweg erfolgt zuerst eine Freisetzung der AA aus den Phospholipiden, gefolgt von der Oxidation entsprechend einer *de novo*-Synthese. Sie werden nicht gespeichert.

Kurz später entdeckten Morrow und Kollegen weitere Isoprostanarten: PGD<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub><sup>187</sup>. Diese entstehen ebenfalls durch freie Radikaloxidation *in vivo* über dieselbe Zwischenstufe des PGH<sub>2</sub> (siehe oben), allerdings nicht durch Reduktion, sondern durch Umlagerung. Analog werden sie ebenfalls *in situ* in Phospholipiden gebildet und wiederum erst später durch Phospholipase A<sub>2</sub> freigesetzt. Insgesamt scheint ihr Anteil geringer zu sein als der von PGF<sub>2</sub>. Mittlerweile konnten auch noch weitere Arten von Isoprostanen (8-iso-PGE<sub>2</sub> und 8-iso-PGF<sub>2α</sub>) entdeckt und ihre Entstehung *in vivo* bewiesen werden<sup>188</sup>. Sie haben ebenfalls biologische Aktivität und spielen wie alle oben genannten eine Rolle in der Pathophysiologie von oxidativem Stress.

Durch die über Esther gebundenen Isoprostane erfahren die Phospholipide entscheidende molekulare Veränderungen; es entstehen extrem deformierte Moleküle, welche schädliche Auswirkungen auf die Membranintegrität und -fluidität haben. Die Spiegel der cyclooxygenaseunabhängigen Isoprostane sind normalerweise im menschlichen Plasma sowie im Urin etwa doppelt so hoch wie die cyclooxygenaseabhängigen, was deutlich macht, dass dieser Entstehungsweg biologisch durchaus bereits in physiologischem Zustand relevant ist.

### **2.5.3.2 Isothromboxane aus AA**

Morrow und Kollegen entdeckten eine weitere Gruppe von Eicosanoiden, die durch freie Radikalperoxidation entstehen, die Isothromboxane [IsoTX] (thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>)- like compounds)<sup>189</sup>. Diese entstehen ebenfalls *in vivo* aus esthergebundener AA in Phospholipiden. Nach Abspaltung kommen sie in freier Form im Plasma vor. Ihre Bildung erfolgt wie die der Isoprostane durch Umlagerung über die Vorstufe der instabilen Endoperoxide (PGH<sub>2</sub>). Dabei werden zunächst TXA<sub>2</sub>-ähnliche Derivate gebildet, die jedoch schnell zur stabileren Form der TXB<sub>2</sub>-ähnlichen Moleküle umgewandelt werden. Da beide strukturchemisch Isomere der durch Cyclooxygenase gebildeten TXA<sub>2</sub> bzw. B<sub>2</sub> darstellen, werden sie als A<sub>2</sub>- bzw. B<sub>2</sub>-IsoTX bezeichnet. Die IsoTX beeinflussen durch ihre Bindung an die Phospholipide wie die Isoprostane die molekulare Struktur der Phospholipide und verstärken die schädliche Wirkung auf die Membranintegrität und –fluidität.

### **2.5.3.3 Einfluss von $\omega$ -3-PUFA auf die Lipidperoxidation**

Mori et al. konnten zeigen, dass der Verzehr von Fisch oder Fischöl (ca. 3,6 g  $\omega$ -3-PUFA pro Tag über 8 Wochen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) die Menge an F<sub>2</sub>-Isoprostanen im Urin um 20% reduzieren konnte<sup>190</sup>. Dieser Effekt war unabhängig von Gewicht, Geschlecht, Alter und dem Verhältnis von  $\omega$ -3-PUFA zu  $\omega$ -6-PUFA in Plasma, Erythrozyten und Thrombozyten. Eine große Anzahl weiterer Studien konnte bisher positive Effekte der  $\omega$ -3-PUFA auf die Produktion von Isoprostanen belegen (siehe Review von Mori<sup>191</sup>). Wie genau diese Reduktion zustande kommt, ist nicht abschließend geklärt. Zum einen könnte die Unterdrückung der Produktion von ROS aus aktivierten Leukozyten durch die  $\omega$ -3-PUFA dafür verantwortlich sein. Eine weitere Möglichkeit wäre die Erhöhung der Genexpression

---

von Antioxidantien bzw. der Herabregulierung von Genen, die assoziiert sind mit der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies durch die  $\omega$ -3-PUFA<sup>191</sup>.

#### **2.5.4 Einfluss von $\omega$ -3-PUFA auf die Cytokinproduktion**

$\omega$ -3-PUFA können sowohl direkt über Ersetzen der AA als Substrat für die Eicosanoidsynthese und Hemmen des AA-Metabolismus als auch indirekt über Veränderung der Expression inflammatorischer Gene bzw. veränderte Cytokinproduktion die Produktion inflammatorischer Mediatoren beeinflussen.

Dem oben angeführten Antagonismus des AA-Metabolismus kommt sicherlich die Schlüsselrolle des antiinflammatorischen Effekts der  $\omega$ -3-PUFA zu; daneben konnte allerdings auch ein direkter Einfluss auf die Produktion proinflammatorischer Interleukine durch  $\omega$ -3-PUFA nachgewiesen werden. EPA und DHA können nach Endotoxinstimulation die Bildung von IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  in Monozytenkulturen bzw. die Produktion von IL-6 und IL-8 in kultivierten venösen Endothelzellen hemmen<sup>109</sup>.

Eine Anreicherung der Diät gesunder Freiwilliger mit  $\omega$ -3-PUFA (> 2,4 g EPA und DHA pro Tag) zeigte eine Reduzierung der Produktion von TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-1 $\alpha$  in mononuklearen Zellen nach inflammatorischer Stimulation mit Endotoxin<sup>192</sup>. Diese verminderte Produktion ging einher mit einem verminderten Anteil von AA im Vergleich zu EPA in den Phospholipiden der mononuklearen Zellen. Der Effekt war zehn Wochen nach Beendigung der Zufuhr am deutlichsten ausgeprägt, was einen längerfristigen Einbau in zirkulierende Monozyten vermuten lässt. Babcock et al. konnten zeigen, dass eine über vier Stunden mit  $\omega$ -3-PUFA (Omegaven<sup>®</sup>) behandelte Makrophagenkultur nach Stimulation mit LPS-Endotoxin eine signifikant geringere Menge TNF- $\alpha$  produzierte als eine mit  $\omega$ -6-PUFA vorbehandelte Vergleichskultur<sup>193</sup>.

---

Chang und Kollegen vermuten, dass die Hemmung der TNF- $\alpha$  Produktion durch  $\omega$ -3-PUFA auf der Stufe der Transkription oder einer noch höheren Stufe geregelt sein könnte<sup>194</sup>.

Als weiteren interessanten Befund, der die antiinflammatorische Wirkung von  $\omega$ -3-PUFA belegt, konnten Tashiro et al. im Rattenmodell nachweisen, dass nach einer Verbrennungsverletzung die Menge an IL-10 und TNF- $\alpha$  sowie die Katecholaminfreisetzung im Urin bei einer mit  $\omega$ -3-PUFA ernährten Gruppe im Vergleich zu einer fettfreien bzw. einer mit  $\omega$ -6-PUFA behandelten Gruppe deutlich gesenkt werden konnten<sup>195</sup>. Dieselben Autoren untersuchten die Auswirkungen von  $\omega$ -3-PUFA auf die postoperative Cytokinproduktion und Lymphozytenfunktion nach schwerem operativem Stress (Gastrektomie bzw. Oesophagektomie). Orale bzw. enterale Zufuhr von 1,8 g  $\omega$ -3-PUFA (EPA) pro Tag verringerte signifikant die postoperative IL-6 Produktion und verbesserte die zellvermittelte Immunfunktion drei Wochen nach der Operation, das heißt die stressinduzierte postoperative Immunsuppression konnte verringert werden.

Tsekos et al. untersuchten die Auswirkungen einer intravenösen Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA auf das klinische Outcome chirurgischer Patienten in drei parallelen Gruppen<sup>14</sup>. Die Placebogruppe erhielt keine  $\omega$ -3-PUFA, ein Studienkollektiv wurde nur postoperativ und ein weiteres perioperativ mit  $\omega$ -3-PUFA therapiert. In der postoperativen Gruppe wurde ein Teil der stationsüblichen parenteralen Fettlösung durch Omegaven® 10% ersetzt. Die Patienten der perioperativen Gruppe erhielten Omegaven® 10% (max. 100 ml pro Tag, entspricht ca. 8 bis 10 g  $\omega$ -3-PUFA) bereits zwei bis drei Tage präoperativ zusätzlich zur normalen oralen Nahrungsaufnahme über eine periphere Vene. Die  $\omega$ -3-PUFA wurden postoperativ solange verabreicht, bis eine komplette Umstellung auf enterale Ernährung erfolgt war.

---

Zielparameter waren die Mortalität, die Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation bzw. die Krankenhausverweildauer, die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung sowie das Auftreten von Wundinfektionen. Sie fanden eine signifikante Abnahme der Mortalität in der perioperativ behandelten Gruppe; in dieser Gruppe war auch die Notwendigkeit der mechanischen Beatmung und der Krankenhausaufenthalt insgesamt am kürzesten. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine perioperative Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA den größten Benefit bringt. Vermutlich wird dieser Effekt durch die günstigste Beeinflussung der Zellmembranzusammensetzung hinsichtlich der Phospholipide erreicht. Diese sollte folglich bereits vor Beginn der Inflammationskaskaden erreicht sein, um die endogene Cytokinproduktion optimal beeinflussen zu können.

### ***2.5.5 Weitere antiinflammatorische Effekte der $\omega$ -3-PUFA***

$\omega$ -3-PUFA unterdrücken die Bildung des PAF; dieser ist ein potenter Thrombozytenaggregator sowie Leukozytenaktivator und verstärkt massiv den AA-Metabolismus<sup>109</sup>. Es wird angenommen, dass PAF eine wichtige Rolle in der Pathogenese von rheumatoider Arthritis, Asthma und der akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation spielt<sup>174</sup>.

Neben der Beeinflussung der Eicosanoidproduktion kann eine veränderte Fettzusammensetzung der Phospholipide in der Zellmembran (durch vermehrte diätetische Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA) auch zu einer veränderten Membranfluidität sowie zu einer veränderten Freisetzung intrazellulärer Botenstoffe führen und auf diesem Weg die Cytokinfreisetzung beeinflussen<sup>196</sup>.

Ein weiterer Bestandteil des antiinflammatorischen Effekts stellt die Beobachtung dar, dass DHA (nicht aber EPA) die cytokinstimulierte Adhäsionsmolekülexpression der Endothelzellen vermindert<sup>197</sup>.

Mittlerweile konnte auch gezeigt werden, dass ein weiterer Teilaspekt der antiinflammatorischen Wirkung der  $\omega$ -3-PUFA eine verminderte Aktivierung des NF- $\kappa$ B darstellen könnte<sup>109,198</sup>. Fischöl führte zu einer verminderten Menge an aktiviertem NF- $\kappa$ B im Zellkern von LPS-stimulierten Lymphozyten verglichen mit Maisöl<sup>109</sup>.

**Tabelle 3: Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf inflammatorische Mediatoren [modifiziert nach Simopoulos<sup>174</sup>]**

Metabolit	Funktion	Einfluss von $\omega$ -3-PUFA
AA	Eicosanoidvorstufe, Plättchenaggregation, stimuliert weiße Blutzellen	↓
Thromboxan	Plättchenaggregation, Vasokonstriktion, Anstieg von intrazellulärem Ca <sup>++</sup>	↓
Prostacyclin (PGI <sub>2</sub> /3)	Schutz vor Plättchenaggregation, Vasodilatation, cAMP↑	↑
Leukotriene (LTB <sub>4</sub> )	Neutrophile Granulozytenchemotaxis, Anstieg von intrazellulärem Ca <sup>++</sup>	↓
Fibrinogen	Teil der Akutphasereaktion, Gerinnungsfaktor	↓
Tissue plasminogen activator	endogene Fibrinolyse↑	↑
Platelet activating factor (PAF)	aktiviert Plättchen und weiße Blutzellen	↓
freie Sauerstoffradikale	Zellschaden, stimulieren AA-Metabolismus	↓
Lipidhydroperoxide	stimulieren Eicosanoidsynthese	↓
IL-1 und TNF- $\alpha$	stimulieren Bildung freier Sauerstoffradikale durch neutrophile Granulozyten, stimulieren PAF und Lymphozytenproliferation, exprimieren interzelluläre Adhäsionsmoleküle, hemmen Plasminogenaktivator	↓
IL-6	stimuliert Synthese aller Akutphaseproteine: CRP, Fibrinogen, Haptoglobin, etc.	↓

---

### **2.5.6 Optimierung und Applikationsweg der Zufuhr von $\omega$ -3-PUFA**

Die intravenöse Zufuhr der  $\omega$ -3-PUFA führt schon innerhalb weniger Stunden zu einer Inkorporation und Verstoffwechslung, während bei oraler Verabreichung erst eine mehrwöchige Diät zu relevantem Einbau der  $\omega$ -3-PUFA in die Zellmembranen führt<sup>171</sup>. Grimminger et al. konnten nach parenteraler Verabreichung einen raschen Anstieg von EPA im Plasma nachweisen, während nach oraler Gabe nur ein geringer Effekt zu beobachten war<sup>199</sup>.

Hinsichtlich der pharmakologischen Effekte der Fettsäuren scheint das Verhältnis von zugeführten  $\omega$ -3- zu  $\omega$ -6-PUFA entscheidend zu sein. Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei Patienten nach großen abdominalen Eingriffen ein Verhältnis der  $\omega$ -3- zu  $\omega$ -6-PUFA von 1:2 zum höchsten LTC<sub>5</sub>/LTC<sub>4</sub>-Verhältnis in stimulierten Leukozyten führt und damit die günstigsten antiinflammatorischen Effekte erzielt werden können<sup>171</sup>.

Madsen und Kollegen konnten in einer Studie zeigen, dass eine orale Verabreichung von  $\omega$ -3-PUFA über 12 Wochen zu einem hochsignifikanten ( $p < 0,01$ ) Anstieg des zellulären Gehaltes an  $\omega$ -3-PUFA in Granulozyten und Thrombozyten führte. Gleichzeitig war ein signifikant verminderter Anteil an  $\omega$ -6-PUFA in selbigen zu verzeichnen. Die Zunahme des  $\omega$ -3-PUFA-Anteils in den Zellen war dabei direkt proportional zur Menge der zugeführten  $\omega$ -3-PUFA, der größte Anstieg war in der Gruppe zu verzeichnen, die 6,6 g  $\omega$ -3-PUFA pro Tag erhielten<sup>200</sup>. Auch Metcalf et al. fanden eine signifikante Zunahme von EPA und DHA in den Phospholipiden kardialer Zellen bereits nach einwöchiger oraler Zufuhr von Fischöl<sup>201</sup>. Die Menge an EPA und DHA betrug dabei insgesamt 6 g pro Tag.

Im Tiermodell konnten McCann und Kollegen zeigen, dass über eine Kurzinfusion verabreichte Fettsäuren unmittelbar in die Phospholipide von Monozyten

---

aufgenommen werden und so die Zusammensetzung der Fettsäuren für eine Dauer von bis zu sieben Tagen verändern. Dabei war die *in vitro* Produktion der inflammatorischen Marker TXB2 bzw. B3 sowie von TNF- $\alpha$  in den Monozyten im peripheren Blut durch Infusion von  $\omega$ -3-PUFA vermindert und wurde durch  $\omega$ -6-PUFA nicht beeinflusst<sup>202</sup>.

$\omega$ -3-PUFA verursachen beim gesunden, ungestressten Probanden eine verringerte zellvermittelte Immunfunktion, das heißt sie wirken in gewissem Grad immunsuppressiv. Tashiro und Kollegen konnten aber zeigen, dass EPA zwar nicht die zellvermittelte Immunität fördert, jedoch die stressvermittelte Immunsuppression bei kritisch kranken Patienten verringert<sup>195</sup>. Kinsella et al. schlagen diesbezüglich ein Verhältnis von  $\omega$ -3-PUFA zu  $\omega$ -6-PUFA von 1:3 vor, um die Immunsuppression bei gleichzeitig maximalem Nutzen zu minimieren<sup>203</sup>.

Holm et al. konnten in einer placebokontrollierten Studie an Patienten nach Herztransplantation einen negativen Effekt der  $\omega$ -3-PUFA zeigen. In einer mit  $\omega$ -3-PUFA supplimentierten Gruppe war im Vergleich zu einer Placebogruppe die Serumkonzentration von TNF- $\alpha$  erhöht, gleichzeitig die von IL-10 vermindert. Diese Veränderungen führen zu einer signifikanten Reduzierung des TNF- $\alpha$ /IL-10 Verhältnisses, also zu einem proinflammatorischen Nettoeffekt<sup>204</sup>.

### **2.5.7 Mögliche Einsatzgebiete der $\omega$ -3-PUFA**

$\omega$ -3-PUFA wurden aufgrund ihrer immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Eigenschaften bereits bei einer Vielzahl von Erkrankungen versuchsweise therapeutisch eingesetzt. Das folgende Kapitel gibt einen kurzen Überblick über die Ergebnisse und Auswirkungen bei einer Auswahl von Erkrankungen.

### **2.5.7.1 Rheumatoide Arthritis**

Chronisch entzündliche Erkrankungen sind gekennzeichnet durch eine fehlgesteuerte T-Zellfunktion, die zu einer anhaltenden Immunreaktion gegen körpereigenes Gewebe führt. Diese Immunreaktion besitzt eine stark entzündliche Komponente; die inflammatorischen Mediatoren führen zur Zerstörung von Geweben<sup>109</sup>.

Die rheumatoide Arthritis ist ein Beispiel für eine solche Erkrankung. Sie ist charakterisiert durch eine fehlgesteuerte T-Zellantwort, die zur Bildung inflammatorischer Cytokine, vor allem TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 und IL-8 führt<sup>205</sup>. In der Synovialflüssigkeit betroffener Patienten finden sich unter anderem PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub> und PAF sowie IL-6, TNF-  $\alpha$  und IL-8<sup>109</sup>.

In einer doppelblind randomisierten Pilotstudie verglichen Kremer et al. 17 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die über zwölf Wochen DHA und EPA konsumierten, mit einer Placebogruppe. Dabei fanden sie signifikante Unterschiede bezüglich der Morgensteifigkeit und der Anzahl der betroffenen Gelenke zwischen den beiden Gruppen mit einer Verschlechterung in der Placebogruppe<sup>206</sup>.

Zahlreiche weitere Studien zur Anwendung von  $\omega$ -3-PUFA bei rheumatoider Arthritis wurden bereits durchgeführt; dabei konnten teilweise deutliche Verbesserungen im klinischen Verlauf gezeigt werden, darunter eine verkürzte Dauer der Morgensteifigkeit, eine geringere Anzahl geschwollener oder steifer Gelenke, verminderte Gelenkschmerzen und ein reduzierter Bedarf an nicht-steroidalen Antiphlogistika [NSAR]<sup>109</sup>.

### **2.5.7.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen**

Die genaue Ursache für das Auftreten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen [CED] ist nicht genau geklärt. Es scheinen jedoch neben genetischen und Umweltkomponenten auch lokale Lipidmediatoren aus Arachidonsäure, zum Beispiel LTB<sub>4</sub> sowie Cytokine, vor allem TNF- $\alpha$ , eine pathophysiologische Rolle zu spielen<sup>207</sup>.

In einigen Studien konnte ein möglicher, jedoch je nach Studiendesign unterschiedlich ausgeprägter therapeutischer Effekt von Fischöl bei CED gezeigt werden. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa führte die Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA über mehrere Monate zu einer klinischen Besserung und zu einer Verringerung der benötigten Steroiddosis sowie histologisch zu verminderter Entzündungsaktivität<sup>208</sup>.

In einer Untersuchung von Aslan et al. konnte durch enterale Zufuhr von EPA (3,2 g/Tag) und DHA (2,2 g/Tag) über vier Monate eine klinische Besserung und ein geringerer Cortisonbedarf nachgewiesen werden. Dies korrelierte mit einer verminderten inflammatorischen Aktivität in der Histologie<sup>209</sup>.

Bei Patienten mit Morbus Crohn brachte eine antiinflammatorische Diät mit  $\omega$ -3-PUFA (2,7 g/Tag) eine deutliche Verlängerung der Remissionsphasen<sup>210</sup>.

### **2.5.7.3 Pulmonale Erkrankungen**

Im Rahmen einer ALI, welche als Folge von Infektionen, Schock, Trauma oder Massivtransfusionen auftreten kann, spielen Eicosanoide als Modulatoren verschiedener Reaktionen eine wichtige Rolle<sup>171</sup>. Durch die inflammatorische Aktivierung neutrophiler Granulozyten werden in der Lungenstrombahn proinflammatorische AA-Metaboliten freigesetzt, welche sowohl direkt auf den Gefäßtonus (TXA<sub>2</sub>) und die Permeabilität des Lungenepithels (LTB<sub>4</sub>) als auch chemotaktisch auf Leukozyten wirken. Klinische Studien zeigten, dass erhöhte

---

Spiegel von TXA<sub>2</sub> und LTB<sub>4</sub> im Blut und in der bronchoalveolären Lavage mit der Schwere eines Lungenversagens korrelieren<sup>171</sup>.

Durch die Anwendung von  $\omega$ -3-PUFA kann hier antiinflammatorisch eingegriffen werden. Dies führt zu einer verminderten Gewebeeinfiltration durch Leukozyten sowie zu einer Verminderung der Gefäßpermeabilität des Lungenendothels und damit zu einer geringeren Ausprägung des Lungenödems durch bessere Erhaltung der Kapillarintegrität<sup>211</sup>. Heller und Koch konnten zeigen, dass schon nach dreistündiger Perfusion der Lunge mit  $\omega$ -3-PUFA ein relevanter Einbau von EPA und DHA in die Zellmembran stattfand. Sie konnten zudem eine vermehrte Freisetzung EPA-abgeleiteter Eicosanoide nachweisen, was beweist, dass  $\omega$ -3-PUFA schon nach kurzer Zeit in das Lungengewebe eingebaut und bei Entzündungen zu den entsprechenden Eicosanoiden (LTC<sub>5</sub> statt LCT<sub>4</sub> aus AA) umgewandelt werden. Aus den EPA-Metaboliten resultierte am isolierten Lungenmodell ein organprotektiver Effekt im Sinne einer verminderten pulmonalvaskulären Widerstandserhöhung und einer reduzierten Ödembildung<sup>171</sup>.

Gadek und Kollegen verabreichten ALI Patienten enterale Ernährung mit hohem Anteil an EPA und Gammalinolensäure und verglichen sie mit einer Placebogruppe. Sie stellten fest, dass im Patientenkollektiv mit der  $\omega$ -3-PUFA Supplementierung signifikant weniger Leukozyten in der bronchoalveolären Lavage und eine signifikant bessere Oxygenierung (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) bei weniger invasiver Beatmung (weniger FiO<sub>2</sub>, weniger PEEP) gemessen wurden und die Dauer der Beatmung in Tagen sowie der Aufenthalt auf der Intensivstation signifikant reduziert werden konnte. Außerdem trat bei weniger Patienten ein zusätzliches Organversagen auf als in der Placebogruppe<sup>212</sup>.

---

Bei chronischem Lungenversagen im Rahmen der Cystischen Fibrose kann durch eine diätetische Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA über die positiven Effekte der EPA-Metabolite auf die Entzündungsreaktion das Fortschreiten der Krankheit verzögert werden<sup>171</sup>. Nach Applikation von 2,7 g/d  $\omega$ -3-PUFA über sechs Wochen konnte in einer Studie eine klinische Besserung des Krankheitsverlaufs und der Lungenfunktionsparameter bei jungen Patienten mit Cystischer Fibrose nachgewiesen werden<sup>213</sup>.

#### **2.5.7.4 Psoriasis und Neurodermitis**

Psoriasis ist eine entzündliche Hauterkrankung, gekennzeichnet durch eine Dysfunktion von neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten und dadurch vermehrter Bildung von proinflammatorischen Lipidmediatoren und Cytokinen<sup>214</sup>. Die therapeutische Anwendung von  $\omega$ -3-PUFA wurde mehrfach erprobt: Grimminger et al. konnten in einer Pilotstudie unter intravenöser Applikation von 10 g  $\omega$ -3-PUFA pro Tag im Vergleich zu einer Placebogruppe (Sojaölemulsion) einen raschen Rückgang des Erythems, der Schuppung und der Granulozyteninfiltration sowie eine Verbesserung der subjektiven Lebensqualität der Patienten nachweisen<sup>199</sup>. Der therapeutische Effekt konnte in einer Multicenterstudie bestätigt werden: in dieser placebokontrollierten Studie konnte in der  $\omega$ -3-PUFA-Gruppe eine Verschiebung der Eicosanoide zugunsten der weniger proinflammatorischen Eicosanoide sowie einer signifikanten Verbesserung der Psoriasis-symptomatik im Vergleich zu einer Placebogruppe mit Sojabohnenöl nachgewiesen werden<sup>215</sup>.

Auch bei Neurodermitis, einer entzündlichen Dermatose, konnten  $\omega$ -3-PUFA therapeutisch eingesetzt werden. Durch intravenöse Applikation von  $\omega$ -3-PUFA kann auch hier ein verändertes Lipidmediatorspektrum erzeugt werden, das antiinflammatorische Eigenschaften aufweist. Langrock et al. konnten zeigen, dass

---

bei zehntägiger Infusion von 10 g  $\omega$ -3-PUFA pro Tag die Symptome und das subjektive Wohlbefinden bei 20 Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Neurodermitis signifikant gebessert wurden. Diese Befunde gingen ebenfalls mit einem erhöhten Nachweis EPA-abgeleiteter Mediatoren einher. Die Verbesserung der Symptomatik wird mit den immunmodulatorischen Effekten durch das veränderte Eicosanoidprofil durch  $\omega$ -3-PUFA in Verbindung gebracht<sup>216</sup>.

#### **2.5.7.5 Depression**

Psychischer Stress induziert die Bildung proinflammatorischer Cytokine wie IL-6 und TNF- $\alpha$ . Eine Imbalance zwischen  $\omega$ -6-PUFA und  $\omega$ -3-PUFA im peripheren Blut verursacht eine Überproduktion dieser Cytokine<sup>174</sup>. Tiemeier et al. konnten zeigen, dass das Auftreten einer Depression bei Patienten, die älter als 60 Jahre waren mit einem signifikant niedrigeren prozentualen Anteil von  $\omega$ -3-PUFA bzw. einem höheren  $\omega$ -6-PUFA/ $\omega$ -3-PUFA-Verhältnis assoziiert ist<sup>217</sup>. Ein höherer Anteil an  $\omega$ -3-PUFA führt zu einer erhöhten Membranfluidität; dies führt zu einer Veränderung der Anzahl und der Funktion der Serotoninrezeptoren und dadurch zu einer Erhöhung des Serotonintransportes. Dieser Mechanismus stellt eine Verbindung der Fettsäuren mit der transmitterbasierten Hypothese der Depressionsentstehung dar<sup>174</sup>.

In einer weiteren klinischen Studie konnten Stoll et al. eine Verlängerung der Remissionsphasen, das heißt ein vermindertes Rückfallrisiko bei Patienten mit bipolaren Störungen durch EPA und DHA zeigen<sup>218</sup>.

#### **2.5.7.6 SIRS und Sepsis**

In der frühen Phase von SIRS und Sepsis – durch infektiöse oder nicht-infektiöse Stimuli – kommt es zu einer Aktivierung humoraler und zellulärer Mediatorsysteme (siehe oben), die zu einer Veränderung des Vasotonus und zu einem kapillären Leck

---

---

führen<sup>15</sup>. Eine Überproduktion von TNF- $\alpha$ , IL-1, -6 und -8 ist typisch und charakteristisch. Auch die vermehrte Bildung von Eicosanoiden aus AA, wie zum Beispiel PGE<sub>2</sub>, scheint an der Pathophysiologie von SIRS maßgeblich beteiligt zu sein<sup>109</sup>. Die Fähigkeit der  $\omega$ -3-PUFA, die Produktion proinflammatorischer Cytokine und Eicosanoide aus AA und die Expression von Adhäsionsmolekülen zu vermindern, legt die Vermutung nahe, dass Fischöl eine nützliche Substanz zur Beeinflussung von SIRS darstellt<sup>175</sup>. Die Veränderung des Eicosanoidspektrums hin zu Metaboliten der  $\omega$ -3-PUFA reduziert durch deren verminderte biologische Aktivität die Produktion von TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-1<sup>15</sup>. Folge sind eine verminderte Gefäßwandpermeabilität, geringere Gewebeeinfiltration durch neutrophile Granulozyten sowie weniger ROS<sup>219</sup>. Patienten, die nach großen abdominalen Operationen postoperativ Fischöl erhalten hatten, zeigten geringere Spiegel von TNF- $\alpha$  und IL-6 im Serum als eine Vergleichsgruppe mit Standardlipiden<sup>109</sup>.

Sepsis, SIRS und Endotoxinämie gehen mit einer verminderten Organperfusion einher; häufig entwickelt sich aufgrund einer beeinträchtigten Leberfunktion eine Laktatazidose. Im Zusammenhang mit der Genese dieser Symptome spielen Fettsäuren eine entscheidende Rolle als Vorstufe der Eicosanoide. Bei der Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA kommt es zu einer Erhöhung des TXA<sub>2</sub>/TXA<sub>3</sub>- bzw. LTB<sub>5</sub>/LTB<sub>4</sub>-Verhältnisses, was zu einer geringeren Vasokonstriktion bzw. zu verminderter Thrombozytenaggregation führt. Eine erhöhte Verfügbarkeit von  $\omega$ -3-PUFA durch erhöhte Zufuhr führt folglich zu einer allgemein verbesserten Organperfusion. Durch eine verbesserte Durchblutung des Splanchnicusgebietes wird im Rattenmodell eine ischämische Schädigung der Darmmukosa und ein Verlust der Schrankenfunktion vermindert; die verbesserte Leberperfusion führt zu einer höheren Laktatclearance, so dass die für Sepsis charakteristische Laktatazidose abnimmt<sup>15</sup>.

Bis heute wurden zahlreiche Studien über die Anwendung enteraler  $\omega$ -3-PUFA, alleine oder in Kombination mit anderen, vermeintlich Nutzen bringenden Substanzen, auf Intensivstationen oder postoperativ durchgeführt. Bower und Mitarbeiter zeigten, dass die Anreicherung der parenteralen Ernährung von Intensivpatienten mit  $\omega$ -3-PUFA, Arginin und Nukleotiden zu einer signifikanten Verringerung der Krankenhausverweildauer sowie zu einer Abnahme nosokomialer Infektionen führte<sup>220</sup>. Senkal et al. bestätigten dies und zeigten eine Kostensenkung bei der Behandlung postoperativer Komplikationen durch Immunonutrition mit  $\omega$ -3-PUFA von 31,7%<sup>221</sup>. Weiss und Kollegen verabreichten Patienten am Tag vor bzw. fünf Tage nach großen Bauchoperationen 10%iges Fischöl mit der parenteralen Ernährung. Sie konnten zeigen, dass in der Fischölgruppe die Verweildauer auf Intensivstation und im Krankenhaus insgesamt signifikant geringer war als bei der Vergleichsgruppe ohne Fischöl<sup>222</sup>. Zusätzlich zu den hier vorgestellten Untersuchungen existieren bereits durch viele andere Autoren beschriebene positive Ergebnisse hinsichtlich Schwere der Infektion, Beatmungsdauer, Wundkomplikationen und Länge des Aufenthaltes der Patienten auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus insgesamt<sup>15</sup>.

#### **2.5.7.7 Herzerkrankungen und Herzrhythmusstörungen**

In einer großangelegten Studie konnte ein positiver Effekt zwischen  $\omega$ -3-PUFA-Zufuhr und Sekundärprävention des Myokardinfarktes festgestellt werden. Patienten, die mindestens zweimal pro Woche Fisch gegessen hatten, wiesen nach zwei Jahren eine um 29% reduzierte Gesamtmortalität auf<sup>223</sup>.

Durch den diätetischen Einsatz von  $\omega$ -3-PUFA konnte eine Senkung des Auftretens postoperativer Herzrhythmusstörungen verzeichnet werden. Durch ihren Einbau in

die Herzmuskelzellen wird der Herzrhythmus positiv beeinflusst, da sie zu einer Stabilisierung der Membranen führen. Dies beruht auf dem direkten und spezifischen Effekt der  $\omega$ -3-PUFA, die schnellen Natriumkanäle in jeder einzelnen Myokardzelle zu blockieren. Freie  $\omega$ -3-PUFA hyperpolarisieren das Ruhemembranpotenzial und verlängern dadurch die Refraktärzeit<sup>224</sup>. Durch diese Änderung der Elektrophysiologie werden die Zellen elektrisch stabiler. Die freien Fettsäuren binden direkt an den Natriumkanal und verursachen so eine Verlängerung des inaktiven Stadiums. Auch andere Ionenkanäle werden durch  $\omega$ -3-PUFA beeinflusst<sup>225</sup>. Des Weiteren existiert eine Reihe von Mechanismen auf molekularer Ebene, die von den  $\omega$ -3-PUFA beeinflusst werden. Inwieweit diese im Einzelnen oder in Kombination Einfluss auf den Herzrhythmus haben, ist nicht abschließend geklärt.

Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung versterben in 50 bis 60% der Fälle an anhaltenden ventrikulären Arrhythmien<sup>224</sup>. Die größte, randomisierte kontrollierte Studie zur Beeinflussung dieser Rhythmusstörungen durch  $\omega$ -3-PUFA ist die GISSI-Prevenzione Studie<sup>226</sup>. Darin wurden über 11000 Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung in vier Gruppen unterteilt: eine erhielt Vitamin E, eine  $\omega$ -3-PUFA, eine beides und eine keines von beidem. Nach dreieinhalb Jahren wiesen die Patienten der  $\omega$ -3-PUFA-Gruppe eine 45%ige Verminderung hinsichtlich des Auftretens eines plötzlichen Herztodes sowie eine Verringerung der Gesamtmortalität um 20 % auf. Auch Albert et al. fanden eine Verringerung des Risikos, an einem plötzlichen Herztod zu sterben, durch die Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA<sup>227</sup>. In einer Metaanalyse von Bucher et al. wurden elf Studien mit nahezu 8000 Patienten untersucht, in denen bei allen eine Reduzierung der Gesamtmortalität, der Mortalität durch Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod durch  $\omega$ -3-PUFA festgestellt werden konnte<sup>228</sup>.

---

Eine ähnliche Studie aus Europa konnte jedoch keine Hinweise dafür finden, dass Fischkonsum das Risiko einer koronaren Herzerkrankung verringert<sup>229</sup>.

Nach herzchirurgischen Operationen ist das Auftreten von Vorhofflimmern bzw. -flattern eine häufige Komplikation, verursacht durch die Reperfusion (siehe oben).

Calo et al. verglichen eine Gruppe von Patienten, die von mindestens fünf Tage vor einer elektiven Bypassoperation bis zu ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus täglich 2g  $\omega$ -3-PUFA einnahmen mit einer Placebogruppe hinsichtlich des Auftretens von postoperativem Vorhofflimmern. Dabei stellte sich heraus, dass in der

$\omega$ -3-PUFA-Gruppe signifikant weniger Patienten Vorhofflimmern entwickelten als in der Placebogruppe (15,2 versus 33,3%,  $p = 0,013$ ). Zudem waren diese Patienten signifikant kürzer hospitalisiert als die der Placebogruppe<sup>230</sup>.

Durch die Anwendung von  $\omega$ -3-PUFA bei Patienten mit Zweikammerschrittmachern konnte eine signifikante Reduzierung der Episoden von Vorhofflimmern erreicht werden<sup>231</sup>. Der regelmäßige Konsum von Thunfisch oder anderem gekochtem oder gebackenem Fisch mehrmals pro Woche führte in einer Studie von Mozaffarian und Kollegen zu einem 28-31% vermindertem Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern verglichen mit einem Konsum von weniger als einmal pro Monat<sup>232</sup>.

Sellmayer et al. führten eine Studie an zehn Patienten mit hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod durch; alle Patienten hatten einen implantierten Defibrillator. Sie untersuchten die unmittelbaren Auswirkungen einer  $\omega$ -3-PUFA-Infusion auf den Herzrhythmus. Sie versuchten, durch Stimulation eine ventrikuläre Tachykardie auszulösen; dies gelang zu Beginn bei sieben Patienten. Nach Infusion von  $\omega$ -3-PUFA war dies nur noch bei zwei der sieben Patienten möglich, wohl als Folge einer Verminderung der myokardialen Erregbarkeit durch die  $\omega$ -3-PUFA<sup>233</sup>.

---

---

## 3 Methodik

### 3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen einer prospektiv randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit parallelen Testgruppen durchgeführt.

Es handelte sich um eine Arzneimittelstudie Phase IIb mit dem Medikament Omegaven<sup>®</sup> (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland), welches bereits vorher zur parenteralen Ernährung zugelassen war. Hauptziel war es, die Wirkung und Verträglichkeit der Substanz bei Bypasspatienten zu evaluieren. Die Studie sollte eine mögliche Ausweitung der Indikation untersuchen.

Die Teilnehmer der Verumgruppe erhielten insgesamt vier Infusionen der Testsubstanz Omegaven<sup>®</sup> 10%Fresenius, die Teilnehmer der Placebogruppe eine 2,5%ige Sojaölemulsion (Intralipid<sup>®</sup>).

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München begutachtet und genehmigt.

Die Auswertung der Studiendaten erfolgte durch die beteiligten Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie der LMU München sowie die Firma ClinResearch.

### 3.2 Patientenkollektiv

Unter Berücksichtigung der unter 3.3 und 3.4 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden zwischen Februar und Dezember 2002 40 herzchirurgische Patienten, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unterzogen, in fortlaufender Reihenfolge in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden im Rahmen des regulären Klinikbetriebs in der herzchirurgischen Klinik der LMU München an der Stiftsklinik Augustinum ausgewählt. Die Patienten erhielten

---

eine schriftliche und mündliche Aufklärung über den Studieninhalt; eine schriftliche Einverständniserklärung (siehe Anhang I) lag von allen Patienten vor.

Für die Durchführung der Untersuchung wurden von der Firma Fresenius fortlaufend nummerierte Infusionsflaschen, welche eine optisch nicht unterscheidbare weiße Emulsion enthielten, ohne Wirkstoffkennzeichnung (verblindet) zur Verfügung gestellt. Die Verblindung ist dabei im Vorfeld streng zufällig und unabhängig von der Firma Fresenius erfolgt; diese wurde blockweise in Vierergruppen durchgeführt, das heißt von vier aufeinander folgenden Studienpatienten erhielten immer je zwei die Placebo- und zwei die Verumsubstanz.

### 3.3 Einschlusskriterien

Zum Einschluss in diese Untersuchung wurden herzchirurgische Patienten mit folgenden Kriterien ausgewählt:

- Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- elektive Bypassoperation, geschätzte CPB-Zeit > 60 Minuten
- zwischen drei und fünf geplante Bypassgrafts
- Einsatz des CPB für voraussichtlich mindestens 60 Minuten
- geschätzte postoperative Intensivbehandlung mindestens 40 Stunden
- schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten (informed consent)

---

### 3.4 Ausschlusskriterien

Nicht in die Untersuchung eingeschlossen wurden Patienten bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Faktoren:

- Schwangerschaft, Stillzeit oder Einnahme hormoneller Kontrazeptiva
- Psychiatrische Erkrankungen oder Epilepsie
- Drogen- oder Alkoholabusus
- bei Studieneinschluss bestehender Nikotinabusus
- Herzschrittmacher
- unzureichende Kooperationsfähigkeit des Patienten
- frischer Myokardinfarkt und/oder instabile Angina pectoris und/oder dekompensierte Herzinsuffizienz
- Koronarangiographie innerhalb von 24 Stunden vor der Operation
- hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion mit Ejektionsfraktion [EF] < 30%
- Notfalleingriffe
- Kombinationseingriffe
- Erkrankungen des Immunsystems mit aktuell erforderlicher Therapie
- bekannte Überempfindlichkeit gegen die Testsubstanz
- Body Mass Index [BMI] <18 kg/m<sup>2</sup> oder >30 kg/m<sup>2</sup> oder Körpergewicht >100 kg
- Pseudocholinesterase im Serum < 2500 U/l
- Troponin I > 2,5 ng/ml
- GOT und/oder GPT im Serum >50 U/l
- bekannte Hypertriglyceridämie oder Serumtriglyceride >250 mg/dl
- eingeschränkte Leberfunktion mit Gesamtbilirubin > 1,5 mg/dl
- eingeschränkte Nierenfunktion mit Serumkreatinin > 1,5 mg/dl
- Thrombozytopenie < 150 \* 10<sup>9</sup>/l
- vorbestehender Sepsisherd oder klinischer Anhalt für Vorliegen eines SIRS

---

Ausschluss nach bereits erfolgtem Einschluss:

- schwere intraoperative Komplikationen
- nicht tolerierbare schwere Nebenwirkungen
- Verletzung des Studienprotokolls
- Rücknahme der Einwilligungserklärung

Patienten, die im Studienverlauf ausschieden, wurden im Sinne eines Intention-to-treat-Protokolls bis zum Ende gemäß Studienprotokoll behandelt und dokumentiert.

### 3.5 Studienmedikation

Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte gewichtsadaptiert mit 2,0 ml/kg Körpergewicht [KG] der Placebosubstanz bzw. 0,2 g/kg KG des Verumpräparates (Volumen ebenfalls 2,0 ml/kg KG; entspricht der vom Hersteller empfohlenen Tagesmaximaldosis) intravenös. Es wurden jeweils vier Infusionsdosen verabreicht. Präoperativ wurde den Patienten zu den Zeitpunkten 48 und 24 Stunden vor dem geplanten OP-Beginn jeweils über einen Zeitraum von vier Stunden (entspricht der vom Hersteller empfohlenen maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/kg KG und Stunde) eine Infusion über eine periphere Vene infundiert. Die dritte Infusion wurde bei OP-Beginn gestartet und über einen Zeitraum von 24 Stunden verabreicht. Die vierte und letzte Infusion startete zum Zeitpunkt 24 Stunden nach OP-Ende; die Infusionsdauer betrug erneut 24 Stunden, so dass zum Zeitpunkt 48 Stunden nach OP-Ende die Gabe der Studienmedikation abgeschlossen war. Die dritte und vierte Infusionsdosis wurde jeweils über einen zentralvenösen Zugang verabreicht.

### 3.5.1 Verumpräparat

Als Verumpräparat wurde Omegaven® Fresenius 10% (Fresenius Kabi, Deutschland) verwendet. Omegaven® Fresenius ist eine zur parenteralen Ernährungstherapie zugelassene Infusionslösung. 100 ml der  $\omega$ -3-PUFA-haltigen (EPA und DHA, fettgedruckt) Emulsion enthalten laut Herstellerinformation:

C14:0	Myristinsäure	0,1-0,6 g
C16:0	Palmitinsäure	0,25-1,0 g
C16:1	Palmitoleinsäure	0,3-0,9 g
C18:0	Stearinsäure	0,05-0,2 g
C18:1	Ölsäure	0,6-1,3 g
C18:2	Linolsäure	0,1-0,7 g
C18:3	Linolensäure	<0,2 g
C18:4	Octadecatetraensäure	0,05-0,4 g
C20:1	Icosensäure	0,05-0,3 g
C20:4	Arachidonsäure	0,1-0,4 g
C20:5	<b>Eicosapentaensäure EPA</b>	1,25-2,82 g
C22:1	Docosensäure	<0,15 g
C22:5	Docosapentaensäure	0,15-0,45 g
C22:6	<b>Docosahexaensäure DHA</b>	1,44-3,09 g
	Al-rac- $\alpha$ -Tocopherol	0,015-0,0296 g
	Eilecithin	1,2 g
	Glyzerin	2,5 g
	Wasser zu Injektionszwecken	100 ml
	pH-Wert	7,5 – 8,7

---

Als mögliche Nebenwirkungen von Omegaven® Fresenius sind bekannt:

- Verlängerung der Blutungszeit
- Hemmung der Thrombozytenaggregation
- fischartiger Geschmack
- sehr selten Priapismus (schmerzhafte Dauererektion)
- lokale Reizung der Venen an der Infusionsstelle

### **3.5.2 Placebosubstanz**

Bei der verwendeten Placebosubstanz handelte es sich um eine optisch von der Verumsubstanz nicht unterscheidbare Sojaölemulsion mit einem Fettgehalt von 2,5% (Intralipid® 2,5%). Die Substanz ist ebenfalls in der parenteralen Ernährung zur Fettsubstitution zugelassen. Abgesehen von lokalen Reizerscheinungen an der Infusionsstelle sind keine Nebenwirkungen bekannt.

100 ml der 2,5%igen Emulsion Intralipid® enthalten:

- Sojabohnenöl 2,5 g
  - C 16:0 Palmitinsäure
  - C 18:0 Stearinsäure
  - C 18:1 Ölsäure
  - C 18:2 Linolsäure
  - C 18:3 Linolensäure
- Eiphospholipide 0,3 g
- Glycerin 2,0 g
- Wasser für Injektionszwecke 100 ml
- pH-Wert 8,0

### 3.6 Datenerhebung

Zu definierten Zeitpunkten wurden jeweils eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Untersuchungszeitpunkte und Parameter**

Bezeichnung	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7	U8	U9	U10	U11	U12	U13	U14	U15	U16	U17
Zeitpunkt	vor Studienein-schluss	Zeitraum 48 h präoperativ	Narkoseeinleitung bis Beginn CPB	während CPB	30 Minuten nach CPB-Ende	60 Minuten nach CPB-Ende	bis OP-Ende	6 Stunden nach OP-Ende	8 Stunden nach OP-Ende	16 Stunden nach OP-Ende	24 Stunden nach OP-Ende	32 Stunden nach OP-Ende	44 Stunden nach OP-Ende	48 Stunden nach OP-Ende	Tag 4 Intensivstation [ICU]	alle weiteren Tage ICU	Normalstation bis Krankenhausentlassung
Allgemeine Angaben	X																
Medizinische Angaben	X																
Überprüfung Ein- und Ausschluss-kriterien	X																
Studienunabhängige präoperative Diag.	X																
Routine-Labor	X		X						X		X			X	X	X	
Vitalparameter	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Körpertemperatur			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blutgasanalyse			X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
Beatmungsprotokoll					X	X		X		X	X	X	X	X	X	X	
Katecholaminbedarf			X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Volumenbilanz			X	X			X		X	X		X	X	X	X	X	
Begleitmedikation		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hämodynamik			X	X	X	X			X	X	X	X	X	X			

Die jeweiligen Untersuchungen umfassten folgende Parameter (Tabelle 5):

**Tabelle 5: Erhobene Parameter**

Allgemeine Angaben	Initialen, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI
Medizinische Angaben	Körperliche Untersuchung, Vor- und Begleiterkrankungen, vor allem des vaskulären Systems (pAVK, Gefäßoperationen, Carotidenstatus, Schlaganfall, Kardiomyopathie, Klappenfehler, früherer Myokardinfarkt mit Lokalisation, EF in %, CCS-Klassifikation, NYHA-Klassifikation), Operationsrisiko nach ASA, Higgins Score, Begleitmedikation
Überprüfung Ein- und Ausschlusskriterien	Siehe 3.3 bzw. 3.4
Studienunabhängige präoperative Diagnostik	Koronarangiographie, Carotisdopplersonografie, 12-Kanal EKG, Herzechografie, Lungenfunktion, Röntgen-Thorax
Routine-Labor	siehe Anhang II
Vitalparameter	Blutdruck, Herzfrequenz
Körpertemperatur	Temperatur Nasopharynx und Blase
Blutgasanalyse	pH, pCO <sub>2</sub> , pO <sub>2</sub> , Bikarbonat, BE, Hb, Hk, sO <sub>2</sub> , F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> , Laktat, Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Cl <sup>-</sup> , Glukose
Beatmungsprotokoll	Beatmungsmodus, Atemfrequenz, S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> , F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> , Horowitz-Index (P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> ), Tidalvolumen, PEEP
Katecholaminbedarf	Anzahl Boli bzw. Infusionen
Volumenbilanz	Einfuhr, Ausfuhr
Begleitmedikation	
Hämodynamik	Parameter siehe Tabelle 4

---

## 3.7 Operationsablauf

### **3.7.1 Narkoseeinleitung**

Zur oralen Prämedikation bekamen alle Patienten am Vorabend und direkt vor dem Transport in den Operationsbereich das Benzodiazepin Midazolam (3,75 – 7,5 mg) verabreicht.

Nach Ankunft im Narkoseeinleitungsraum wurden die Patienten an EKG, periphere Sauerstoffsättigungsmessung und nichtinvasive Blutdruckmessung angeschlossen. Es wurde eine periphere venöse Infusionskanüle gelegt und eine Vollelektrolytlösung angeschlossen. Vor Einleitung der Narkose wurde allen Patienten unter sterilen Bedingungen in Lokalanästhesie ein arterieller 5 French-Katheter in die Arteria femoralis gelegt. Dieser Katheter (PV2025L20, PULSIOCATH, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) war der an der Spitze mit einem Thermosensor ausgestattet und wurde anschließend zur Überwachung des arteriellen Blutdrucks und zur Durchführung der hämodynamischen Therapie an einen Hämodynamikmonitor angeschlossen (PiCCO<sup>®</sup>, V 5.1, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland).

Nach intensiver Präoxygenierung wurde den Patienten zur Narkoseeinleitung Sufentanil (0,8-1,2 µg/kg) und Midazolam (0,15-0,25 mg/kg) intravenös appliziert. Nach Muskelrelaxation mit Pancuronium (0,1-0,15 mg/kg) erfolgte die orotracheale Intubation. Nach erfolgter Narkoseeinleitung und Intubation erhielten alle Patienten zur Applikation der erforderlichen Medikamente und zur Durchführung einer adäquaten Infusionstherapie einen dreilumigen zentralen Venenkatheter (8 French, Arrow, Reading, USA) sowie eine großlumige Schleuse (8,5 French, Arrow, Midfield, PA, USA) über eine Vena jugularis interna. Zur Überwachung der Blasentemperatur

---

---

und der Urinausscheidung wurde den Patienten ein Blasendauerkatheter mit integrierter Temperaturmesssonde gelegt und ein Urinsammelbehälter mit Stundenurometer angeschlossen. Der arterielle und venöse Drucküberträger wurde zur korrekten Überwachung der arteriellen und zentralvenösen Drucksignale auf den atmosphärischen Druck genullt.

### **3.7.2 Narkoseaufrechterhaltung**

Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch kontinuierliche Applikation von Sufentanil i.v. (0,5-1,0 µg/kg/h) und Isofluran p.i. (0,8-1,2 Vol%). Die intraoperative Überwachung beinhaltete EKG inklusive ST-Segment-Monitoring und Pulsoxymetrie. Die Blutdruckmessung erfolgte kontinuierlich invasiv über den arteriellen Katheter, die Überwachung der Körpertemperatur über eine Nasopharynxsonde und die Temperatursonde im Blasendauerkatheter.

Zur Verminderung des Blutverlustes und autologen Blutretrotransfusion wurde ein CellSaver-System eingesetzt. Die Patienten erhielten während der Operation 3 Mio. KIE Aprotinin (Trasylo<sup>®</sup>; Bayer AG, Deutschland). Bei ausreichendem Hämoglobinwert vor Operationsbeginn wurde mittels isovolämischer Hämodilution Blut zur Retransfusion nach CPB gewonnen. Zur Dokumentation der Myokardfunktion und zum Ausschluss bisher unbekannter Klappenvitien wurde vor und nach Revaskularisation eine TEE Untersuchung durchgeführt.

Die intraoperative Beatmung erfolgte volumenkontrolliert mit einem Tidalvolumen von 8-10 ml/kg *ideal body weight* (Formel zur Berechnung siehe Anhang III). Es wurde ein positiver endexpiratorischer Druck [PEEP] von 6 bis 10 cm H<sub>2</sub>O appliziert. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> erfolgte adaptiert an den arteriellen Sauerstoffpartialdruck P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> (Ziel-P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> ≥100 mmHg). Die Überwachung der

---

respiratorischen Funktion erfolgte über intermittierende arterielle Blutgasanalysen und kontinuierliche Messung des endexpiratorischen CO<sub>2</sub> mittels Kapnometrie (Zielwert 35-40 mmHg). Beatmet wurden alle Patienten mit einem Servo 300 (Fa. Siemens, Erlangen). Zur perioperativen Antibiotikaphylaxe erhielten die Patienten insgesamt 2 x 1,5g Cefuroxim (Zinacef<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline, Deutschland). Der mit Thermosensor ausgestattete arterielle Katheter und der dazugehörige PiCCO<sup>®</sup>-Monitor ermöglichte die diskontinuierliche Messung mehrerer hämodynamischer Parameter mittels transpulmonaler Thermodilution. Weiterhin konnte mithilfe der durch dieses System durchgeführten Pulsconturanalyse nach Kalibrierung eine kontinuierliche Überwachung des arteriellen Blutdruckes und des Herzzeitvolumens durchgeführt werden. Die erhobenen hämodynamischen Parameter wurden mittels Software (PiCCO<sup>®</sup> Win 6.0) auf einen PC übertragen und kontinuierlich aufgezeichnet. Anhand eines definierten hämodynamischen Therapiealgorithmus wurde die Kreislauf- und Volumentherapie der Patienten beider Gruppen gesteuert (siehe 3.10 und 3.11).

Zur Flüssigkeits- bzw. Volumensubstitution wurden intraoperativ entweder NaCl 0,9%, Ringeracetat oder Voluven<sup>®</sup> (Haes 6% 130/0,4) verwendet. Falls entsprechend des Therapiealgorithmus die Applikation von Vasopressoren bzw. Katecholaminen nötig wurde, wurden die Anzahl der Boli bzw. Infusionen und die jeweilige Menge und Therapiedauer dokumentiert. Vasopressor der ersten Wahl war Norepinephrin (Arterenol<sup>®</sup>), bei verminderter Myokardkontraktilität wurde als Inotropikum Epinephrin (Suprarenin<sup>®</sup>) eingesetzt.

---

---

### 3.8 CPB

Alle Operationen wurden in moderater Systemhypothermie (30-32°C) durchgeführt. Der Herzstillstand wurde mit kalter kristalloider Kardioplegielösung (Bretschneider®) als Myokardschutz erzielt. Bei allen Patienten wurde ein CPB mit nichtpulsatilen Rollerpumpen (Stöckert, München, Deutschland) vom Typ S III mit Membranoxygenator sowie Daten-Management-System eingesetzt. Der Perfusionsfluß wurde auf 2,4 l/m<sup>2</sup> eingestellt. Zur Vorfüllung des CPB wurde ein Priming von 1000 - 1200 ml, bestehend aus Elektrolytlösung, 250 ml Mannitol 20%, 50 ml NaHCO<sub>3</sub> und 10000 IE Heparin verwendet.

Die für den Einsatz des CPB erforderliche systemische Antikoagulation erfolgte mit gewichtsadaptiertem Heparin (400 I.E./kg KG). Die Antikoagulation wurde mittels der *activated clotting time* [ACT] überwacht; hier wurde eine Zielzeit von mindestens 400 s festgelegt. Kriterium für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten während des CPB war ein Hämatokrit von < 23%.

Die Antagonisierung des Heparins nach Beendigung des CPB erfolgte mittels intraaortaler Applikation von Protamin bis zur Erreichung einer normalen ACT (Normbereich 70-180 s).

Kam es nach Beendigung des CPB und Öffnen der Aortenklemme nicht zu einem spontanen Sinusrhythmus, erfolgte eine direkte intrathorakale Defibrillation.

Vor Beendigung des CPB wurden allen Patienten epikardiale Pacersonden implantiert, um eine adäquate Herzfrequenz nach Beendigung des CPB aufrechterhalten zu können. Diese Schrittmachertherapie wurde im Verlauf anhand eines Algorithmus weitergeführt bzw. beendet (siehe Anhang VI).

Zu den intraoperativen Messzeitpunkten U3 bis U7 (siehe Tabelle 4) wurden alle geforderten Untersuchungen und Messungen durchgeführt und dokumentiert.

---

---

### 3.9 Intensivmedizinische Therapie

Nach Beendigung der Operation wurden die Patienten beatmet auf die Intensivstation verlegt und über mindestens 40 Stunden überwacht. Die Beatmung erfolgte dort weiterhin volumenkontrolliert (SIMV-Modus) mit dem Ziel von Normokapnie und Normoxie. Verwendet wurde hier das Beatmungsgerät Servo 900 (Fa. Siemens, Erlangen). Die Dauer der Beatmung bzw. die Indikation zur Extubation wurde nach Erreichen einer Körpertemperatur  $> 36,0^{\circ}\text{C}$  über einen festgelegten Algorithmus gestellt (siehe Anhang IV). Zur postoperativen Sedierung wurden Boli von Midazolam (0,05-0,1 mg/kg) oder Methohexital (0,1-0,2 mg/kg) verabreicht. Die postoperative Analgesie erfolgte standardisiert durch Gabe von Metamizol 2,5 g zweimal täglich als Kurzinfusion kombiniert mit bedarfsadaptierten Bolusgaben von Piritramid (0,05-0,1 mg/kg). Während der ersten 24 Stunden erhielten die Patienten zum Flüssigkeitsersatz eine kontinuierliche Kristalloidinfusion von 80 ml/h, gefolgt von 40 ml/h bis zur Entlassung von der Intensivstation. Neben dem standardmäßigen Monitoring der Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, zentraler Venendruck, Körpertemperatur, Blutgasanalyse) erfolgte eine Fortsetzung der hämodynamischen Therapie mittels PiCCO<sup>®</sup>-System unter fortdauernder Anlehnung an den hämodynamischen Therapiealgorithmus. Die Erhebung der Hämodynamikparameter erfolgte 8, 16, 24, 32, 44 und 48 Stunden nach Ende des CPB (U9 – U14, siehe Tabelle 4). Zur Volumentherapie bei bestehender Hypovolämie wurde HAES 6% 130/0,4 (Voluven<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) bis zu einer täglichen Maximaldosis von 120 g verwendet. Bestand weiterer Therapiebedarf mit kolloidaler Flüssigkeit, wurde nach Erreichen der HAES Obergrenze Haemaccel<sup>®</sup> (Gelatine 3,5%, Aventis Pharma, Frankfurt am Main, Deutschland) verabreicht. Der

---

Transfusionstrigger für die Zufuhr von Erythrozytenkonzentraten war während der intensivmedizinischen Therapie auf einen Hämatokrit von < 26% festgelegt.

Zusätzlich wurden die übrigen den Messzeitpunkten U8 – U16 zugeordneten Untersuchungen durchgeführt und dokumentiert (Katecholaminbedarf, Volumenbilanz, Begleitmedikation, Beatmungsprotokoll, Routinelabor; siehe 3.6).

Die theoretische Verlegbarkeit der Patienten von der Intensivstation auf eine Normalstation wurde als Beendigung des intensivmedizinischen Therapiebedarfes entsprechend eines Algorithmus festgelegt und evaluiert (siehe Anhang VI).

Die Patienten wurden auch nach der Entlassung von der Intensivstation jeden Tag weiterverfolgt. Die Voraussetzungen zur Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus wurden ebenfalls anhand eines vorgegebenen Algorithmus ermittelt (siehe Anhang VIII).

### 3.10 Hämodynamisches Management

Das hämodynamische Management erfolgte mit Hilfe der transpulmonalen Thermodilutionstechnik. Dazu wurde ein PiCCOplus<sup>®</sup>-System der Firma Pulsion Medical Systems (PiCCO<sup>®</sup>, V 5.1, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) zur Messung und Berechnung der hämodynamischen Zielparameter angewendet.

Für genauere Informationen über die Funktionsweise verweise ich auf die Dissertation von Marco Galle<sup>234</sup>. Detaillierte Informationen über das PiCCOplus<sup>®</sup>-System sind auch auf der Homepage der Firma unter [www.pulsion.de](http://www.pulsion.de) nachzulesen.

---

Im Rahmen der Studie wurden folgende hämodynamische Parameter erhoben:

1. systolischer/diastolischer Blutdruck [SAP/DAP]
2. arterieller Mitteldruck [MAP]
3. zentraler Venendruck [ZVD]
4. Herzfrequenz [HR]
5. Herzzeitvolumen [HZV] bzw. Herzindex [CI]
6. Schlagvolumen [SV] bzw. Schlagvolumenindex [SVI]
7. systemischer vaskulärer Widerstand [SVR] bzw. – index [SVRI]
8. extravaskuläres Lungenwasser [EVLW] bzw. – index [EVLVI]
9. globales enddiastolisches Blutvolumen [GEDV] bzw. – index [GEDVI]

Die Indexwerte entsprechen den Messwerten bezogen auf die Körperoberfläche. Ausnahme bildet das extravaskuläre Lungenwasser; hier wurde ein Bezug auf das Körpergewicht hergestellt.

### 3.11 Hämodynamischer Therapiealgorithmus

Orientierend an den unter 3.10 dargestellten hämodynamischen Parametern erfolgte anhand eines vorgegebenen hämodynamischen Therapiealgorithmus (siehe Anhang VII) die Optimierung der Kreislauflage. Führender Parameter war hier der volumetrische Vorlastparameter GEDVI mit dem Ziel der Vorlastoptimierung.

Zu den im Studienablauf festgelegten Zeitpunkten sowie im Falle einer hämodynamischen Instabilität wurde basierend auf dem GEDVI die kardiale Vorlast bestimmt. Betrug der GEDVI weniger als  $640 \text{ ml m}^{-2}$ , was als Untergrenze einer Normovolämie gilt<sup>235</sup>, wurde zunächst unter der Annahme einer verminderten Vorlast Volumen substituiert, bis ein GEDVI größer  $640 \text{ ml m}^{-2}$  erreicht war. Bei jeder

---

Volumensubstitution diene parallel der ebenfalls mittels Thermodilution bestimmte Parameter EVLWI als Indikator für eine eventuelle Volumenüberladung bzw. ein Lungenödem. Ein Wert von  $> 10 \text{ ml kg}^{-1}$  gilt als ein Hinweis für ein beginnendes pulmonales Ödem, so dass bei Überschreiten dieses Wertes von weiterer Volumenzufuhr Abstand genommen werden sollte<sup>236,237</sup>. Nach Erreichen der unteren Normgrenze des GEDVI wurde der CI als Zielparameter herangezogen: betrug dieser weniger als  $2,5 \text{ l m}^{-2}$ , wurde erneut der GEDVI bestimmt. Betrug der nun bestimmte GEDVI weniger als  $800 \text{ ml m}^{-2}$ , was als Obergrenze einer Normovolämie gilt<sup>235</sup>, erfolgte weiter vorsichtige Volumengabe unter Beachtung des EVLWI. Konnte auch nach Erreichen der Normovolämieobergrenze ( $\text{GEDVI} > 800 \text{ ml m}^{-2}$ ) immer noch kein CI über  $2,5 \text{ l m}^{-2}$  erreicht werden, wurde Epinephrin (Suprarenin®) zur Verbesserung der Herzleistung eingesetzt.

Als nächster Zielparameter wurde der arterielle Mitteldruck optimiert. Betrug dieser weniger als 70 mmHg, wurde wiederum die kardiale Vorlast an die Obergrenze ( $\text{GEDVI} > 800 \text{ ml m}^{-2}$ ) der Normovolämie angehoben. Erst danach wurde Norepinephrin (Arterenol®) als Vasopressor zur Anhebung des MAP auf einen Wert über 70 mmHg eingesetzt.

Abschließend wurde die Herzfrequenz berücksichtigt. Diese sollte zwischen 80 und 110/min betragen. Zur Einhaltung dieses Zielkorridors waren epikardiales Pacing, pharmakologische Intervention, Anhebung des Hämatokrits auf  $>26\%$  oder Vertiefung der Narkose entsprechend des klinischen Bedarfs möglich.

### 3.12 Statistische Berechnungen und Kalkulationen

Die Auswertung der erhobenen Messwerte erfolgte mit den Statistikprogrammen Microsoft Excel und SPSS® (Version 11.0).

Angewendet wurden entweder der t-Test für unabhängige Stichproben bei normalverteilten oder der Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Parametern. Als Maß für die Signifikanz wurde ein  $p < 0,05$  gewählt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Verlauf der Untersuchung

#### **4.1.1 Randomisierung**

Zwischen Februar und Dezember 2002 wurden 40 Patienten in fortlaufender Reihenfolge in die Untersuchung eingeschlossen. Je 20 Patienten erhielten die Kontrollsubstanz bzw. das Verumpräparat entsprechend der im Vorfeld erfolgten Randomisierung. Die Infusion der Studienmedikation erfolgte gemäß Studienprotokoll gewichtsadaptiert mit 2 ml/kg KG. In der Verumgruppe wurden insgesamt  $8,00 \pm 0,06$  ml/kg KG, in der Placebogruppe  $7,99 \pm 0,05$  ml/kg KG infundiert, verteilt auf vier Infusionen wie unter 3.5 beschrieben.

Die jeweilige Studienmedikation wurde von allen Patienten gut vertragen. Kein Patient beendete die Studie vorzeitig. Ein Patient der Placebogruppe wurde aufgrund einer unbekanntes, intraoperativ mittels TEE diagnostizierten Mitralklappeninsuffizienz mit daraus resultierender Mitralklappenrekonstruktion im Nachhinein aus der Studiauswertung ausgeschlossen, da dies als schwerwiegende Protokollverletzung gewertet wurde. Die im Folgenden dargestellten Daten umfassen somit 20 Patienten in der Verum- und 19 Patienten in der Placebogruppe.

#### **4.1.2 Demografische Daten**

Hinsichtlich der demografischen Daten waren zwischen beiden Untersuchungsgruppen keine signifikanten Unterschiede feststellbar (siehe Tabelle 5). Die Ejektionsfraktion [EF] als Maß für die Herzfunktion unterschied sich nicht

---

signifikant zwischen den beiden Gruppen. Auch die CCS-Klassifikation (Canadian Class Classification; Stadieneinteilung der stabilen Angina pectoris) und die NYHA-Klassifikation (New York Heart Association, Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz) unterschieden sich nicht signifikant.

**Tabelle 5: Demografische Daten (n=39)**

**Alle Daten entsprechen Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

	Verum (n=20)	Kontrolle (n=19)	p
männlich	18	12	0,27
weiblich	2	7	0,10
Alter (Jahre)	61,9 $\pm$ 8,1	64,9 $\pm$ 6,3	0,26
BMI (kg m <sup>-2</sup> )	26,6 $\pm$ 2,6	25,7 $\pm$ 2,0	0,32
EF (%)	60,1 $\pm$ 14,7	65,1 $\pm$ 14,4	0,34
CCS II	9	8	
CCS III	10	9	
CCS IV	1	2	
CCS MW	2,58 $\pm$ 0,61	2,68 $\pm$ 0,67	0,65
NYHA II	14	11	
NYHA III	6	8	
NYHA MW	2,32 $\pm$ 0,48	2,42 $\pm$ 0,51	0,51

#### **4.1.3 Chirurgische Daten**

Die chirurgischen Daten beider Kollektive unterschieden sich nicht signifikant. Details sind in Tabelle 6 dargestellt.

Ein spontaner Sinusrhythmus nach Öffnen der Aortenklemme wurde in der Verumgruppe bei sieben (35%), in der Placebogruppe bei elf Patienten (57,9%) beobachtet. Die Anzahl der Patienten, die eine intrathorakale Defibrillation zur Erreichung eines stabilen Sinusrhythmus benötigten, war zwar in der Verumgruppe höher (13 vs. 8), jedoch war die Anzahl der Patienten, die mehr als eine Defibrillation benötigten höher in der Placebogruppe (2 vs. 3). Betrachtet über das Gesamtkollektiv war die Anzahl der benötigten Defibrillationen nicht signifikant verschieden.

**Tabelle 6: chirurgische Daten (n=39)**

**Alle Daten entsprechen Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

	Verum (n=20)	Kontrolle (n=19)	p
Bypasszeit (min)	91,5 $\pm$ 19,1	89,6 $\pm$ 17,0	0,78
Aortenklemmzeit (min)	57,6 $\pm$ 12,6	56,9 $\pm$ 11,2	0,80
OP-Dauer (min)	229,6 $\pm$ 34,8	222,2 $\pm$ 28,5	0,56
Anzahl Bypässe	3,40 $\pm$ 0,88	3,05 $\pm$ 0,52	0,15
2 Bypässe (n)	3	2	
3 Bypässe (n)	8	14	
4 Bypässe (n)	7	3	
5 Bypässe (n)	2	0	
intrathorakale Defibrillationen	0,80 $\pm$ 0,77	0,89 $\pm$ 1,24	0,65

## 4.2 Vitalparameter

### 4.2.1 Körpertemperatur

Die Körpertemperatur der Patienten wurde vor, während sowie 30 und 60 Minuten nach CPB in der Blase und nasopharyngeal erfasst. Die beiden Gruppen

unterschieden sich hinsichtlich der Mittelwerte nicht signifikant voneinander (Tabelle 7). 92,3% aller Patienten wurden in milder Hypothermie (32 bis 34 °C) operiert, die restlichen 7,7 % in moderater Hypothermie (30 bis 32 °C).

**Tabelle 7: Körpertemperatur**

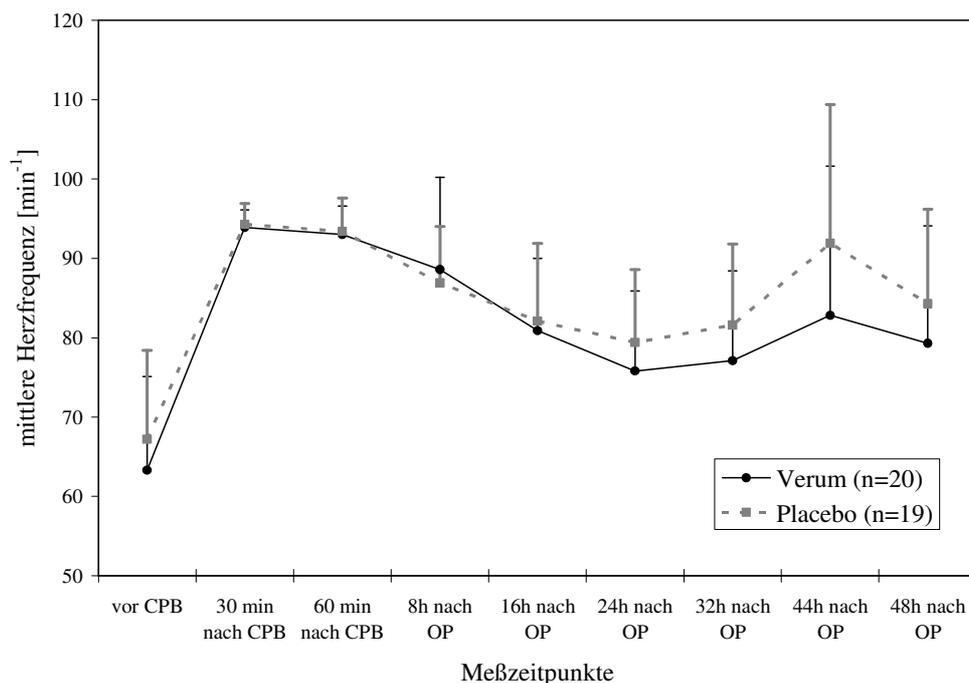
**Alle Werte entsprechen Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; n.s. = nicht signifikant**

Zeitpunkt	Körpertemperatur <b>Pharynx</b> (°C)		p	Körpertemperatur <b>Blase</b> (°C)		p
	Verum (n=20)	Kontrolle (n=19)		Verum (n=20)	Kontrolle (n=19)	
vor CPB	34,4 $\pm$ 0,5	34,5 $\pm$ 0,7	n.s.	34,9 $\pm$ 0,7	35,1 $\pm$ 0,6	n.s.
während CPB	32,2 $\pm$ 1,3	32,1 $\pm$ 2,0	n.s.	32,9 $\pm$ 1,6	32,5 $\pm$ 1,6	n.s.
30 Minuten nach CPB	36,4 $\pm$ 0,5	36,4 $\pm$ 0,4	n.s.	36,6 $\pm$ 0,4	36,6 $\pm$ 0,4	n.s.
60 Minuten nach CPB	36,1 $\pm$ 0,4	36,1 $\pm$ 0,8	n.s.	36,6 $\pm$ 0,5	36,6 $\pm$ 0,5	n.s.

#### **4.2.2 Herzfrequenz und Blutdruck**

Zu den unter 3.6 definierten Messzeitpunkten wurden Herzfrequenz [HR], systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck [SAP/DAP/MAP] sowie der zentrale Venendruck [ZVD] bestimmt und dokumentiert.

Vor Beginn des CPB war die HR in beiden Gruppen gleich (63,3  $\pm$  11,8 bzw. 67,2  $\pm$  11,2 min<sup>-1</sup>, p= 0,30). 30 Minuten nach Ende des CPB stieg sie korrelierend mit der bei allen Patienten nach dem CPB begonnenen Pacerstimulation deutlich an (93,3  $\pm$  2,2 und 94,3  $\pm$  2,6 min<sup>-1</sup>, p=0,20), um dann bis 24 Stunden nach OP-Ende auf das jeweilige Minimum abzufallen (79,3  $\pm$  14,8 und 84,3  $\pm$  11,9 min<sup>-1</sup>, p=0,25). Es folgte ein erneuter Anstieg bis 44 Stunden nach OP-Ende, danach fielen die Werte wieder ab. Die Unterschiede waren nicht signifikant (Grafik 1).

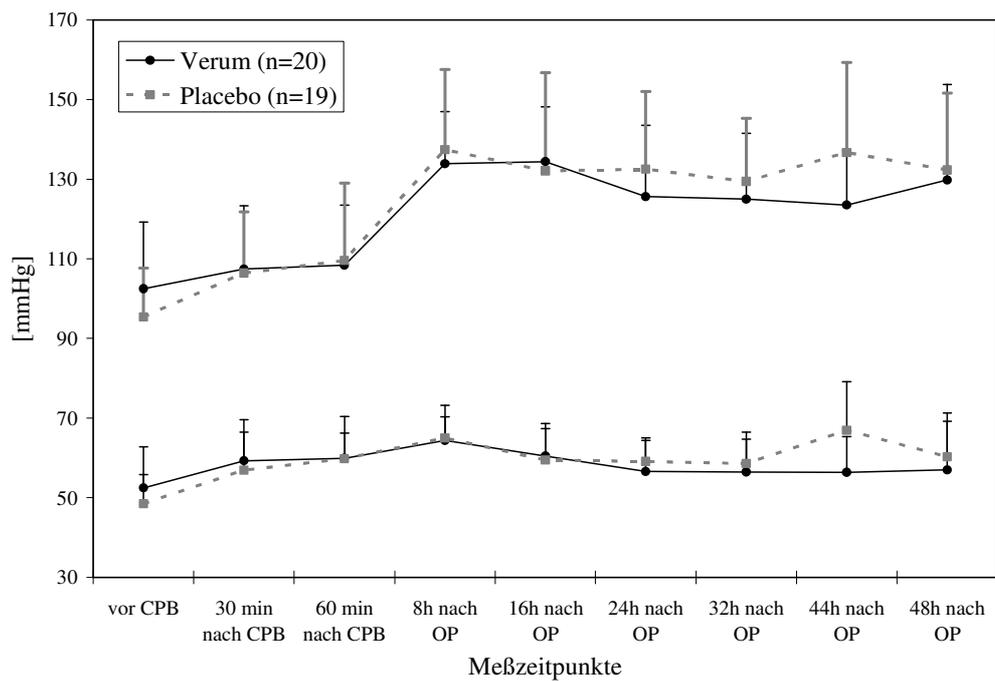


**Grafik 1: zeitlicher Verlauf Herzfrequenz**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

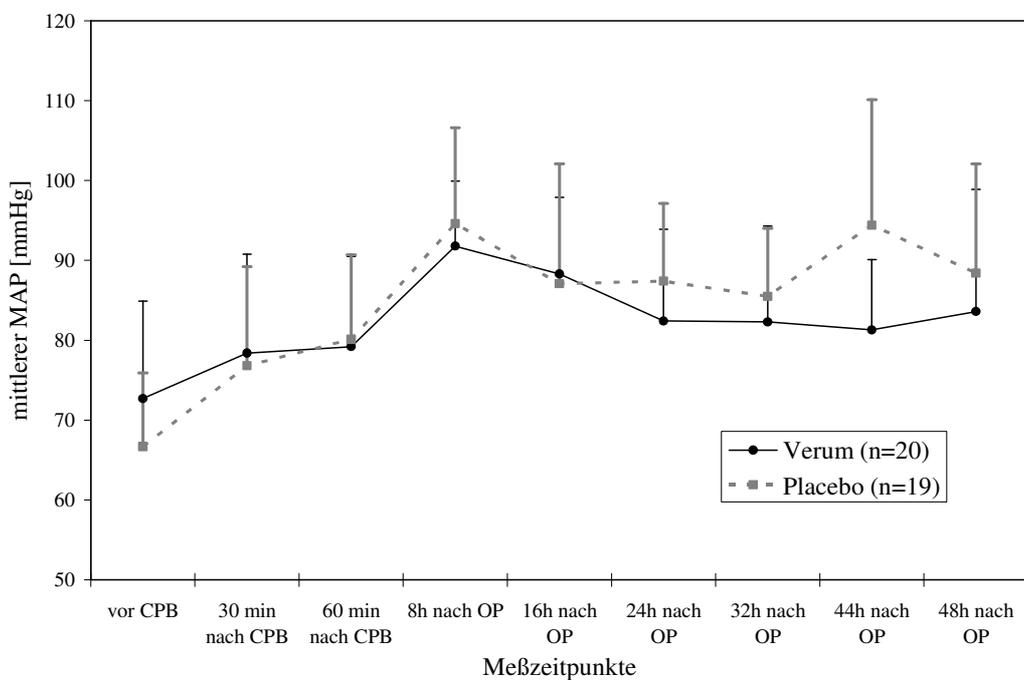
Vor Beginn des CPB waren SAP und DAP in der Verumgruppe minimal höher als in der Placebogruppe, jedoch konnte nicht das Signifikanzniveau erreicht werden ( $102,5 \pm 16,7$  und  $95,4 \pm 12,3$  mmHg,  $p=0,14$  bzw.  $52,5 \pm 10,3$  und  $48,5 \pm 7,3$  mmHg,  $p=0,17$ ). Der SAP stieg bis 8 Stunden nach OP-Ende an ( $133,9 \pm 13,1$  bzw.  $137,4 \pm 20,1$  mmHg,  $p=0,62$ ) und blieb annähernd gleich bis 48 Stunden nach OP-Ende ( $129,8 \pm 24,0$  und  $132,3 \pm 19,3$  mmHg,  $p=0,72$ ; Grafik 2). Der DAP zeigte postoperativ in beiden Gruppen nur minimale Veränderungen.

Der Verlauf des MAP ist in Grafik 3 dargestellt. Insgesamt konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.



**Grafik 2: zeitlicher Verlauf SAP und DAP**

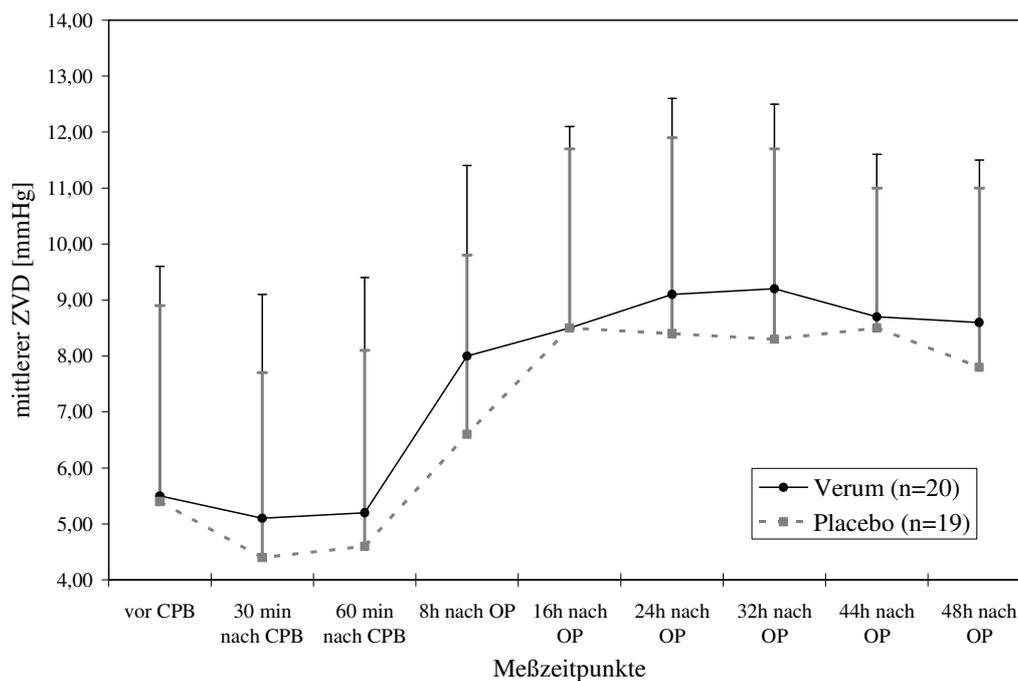
**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung**



**Grafik 3: zeitlicher Verlauf MAP**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung**

Vor Beginn des CPB war der ZVD in beiden Gruppen weitestgehend gleich ( $5,5 \pm 4,1$  bzw.  $5,4 \pm 3,5$  mmHg,  $p=0,94$ ). Erst 8 Stunden postoperativ stieg der Wert in beiden Gruppen verglichen mit den Ausgangswerten deutlich an ( $8,0 \pm 3,4$  bzw.  $6,6 \pm 3,2$  mmHg,  $p=0,19$ ) und blieb bis 48 Stunden nach OP auf diesem Niveau ( $8,6 \pm 2,9$  bzw.  $7,8 \pm 3,2$  mmHg,  $p=0,42$ , Grafik 4).



**Grafik 4: zeitlicher Verlauf ZVD**

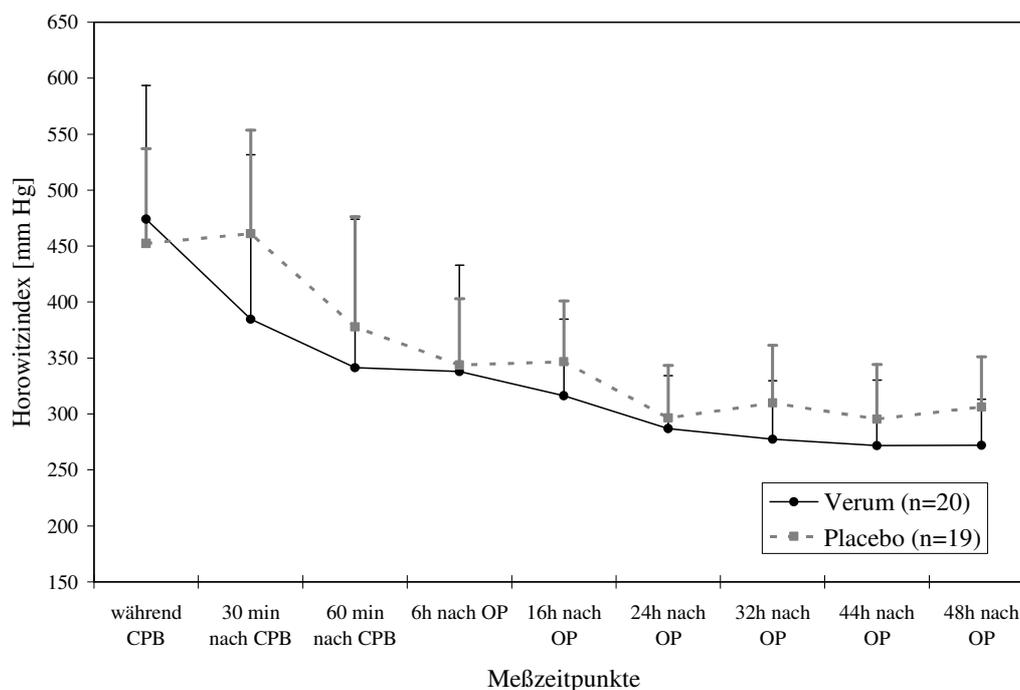
**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

### 4.3 Respiratorische Parameter

60 Minuten nach Ende des CPB wurden alle Patienten volumenkontrolliert beatmet, 8 Stunden postoperativ in der Verumgruppe noch zwölf, in der Placebogruppe 15 Patienten. Davon wurden ein bzw. zwei Patienten noch volumenkontrolliert, die restlichen im SIMV-Modus beatmet. 16 Stunden postoperativ wurde nur noch ein Patient der Placebogruppe künstlich im SIMV-Modus beatmet. 24 Stunden postoperativ war bei keinem Patienten mehr eine maschinelle Beatmung indiziert.

Die Gesamtdauer der Beatmung betrug in der Verumgruppe  $11,9 \pm 3,7$  Stunden, in der Placebogruppe  $13,4 \pm 5,0$  Stunden ( $p = 0,31$ , ohne Abbildung).

Vor CPB war der Horowitzindex ( $p_aO_2/F_iO_2$ ) in beiden Gruppen gleich ( $474,1 \pm 119,3$  bzw.  $452,3 \pm 84,9$  mmHg,  $p=0,52$ ). Bis 30 Minuten nach CPB zeigte sich in der Verumgruppe ein deutlicher Abfall, während in der Placebogruppe noch ein leichter Anstieg erfolgte ( $384,6 \pm 147,1$  bzw.  $471,9 \pm 98,6$  mmHg,  $p=0,06$ ). Ab 6 h postoperativ ( $355,6 \pm 93,6$  bzw.  $344,8 \pm 61,9$  mmHg,  $p=0,83$ ) zeigte sich dann aber auch hier in beiden Gruppen im Verlauf eine weitgehend parallele Abnahme, signifikante Unterschiede ergaben sich nicht (Grafik 5).



**Grafik 5: zeitlicher Verlauf Horowitzindex**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

Zielwert des applizierten Tidalvolumens waren 6-8 ml pro kg Ideal Body Weight. 30 min nach CPB wurden die Patienten der Verumgruppe und die Patienten der Placebogruppe mit annähernd gleichen durchschnittlichen Tidalvolumina beatmet

( $8,7 \pm 0,9$  bzw.  $8,5 \pm 0,9$  ml/kg,  $p=0,49$ ). Auch 60 min nach CPB waren die Werte sehr ähnlich ( $8,6 \pm 0,8$  bzw.  $8,7 \pm 1,3$  ml/kg,  $p=0,78$ ). Erst 6 Stunden nach CPB zeigte sich ein gewisser Unterschied in den applizierten Tidalvolumina zwischen den beiden Gruppen, diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant ( $12,7 \pm 5,5$  bzw.  $9,9 \pm 1,5$  ml/kg,  $p=0,07$ ; ohne Abbildung).

Hinsichtlich des applizierten PEEP waren die Studiengruppen nur 6 Stunden nach CPB signifikant verschieden, wie in Tabelle 8 dargestellt.

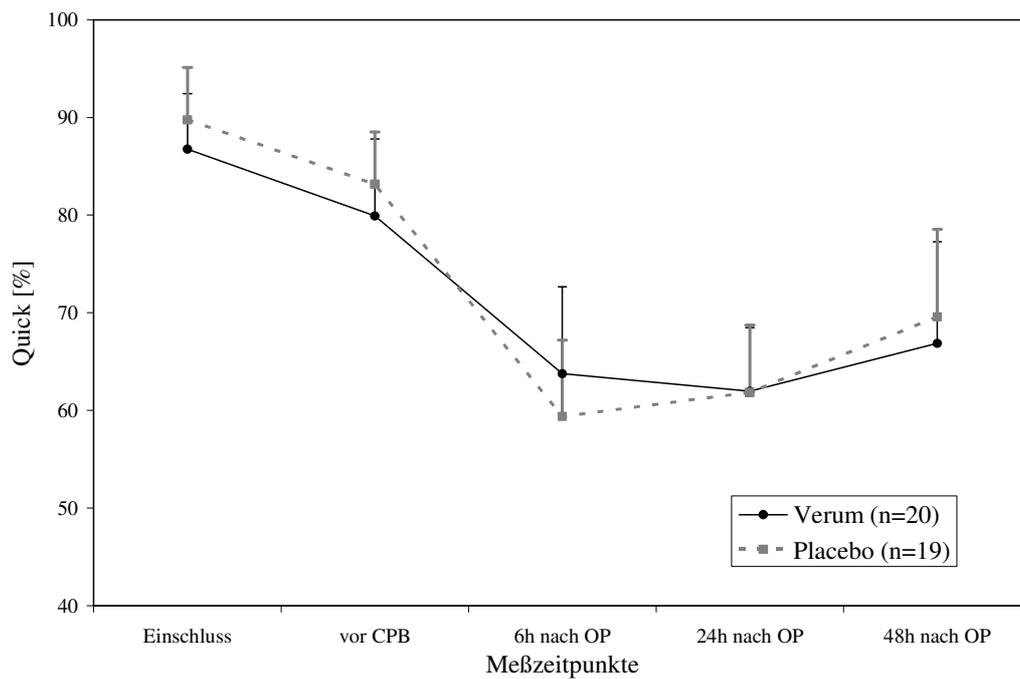
**Tabelle 8: PEEP-Werte**

	Verumgruppe [cm H <sub>2</sub> O]	Placebogruppe [cm H <sub>2</sub> O]	p-Wert
30 min nach CPB	6,8	7,5	0,08
60 min nach CPB	7,2	7,4	0,62
6 h nach CPB	8,3	7,1	0,03

#### 4.4 Laborchemische Messwerte

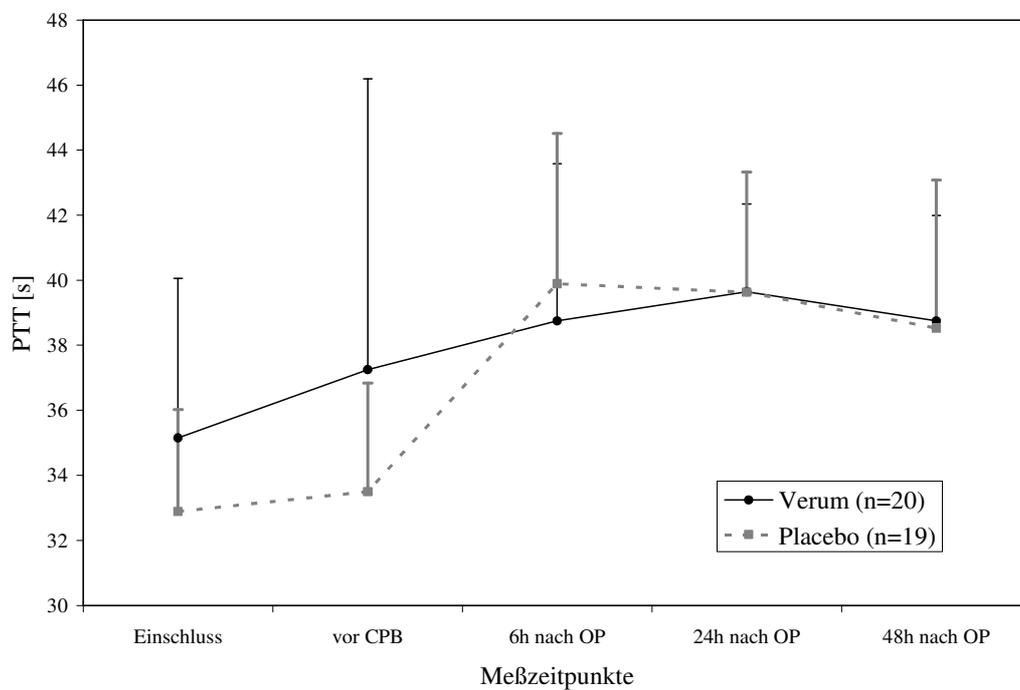
##### **4.4.1 Hämatologie und Gerinnungsanalytik**

Hinsichtlich der Parameter Quick, PTT, Thrombozyten, ATIII, Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration ähnelten sich die beiden Gruppen im Verlauf. Es zeigten sich im Verlauf der Untersuchung keine signifikanten Unterschiede (siehe Grafik 6 bis Grafik 11).



**Grafik 6: zeitlicher Verlauf Quickwert**

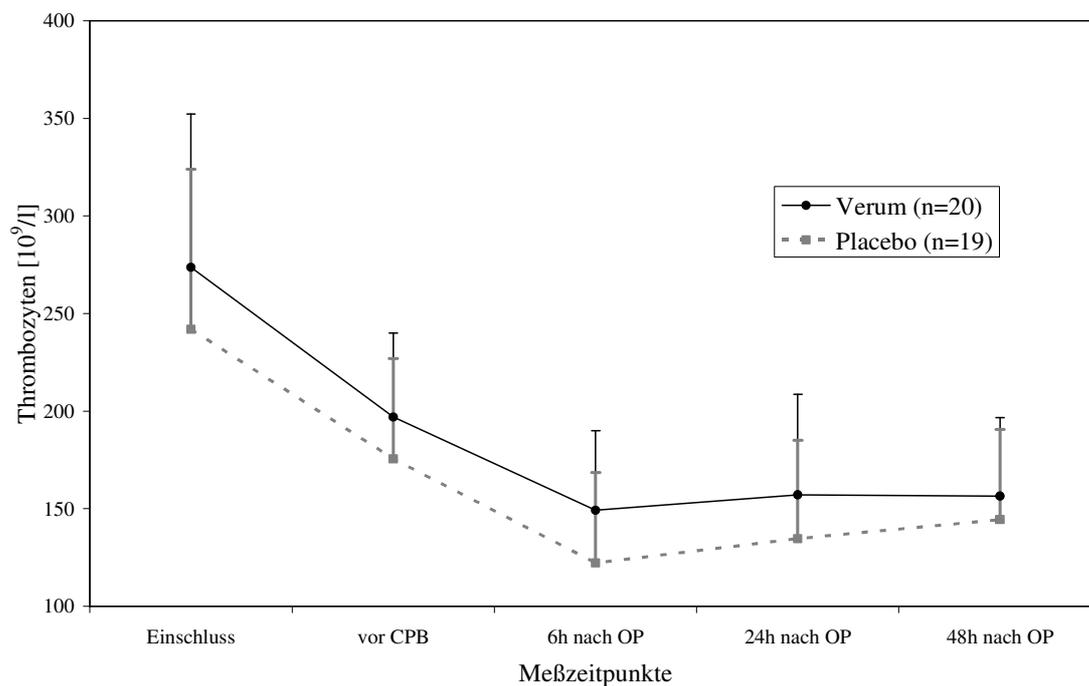
Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung



**Grafik 7: zeitlicher Verlauf PTT**

Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

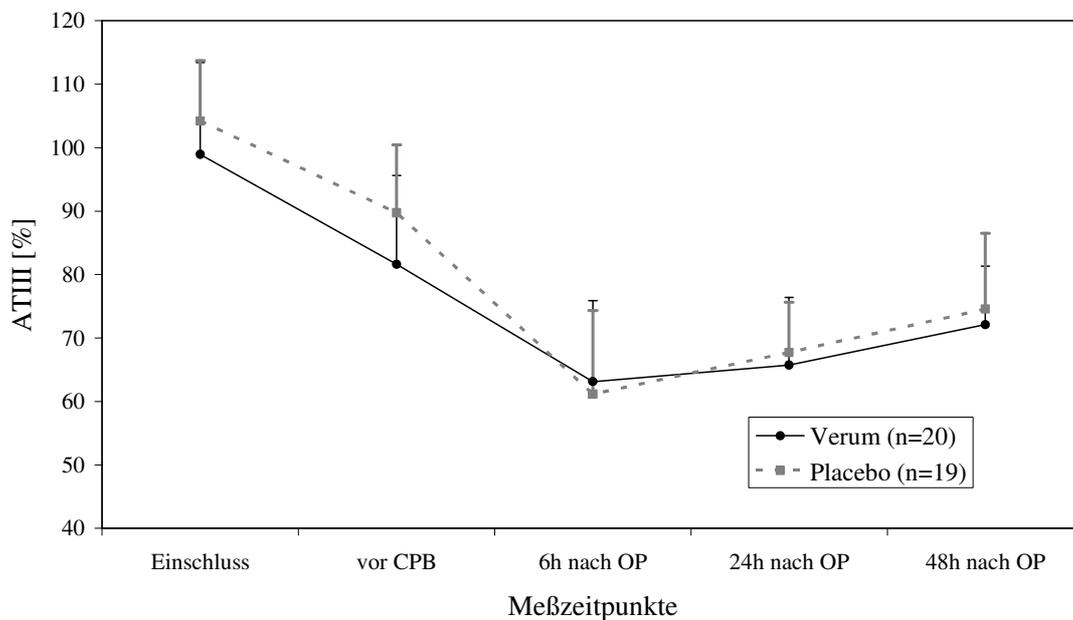
Die Thrombozyten waren absolut in der Verumgruppe tendenziell höher, diese Differenz überschritt jedoch nicht das Signifikanzniveau. Von den Ausgangswerten ausgehend ( $273,65 \pm 78,71$  und  $241,89 \pm 85,41 \cdot 10^9/l$ ,  $p=0,24$ ) fielen die Werte bis 6 Stunden nach OP jeweils auf die niedrigsten Werte ab ( $149,15 \pm 40,40$  bzw.  $122,22 \pm 49,70 \cdot 10^9/l$ ,  $p=0,08$ ). 48 Stunden nach OP waren die Werte annähernd gleich ( $156,40 \pm 40,22$  und  $144,37 \pm 52,82 \cdot 10^9/l$ ,  $p=0,43$ ; siehe Grafik 8).



**Grafik 8: zeitlicher Verlauf Thrombozyten.**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung**

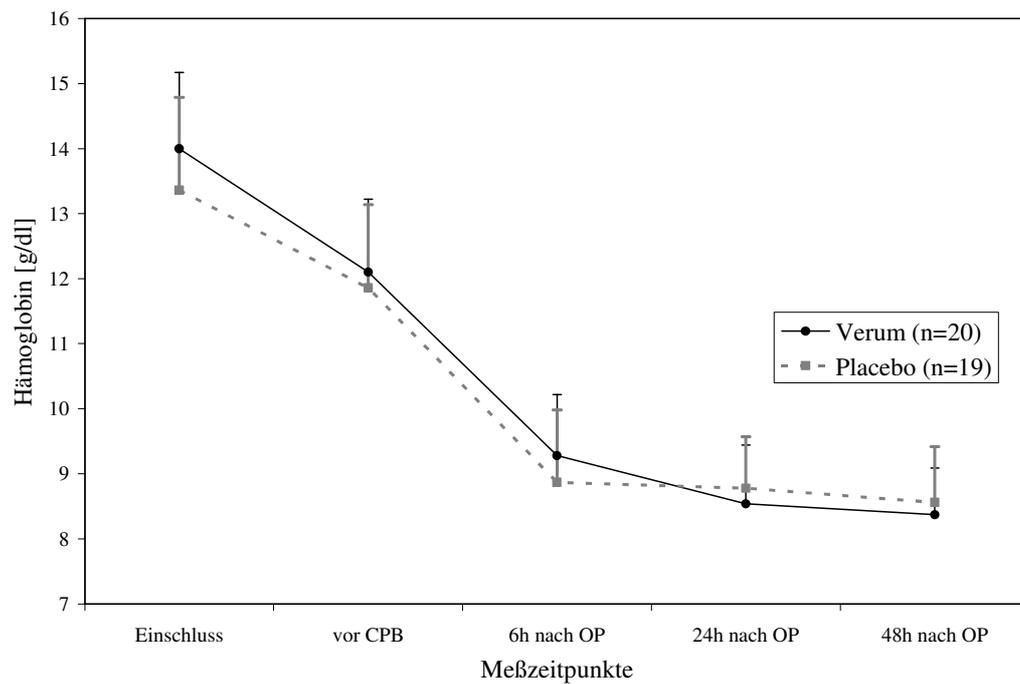
Der Verlauf des ATIII erfolgte in beiden Gruppen weitgehend parallel. Die Ausgangswerte bei Einschluss waren in beiden Gruppen gleich, bis 6 Stunden postoperativ erfolgte ein annähernd linearer Abfall auf die Minimalwerte ( $63,15 \pm 12,71$  bzw.  $61,17 \pm 13,14$  %,  $p=0,64$ ). Anschließend stiegen die Werte in beiden Gruppen bis 48 Stunden nach OP wieder parallel an, der Ausgangswert wurde jedoch nicht mehr erreicht ( $72,10 \pm 9,23$  und  $74,56 \pm 11,97$  %,  $p=0,48$ , siehe Grafik 9). Es wurden nie signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gemessen.



**Grafik 9: zeitlicher Verlauf ATIII;**

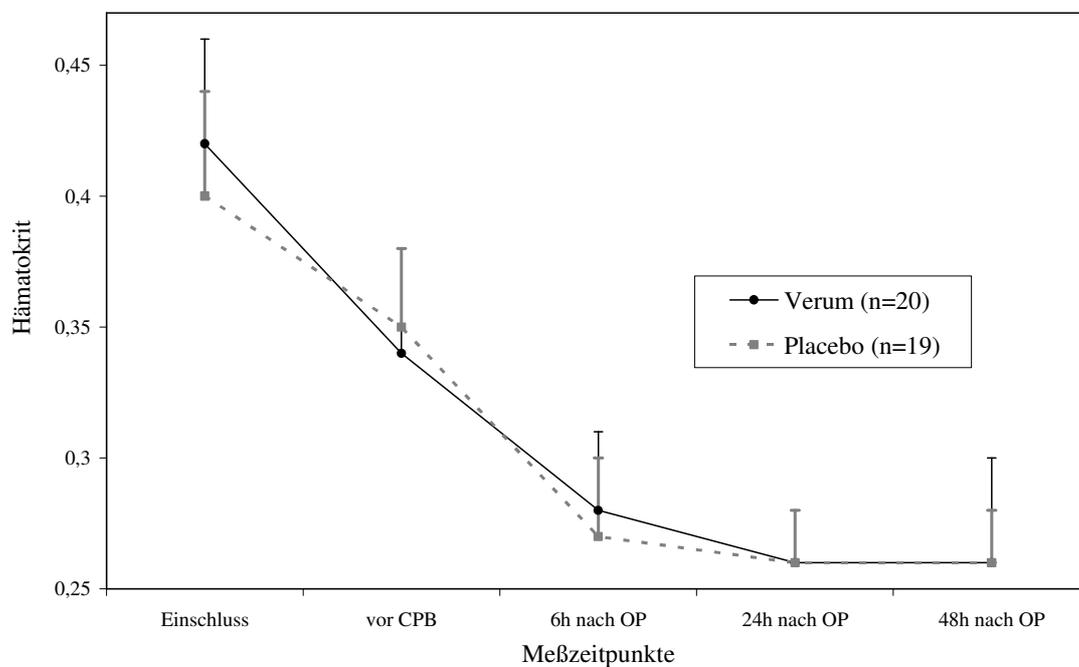
**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

Der Verlauf des Hämoglobinwertes sowie des Hämatokrits war in beiden Gruppen sehr ähnlich. Ausgehend von den höchsten Werten präoperativ erfolgte ein kontinuierlicher Abfall bis 48 Stunden nach OP. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Grafik 10 und Grafik 11).



**Grafik 10: zeitlicher Verlauf Hämoglobin**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

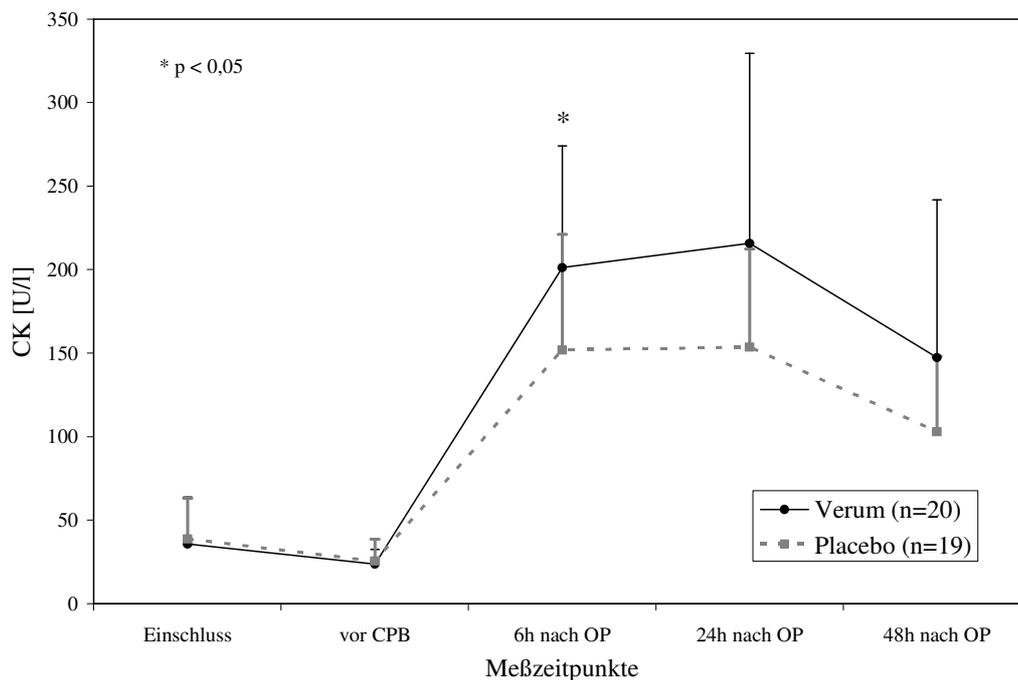


**Grafik 11: zeitlicher Verlauf Hämatokrit**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

#### 4.4.2 Kardiale Enzymdiagnostik

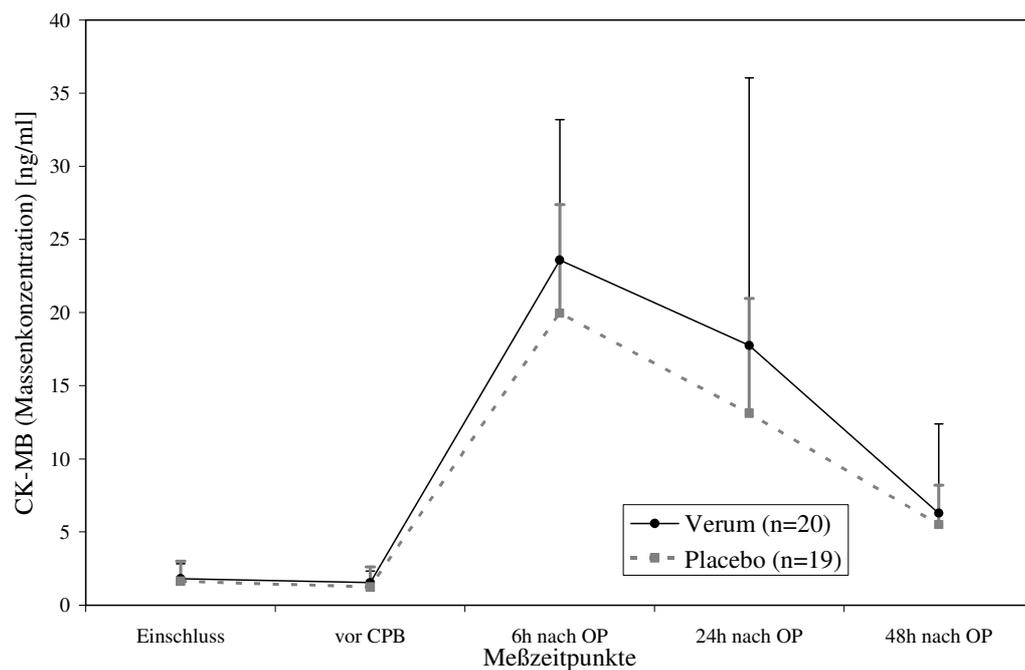
Die Werte von CK und CK-MB-Massenkonzentration als Ausdruck der myokardialen Schädigung waren in beiden Gruppen im Verlauf sehr ähnlich. Ausgehend von annähernd gleichen Ausgangswerten ( $35,65 \pm 28,03$  und  $38,79 \pm 24,30$  U/l,  $p=0,65$ ) stieg die CK in beiden Gruppen bis 6 Stunden postoperativ steil an ( $201,15 \pm 72,80$  bzw.  $151,89 \pm 69,25$  U/l,  $p=0,009$ ), hier lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor, die Verumgruppe zeigte zu diesem Zeitpunkt höhere Werte des Parameters CK. In der Verumgruppe lagen die Werte von da an immer höher als in der Placebogruppe, jedoch nicht mehr signifikant. Ab 24 Stunden postoperativ fielen die Werte in beiden Gruppen wieder ab ( $147,30 \pm 94,40$  bzw.  $102,89 \pm 45,12$  U/l,  $p=0,14$ , Grafik 12).



**Grafik 12: zeitlicher Verlauf CK**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

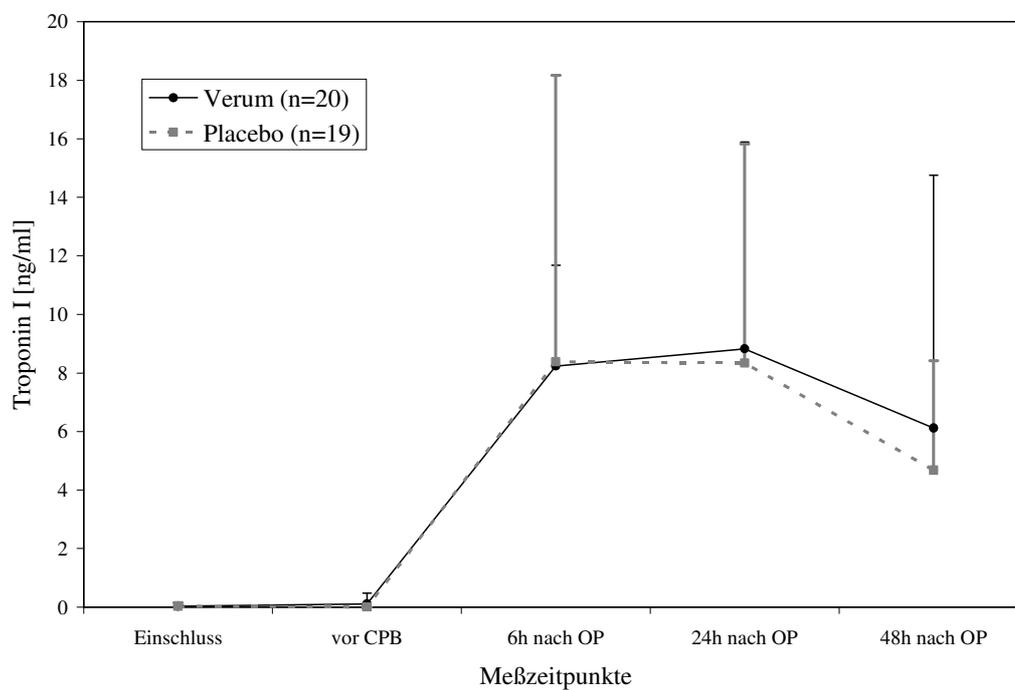
Die Werte der CK-MB-Massenkonzentration zeigten bei gleichen Ausgangswerten einen parallelen Verlauf mit einem steilen Anstieg zwischen CPB-Beginn ( $1,54 \pm 0,78$  und  $1,24 \pm 1,37$  ng/ml,  $p=0,47$ ) und 6 Stunden postoperativ ( $23,58 \pm 9,60$  bzw.  $19,96 \pm 7,41$  ng/ml,  $p=0,37$ ). Von da an fielen sie in beiden Gruppen bis 48 Stunden nach OP wieder kontinuierlich ab ( $6,29 \pm 6,10$  und  $5,51 \pm 2,68$  ng/ml,  $p=0,61$ , Grafik 13).



**Grafik 13: zeitlicher Verlauf CK-MB-Massenkonzentration**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

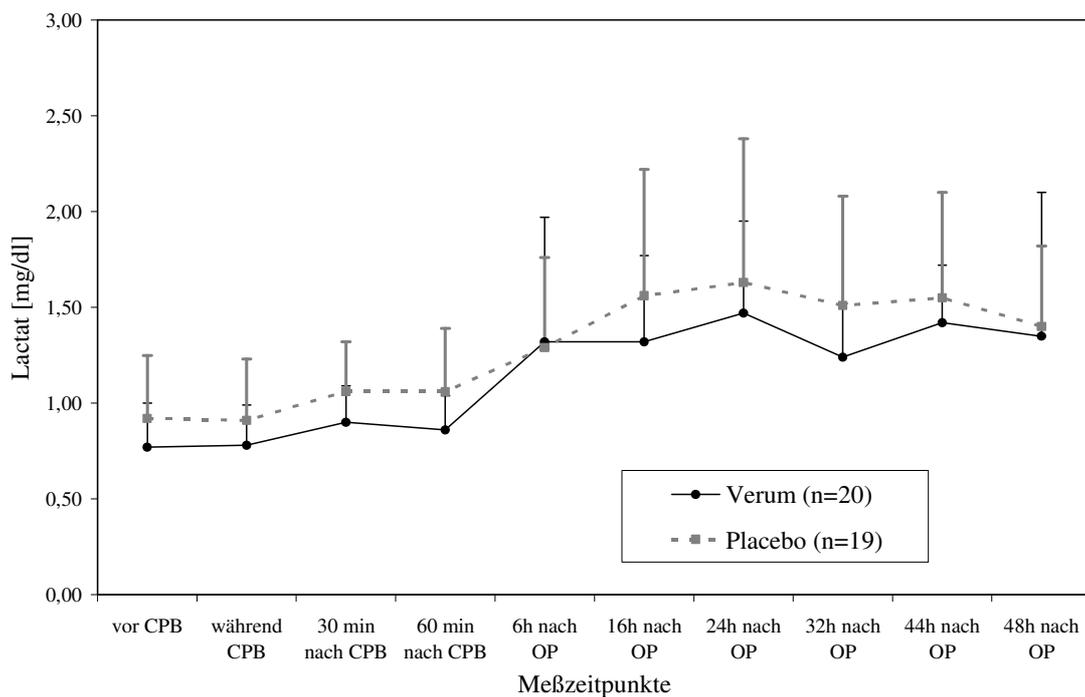
Das Troponin zeigte im zeitlichen Verlauf zwischen den beiden Gruppen einen weitestgehend parallelen Verlauf. Ausgehend von annähernd gleichen Werten vor CPB ( $0,11 \pm 0,37$  bzw.  $0,0 \pm 0,0$  ng/ml,  $p=0,20$ ) folgte in beiden Gruppen ein steiler Anstieg bis 6 Stunden nach OP ( $8,24 \pm 3,44$  bzw.  $8,38 \pm 9,79$  ng/ml,  $p=0,95$ ), gefolgt von einem weiteren flachen Anstieg bis 24 Stunden nach OP in der Verumgruppe. Ab dann fielen die Werte in beiden Gruppen wieder ab ( $6,12 \pm 8,63$  bzw.  $4,68 \pm 3,74$  ng/ml,  $p=0,66$ ). Die Messwerte zeigten keine signifikanten Unterschiede (Grafik 14).



**Grafik 14: zeitlicher Verlauf Troponin I**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung**

Von den niedrigsten Laktatwerten zu Beginn ( $0,77 \pm 0,23$  bzw.  $0,92 \pm 0,33$  mg/dl,  $p=0,11$ ) erfolgte bis 24 Stunden postoperativ in beiden Gruppen das Erreichen des Maximalwertes ( $1,63 \pm 0,75$  bzw.  $1,47 \pm 0,48$  mg/dl,  $p=0,44$ ). Bis 48 Stunden nach OP waren die Werte in beiden Gruppen wieder leicht abgefallen, jedoch noch deutlich höher als die Ausgangswerte ( $1,35 \pm 0,75$  bzw.  $1,40 \pm 0,42$  mg/dl,  $p=0,80$ ). Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht (Grafik 15).



**Grafik 15: zeitlicher Verlauf Laktat**

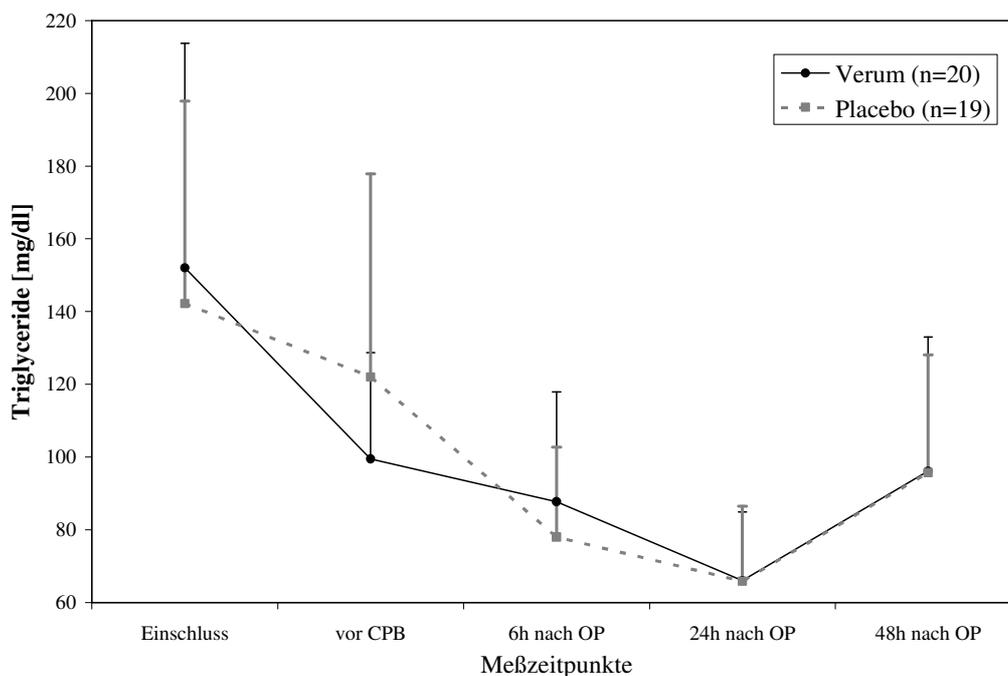
**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung**

#### **4.4.3 Nierenfunktionsparameter**

Die Maximalwerte des Kreatinins im gesamten Studienverlauf betragen in der Verumgruppe durchschnittlich  $1,23 \pm 0,25$  mg/dl, in der Placebogruppe  $1,11 \pm 0,20$  mg/dl ( $p=0,11$ , ohne Abbildung).

#### 4.4.4 Plasmatriglyceride

Der Verlauf der Plasmatriglyceride unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (Grafik 16). Ausgehend von den höchsten Ausgangswerten bei Studieneinschluß ( $152,0 \pm 61,8$  bzw.  $142,2 \pm 55,7$  mg/dl,  $p=0,60$ ) fielen die Werte im Verlauf bis 24 Stunden nach OP kontinuierlich in beiden Gruppen auf den jeweils niedrigsten Wert ab ( $66,0 \pm 18,9$  bzw.  $65,8 \pm 20,7$  mg/dl,  $p=0,20$ ), 48 Stunden nach OP waren sie in beiden Gruppen bereits wieder angestiegen. Vor CPB war der durchschnittliche Wert in der Verumgruppe geringer als in der Placebogruppe, jedoch nicht signifikant ( $99,5 \pm 29,2$  bzw.  $122,0 \pm 55,8$  mg/dl;  $p=0,12$ ).

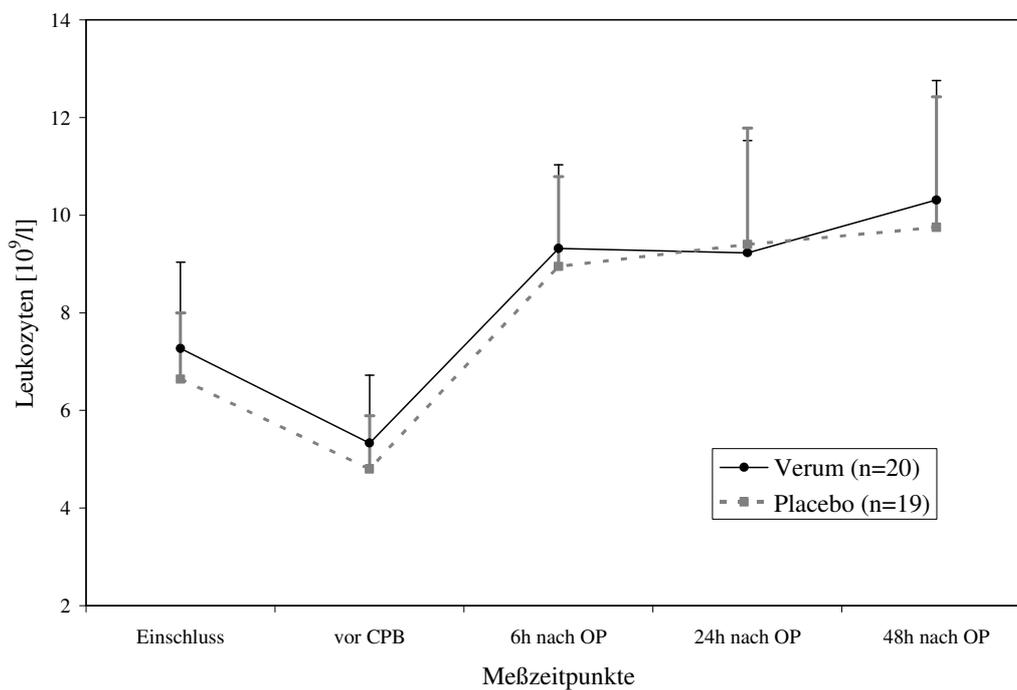


**Grafik 16: zeitlicher Verlauf Plasmatriglyceride**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung**

#### 4.4.5 Entzündungsparameter

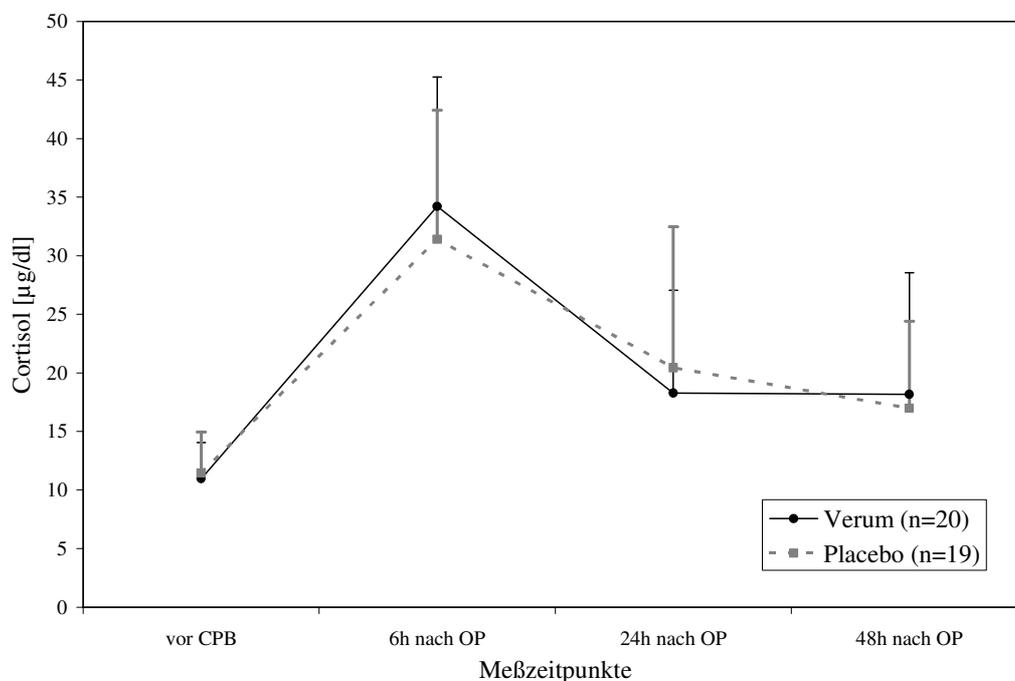
Die Leukozytenzahlen waren bei Einschluss in die Studie gleich ( $7,27 \pm 1,77$  bzw.  $6,64 \pm 1,36 \cdot 10^9/l$ ,  $p=0,23$ ). Vor Beginn des CPB waren sie in beiden Gruppen abgefallen und stiegen bis 6 Stunden nach OP ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen deutlich an ( $9,32 \pm 1,71$  bzw.  $8,95 \pm 1,84 \cdot 10^9/l$ ,  $p=0,53$ ; siehe Grafik 17).



**Grafik 17: zeitlicher Verlauf Leukozyten**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung**

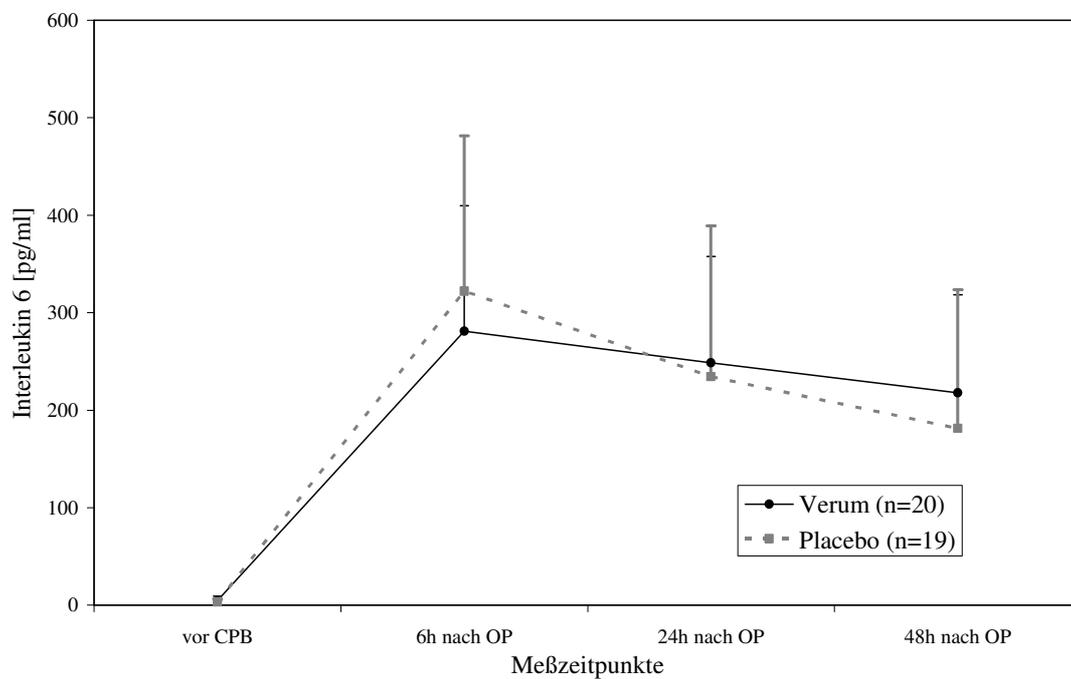
Das Cortisol im Serum war in beiden Gruppen vor Beginn des CPB gleich ( $10,97 \pm 3,07$  und  $11,44 \pm 3,52 \mu\text{g/dl}$ ,  $p=0,66$ ). Einem steilen Anstieg bis 6 Stunden postoperativ ( $34,21 \pm 11,05$  bzw.  $31,39 \pm 11,04 \mu\text{g/dl}$ ,  $p=0,43$ ) in beiden Gruppen folgte ein deutlicher Abfall bis 24 Stunden nach OP ( $18,28 \pm 8,77$  und  $20,44 \pm 12,03 \mu\text{g/dl}$ ,  $p=0,53$ ). In der Verumgruppe blieb dieser Wert bis 48 Stunden weitgehend konstant ( $18,17 \pm 10,38 \mu\text{g/dl}$ ), während er in der Placebogruppe noch weiter abfiel ( $16,99 \pm 7,42 \mu\text{g/dl}$ ,  $p=0,73$ ). Die Werte unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander (Grafik 18).



**Grafik 18: zeitlicher Verlauf Cortisol**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

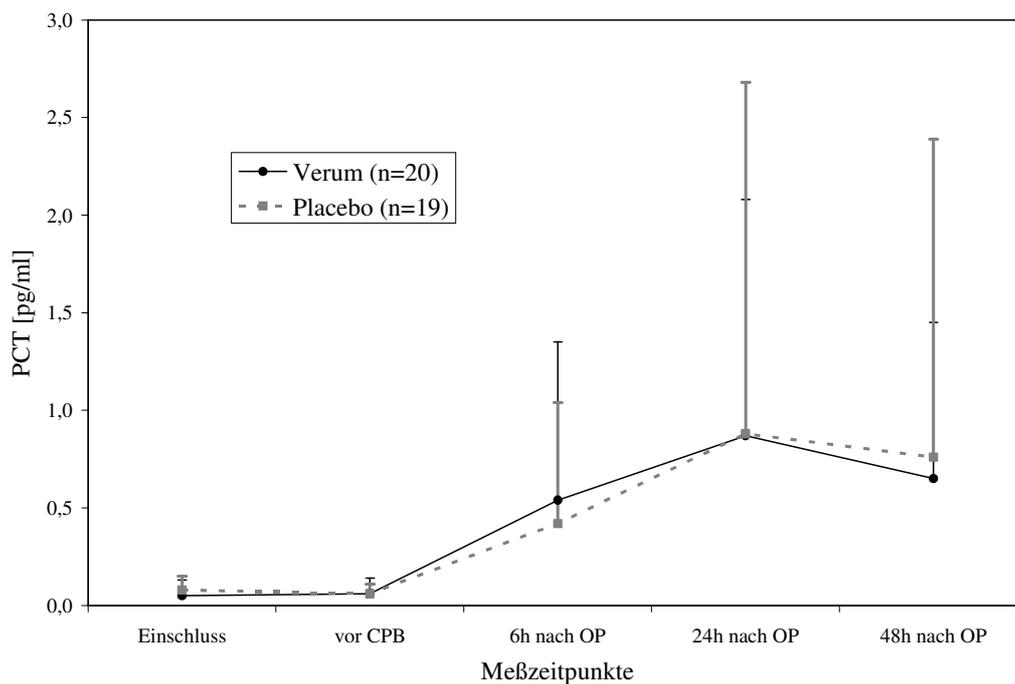
Vor Beginn des CPB betrug das IL-6 in den beiden Gruppen  $4,59 \pm 4,64$  bzw.  $3,56 \pm 2,81$  pg/ml ( $p=0,41$ ). 6 Stunden postoperativ zeigte es einen Anstieg, der in der Placebogruppe stärker ausgeprägt war als in der Verumgruppe, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $281,10 \pm 128,63$  bzw.  $321,92 \pm 159,64$  pg/ml,  $p=0,38$ ). Bis 48 Stunden nach OP fielen die Werte in beiden Gruppen ab, in der Placebogruppe ( $181,33 \pm 142,26$  pg/ml) tendenziell stärker als in der Verumgruppe ( $217,97 \pm 100,60$  pg/ml), wiederum jedoch nicht signifikant ( $p=0,36$ ; Grafik 19).



**Grafik 19: zeitlicher Verlauf IL 6**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

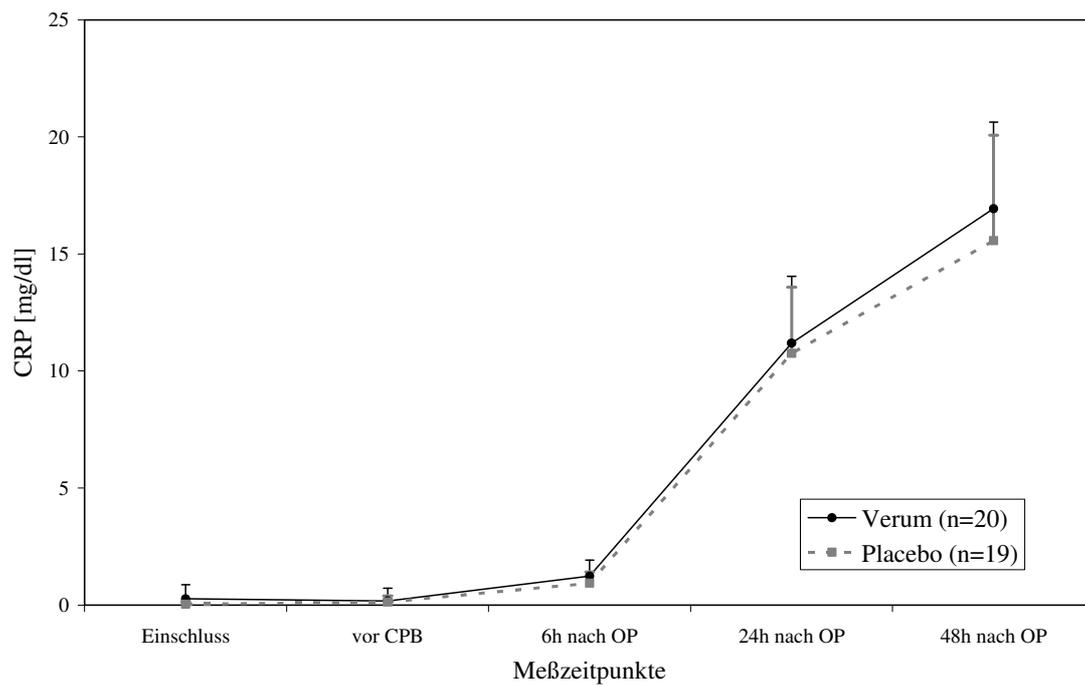
Bei Studieneinschluss waren die PCT-Konzentrationen in beiden Gruppen gleich ( $0,05 \pm 0,08$  und  $0,08 \pm 0,07$  ng/ml,  $p=0,43$ ). Verglichen mit den Ausgangswerten stieg das PCT postoperativ deutlich an mit einem Maximum nach 24 Stunden in beiden Gruppen ( $0,87 \pm 1,21$  bzw.  $0,88 \pm 1,80$  ng/ml,  $p=0,76$ ), gefolgt von einem leichten Abfall ( $0,65 \pm 0,80$  bzw.  $0,76 \pm 1,63$  ng/ml,  $p=0,95$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Grafik 20).



**Grafik 20: zeitlicher Verlauf PCT**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

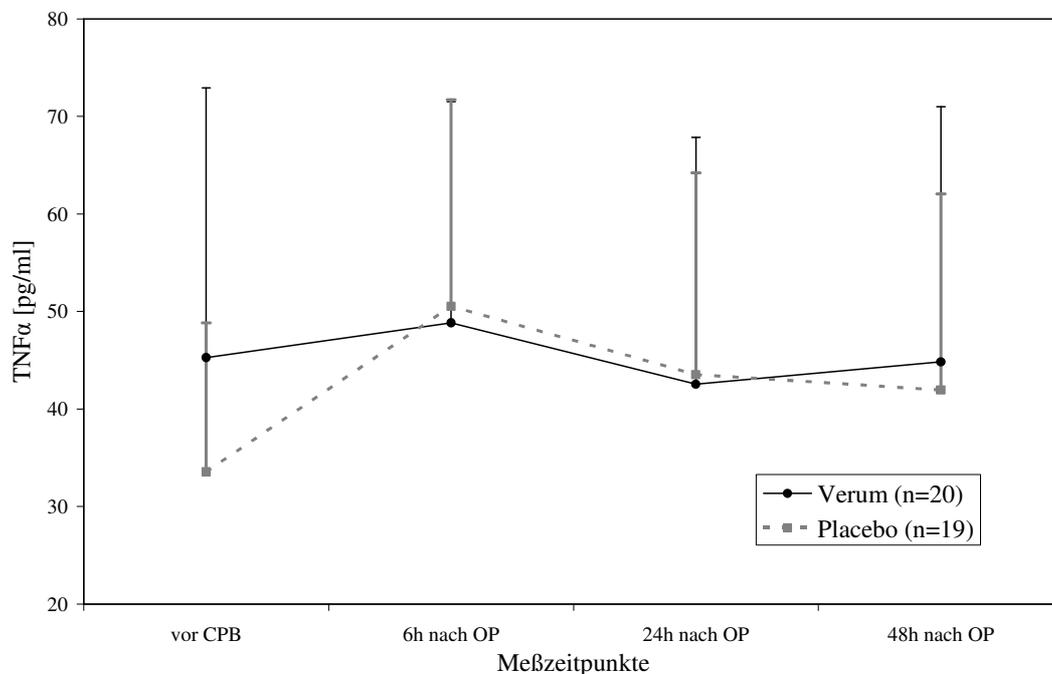
Das CRP zeigte bei Studieneinschluss keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ( $0,27 \pm 0,60$  bzw.  $0,03 \pm 0,11$  mg/dl,  $p=0,68$ ). Postoperativ zeigten die CRP-Werte bis 48 Stunden einen kontinuierlichen Anstieg ( $16,93 \pm 3,70$  bzw.  $15,57 \pm 4,50$  mg/dl,  $p=0,31$ ). Bei den Mittelwerten zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Grafik 21).



**Grafik 21: zeitlicher Verlauf CRP**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung**

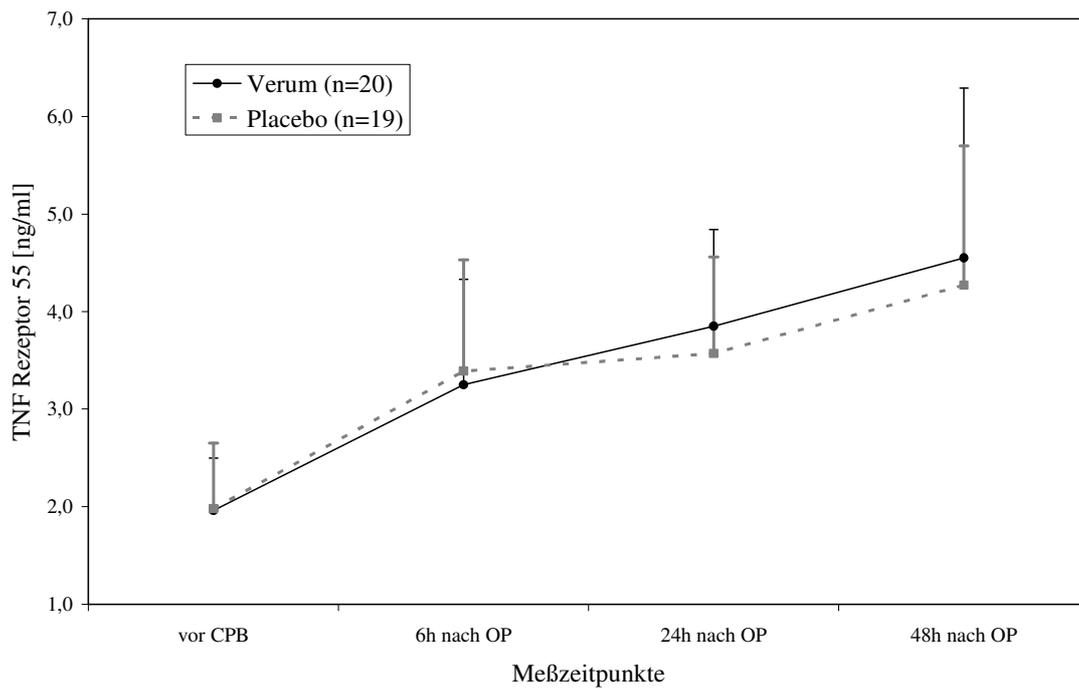
Vor Beginn des CPB war die Serumkonzentration von TNF- $\alpha$  in der Verumgruppe etwas höher als in der Placebogruppe, jedoch nicht signifikant ( $45,27 \pm 27,65$  bzw.  $33,54 \pm 15,28$  pg/ml,  $p=0,12$ ). 24 Stunden nach der Operation waren die Werte nach zwischenzeitlich leichtem Anstieg in beiden Gruppen wieder abgefallen ( $42,53 \pm 25,32$  pg/ml bzw.  $43,52 \pm 20,69$  pg/ml,  $p=0,90$ ). 48 Stunden postoperativ stieg der Wert in der Verumgruppe erneut minimal an ( $44,83 \pm 26,17$  pg/ml), während er in der Placebogruppe noch weiter leicht abfiel ( $41,95 \pm 20,11$  pg/ml); dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,67$ , Grafik 22).



**Grafik 22: zeitlicher Verlauf TNF- $\alpha$**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

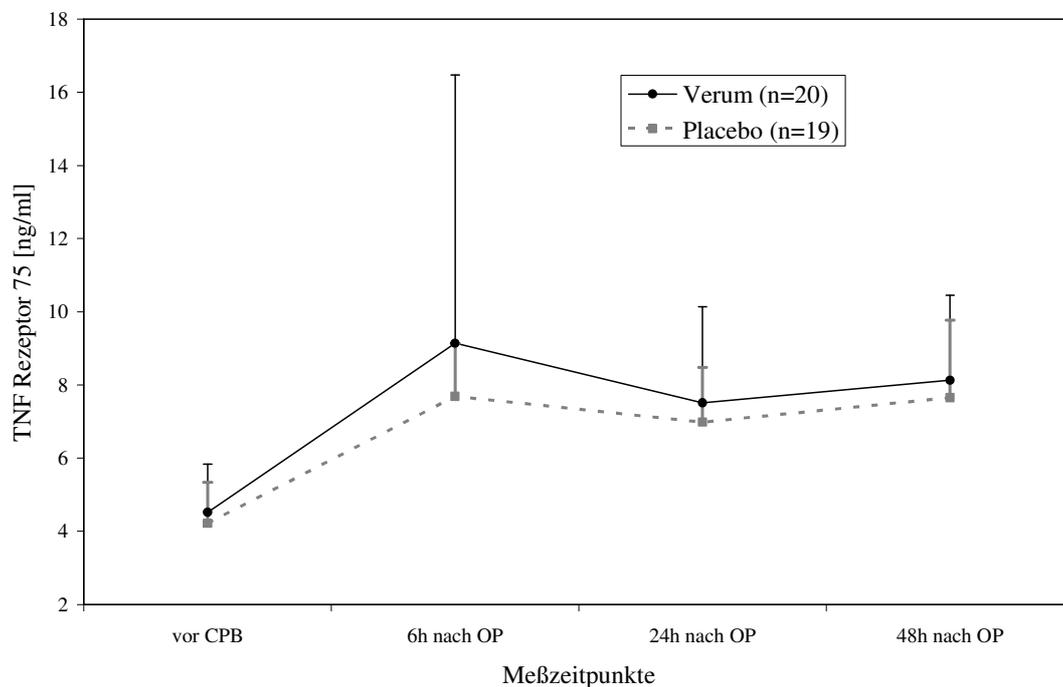
Vor CPB unterschieden sich die Werte des löslichen TNF Rezeptors 55 [TNFrp55] zwischen den beiden Gruppen nicht ( $1,96 \pm 0,54$  bzw.  $1,98 \pm 0,67$  ng/ml,  $p=0,82$ ). Postoperativ stiegen die Werte bis 48 Stunden kontinuierlich an ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $4,55 \pm 1,74$  bzw.  $4,27 \pm 1,43$  ng/ml,  $p=0,80$ ; Grafik 22).



**Grafik 23: zeitlicher Verlauf TNFrp 55**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

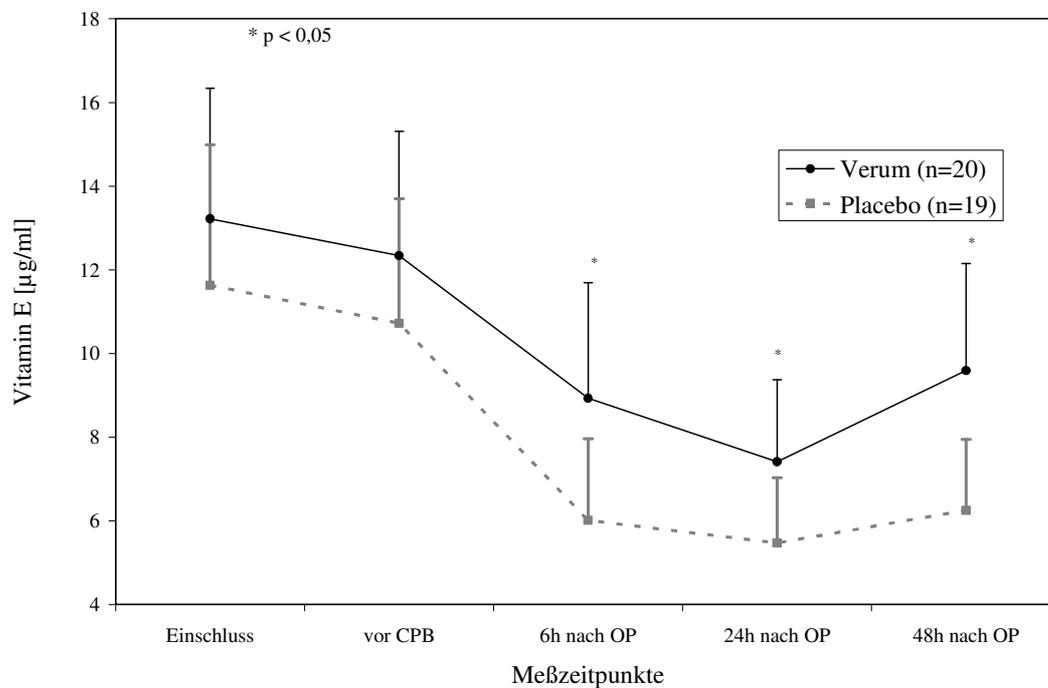
Der lösliche TNF Rezeptor 75 [TNFrp75] zeigte vor CPB keine Unterschiede ( $4,52 \pm 1,31$  und  $4,22 \pm 1,12$  ng/ml,  $p=0,37$ ). 6 Stunden postoperativ zeigte sich ein geringer Anstieg ( $9,14 \pm 7,33$  und  $7,33 \pm 1,44$  ng/ml,  $p=0,92$ ), gefolgt von einem leichten Abfall bis 24 Stunden nach der Operation ( $7,51 \pm 2,63$  und  $6,98 \pm 1,50$  ng/ml,  $p=0,57$ ). Bis 48 Stunden postoperativ erfolgte ein erneuter geringer Anstieg ( $8,13 \pm 2,32$  und  $7,65 \pm 2,12$  ng/ml,  $p=0,56$ ) in beiden Gruppen. Insgesamt ergab sich kein signifikanter Unterschied (Grafik 24).



**Grafik 24: zeitlicher Verlauf TNFrp75**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

Die absoluten Vitamin E Konzentrationen waren in der Verumgruppe zu allen Zeitpunkten höher als in der Placebogruppe. Die Werte waren am höchsten bei Studieneinschluss ( $13,22 \pm 3,12$  bzw.  $11,63 \pm 3,36$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,14$ ), bis 24 Stunden postoperativ erfolgte ein kontinuierlicher Abfall auf  $7,41 \pm 1,96$  bzw.  $5,47 \pm 1,56$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,002$ . Bis 48 Stunden nach OP stiegen die Werte schließlich wieder leicht an, die Ausgangswerte wurden auch hier nicht mehr erreicht ( $9,59 \pm 2,56$  und  $6,25 \pm 1,69$ ,  $p=0,0001$ ; Grafik 25). Ab 6 Stunden nach OP ergab sich jeweils ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

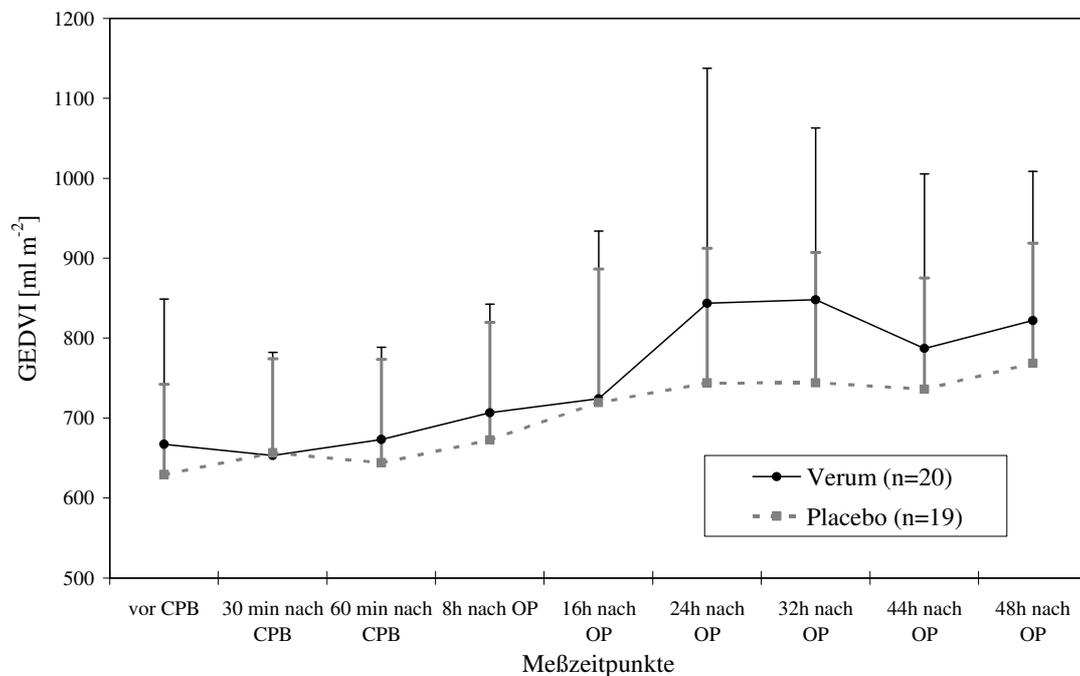


**Grafik 25: zeitlicher Verlauf Vitamin E**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

## 4.5 Hämodynamische Messwerte

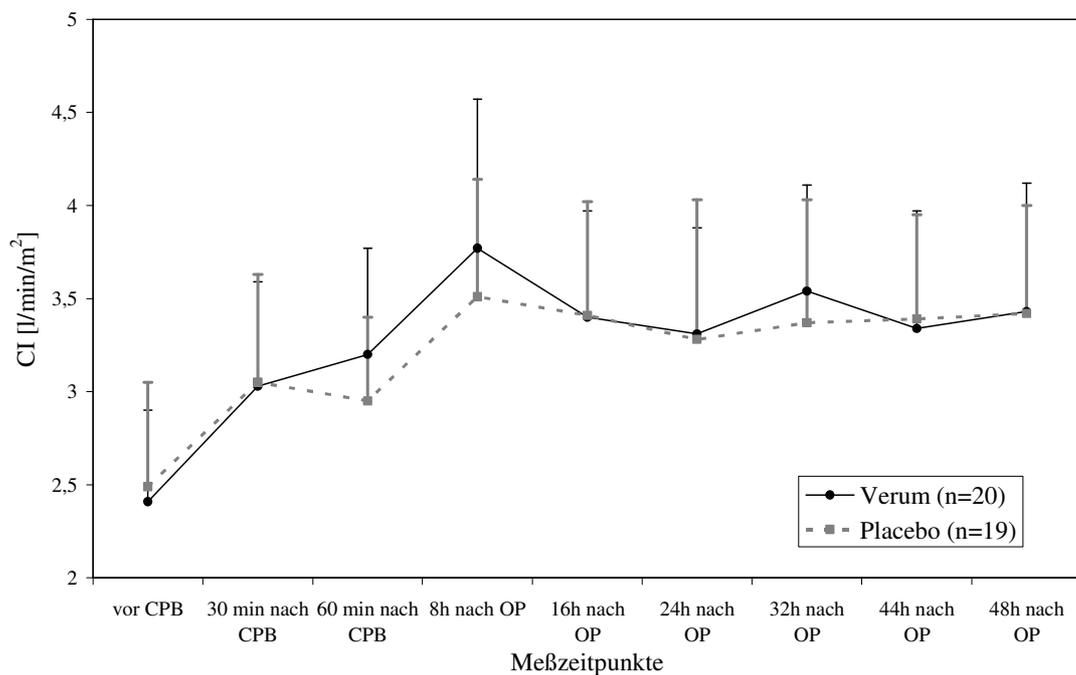
Vor Beginn des CPB war der GEDVI in der Verumgruppe minimal höher als in der Placebogruppe ( $667,3 \pm 181,6 \text{ ml m}^{-2}$  bzw.  $629,3 \pm 112,7 \text{ ml m}^{-2}$ ,  $p=0,45$ ). Postoperativ zeigte der GEDVI in der Verumgruppe einen kontinuierlichen Anstieg bis 32 Stunden nach OP ( $847,8 \pm 215,0 \text{ ml m}^{-2}$ ), danach fielen die Werte wieder leicht ab. In der Placebogruppe wurde das Maximum erst 48 Stunden postoperativ ( $768,4 \pm 150,2 \text{ ml m}^{-2}$ ) nach kontinuierlichem Anstieg erreicht. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (Grafik 26).



**Grafik 26: zeitlicher Verlauf GEDVI**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung**

Vor CPB zeigte sich kein Unterschied des CI zwischen den Behandlungsgruppen ( $2,41 \pm 0,49$  bzw.  $2,49 \pm 0,56$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p=0,63$ ). Bis 30 Minuten nach CPB-Ende stieg der CI in beiden Gruppen an ( $3,03 \pm 0,56$  bzw.  $3,05 \pm 0,58$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p=0,93$ ) und veränderten sich bis 48 Stunden nach OP kaum noch ( $3,43 \pm 0,69$  bzw.  $3,42 \pm 0,58$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p=0,95$ ). Die Unterschiede der Mittelwerte waren nicht signifikant (Grafik 27).

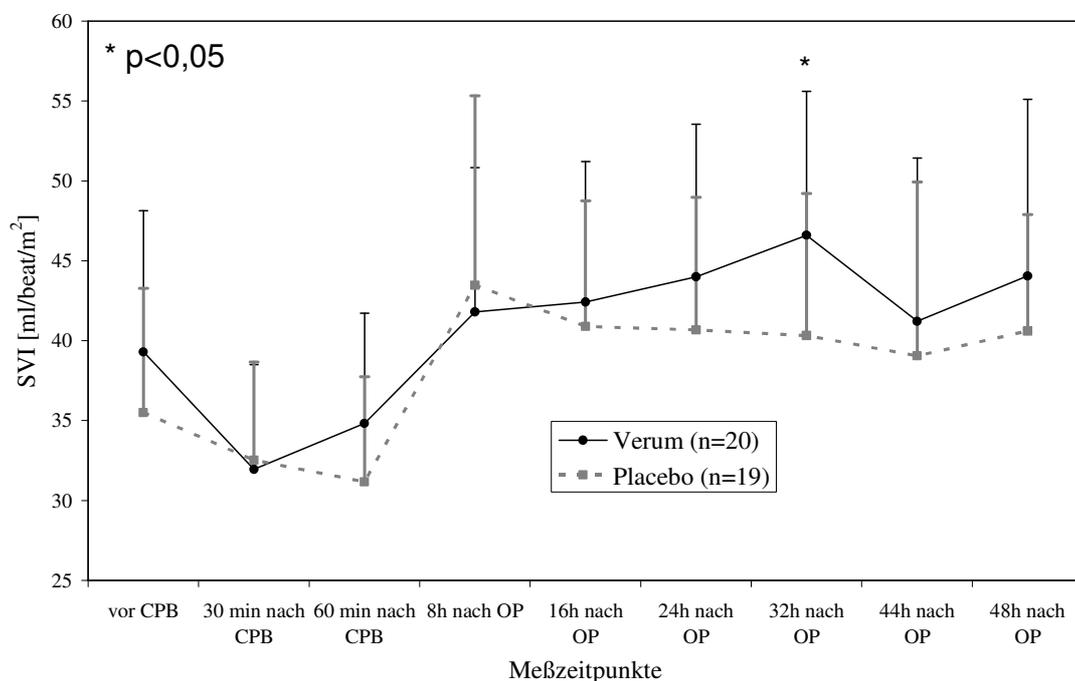


**Grafik 27: zeitlicher Verlauf CI**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung**

Der SVI war vor Einsatz des CPB in der Verumgruppe etwas höher als in der Placebogruppe ( $39,30 \pm 8,83$  bzw.  $35,50 \pm 7,78$  ml/beat/m<sup>2</sup>), allerdings nicht signifikant ( $p=0,31$ ). Er erreichte ein Minimum 30 Minuten nach CPB in der Verumgruppe ( $31,95 \pm 6,56$  ml/beat/m<sup>2</sup>), 60 Minuten nach CPB in der Placebogruppe ( $31,17 \pm 6,56$  ml/beat/m<sup>2</sup>). In der Verumgruppe erreichte er das Maximum 32 Stunden nach OP ( $46,6 \pm 9,0$  ml/beat/m<sup>2</sup>), hier zeigte sich ein knapp signifikanter

Unterschied zur Placebogruppe ( $p=0,045$ ). Ein zweiter Gipfel wurde nach kurzem Abfall 48 Stunden nach OP erreicht ( $44,05 \pm 11,05 \text{ ml/beat/m}^2$ ). In der Placebogruppe wurde das Maximum bereits 8 Stunden nach OP gemessen ( $43,47 \pm 11,85 \text{ ml/beat/m}^2$ ), gefolgt von einer kontinuierlichen Abnahme bis 44 Stunden postoperativ ( $39,05 \pm 10,88 \text{ ml/beat/m}^2$ ). Auch hier stieg der Wert 48 Stunden nach OP nochmals an ( $40,61 \pm 7,29 \text{ ml/beat/m}^2$ ). Es zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede (Grafik 28).

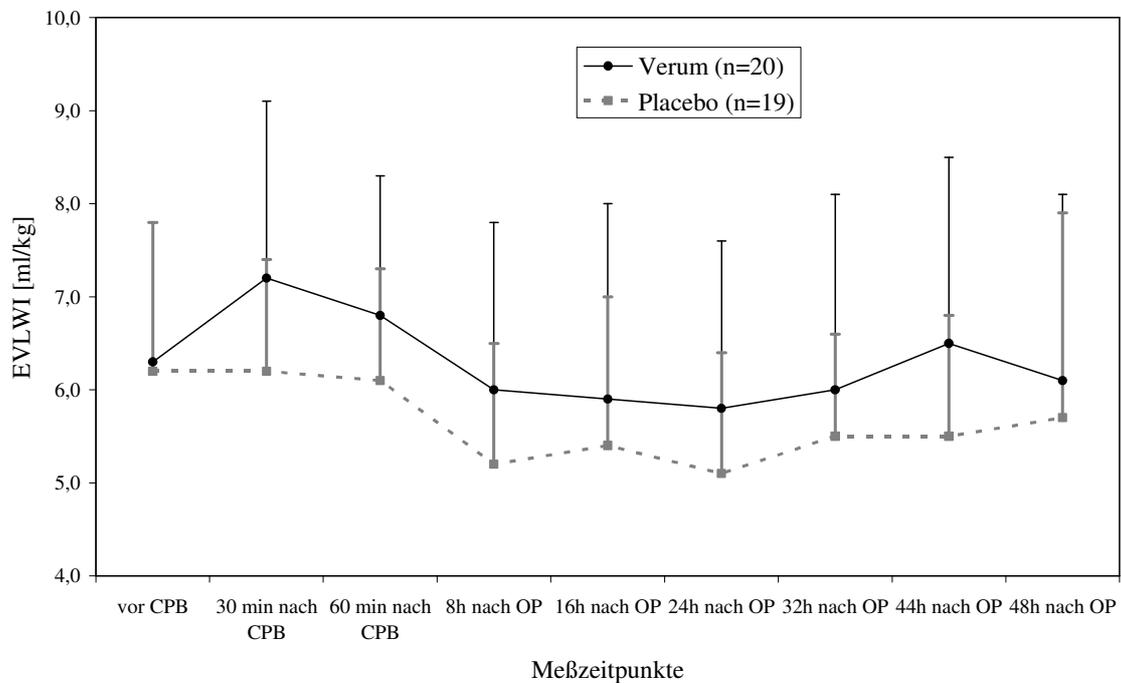


**Grafik 28: zeitlicher Verlauf SVI**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

Der EVLWI war vor CPB-Beginn in beiden Gruppen gleich ( $6,25 \pm 1,48$  bzw.  $6,22 \pm 1,59 \text{ ml/kg}$ ,  $p=0,81$ ). 30 Minuten nach CPB war er in der Verumgruppe leicht erhöht ( $7,20 \pm 1,91 \text{ ml/kg}$ ) und unverändert in der Placebogruppe ( $6,21 \pm 1,18 \text{ ml/kg}$ ,  $p=0,09$ ). 24 Stunden nach OP erreichte er in beiden Gruppen ein Minimum ( $5,80 \pm 1,77$  bzw.  $5,05 \pm 1,31 \text{ ml/kg}$ ,  $p=0,11$ ). In der Verumgruppe stieg er bis 44 Stunden

nach OP wieder an mit einem erneuten Abfall 48 Stunden nach OP. In der Placebogruppe erfolgte ein stetiger Anstieg bis 48 Stunden nach OP. Die Mittelwerte unterschieden sich nie signifikant (Grafik 29).



**Grafik 29: zeitlicher Verlauf EVLWI**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

## 4.6 Volumenbilanz und kreislaufwirksame Medikamente

### 4.6.1 Kreislaufwirksame Medikamente

Alle 20 Patienten der Verumgruppe und 18 von 19 Patienten der Placebogruppe erhielten bolusweise Norepinephrin (Arterenol<sup>®</sup>). Eine kontinuierliche Infusion (maximal notwendige Infusionsrate in beiden Gruppen 0,4 mg/h) war bei fünf Patienten der Verum- bzw. acht Patienten der Placebogruppe nötig. Ein Patient der Verumgruppe erhielt zusätzlich Boli bzw. eine kurzfristige Infusion von Adrenalin (Suprarenin<sup>®</sup>). Dabei wurden ihm insgesamt 20  $\mu$ g in Form von Boli und 195  $\mu$ g als Infusion verabreicht bei einer maximalen Rate von 0,2 mg/h.

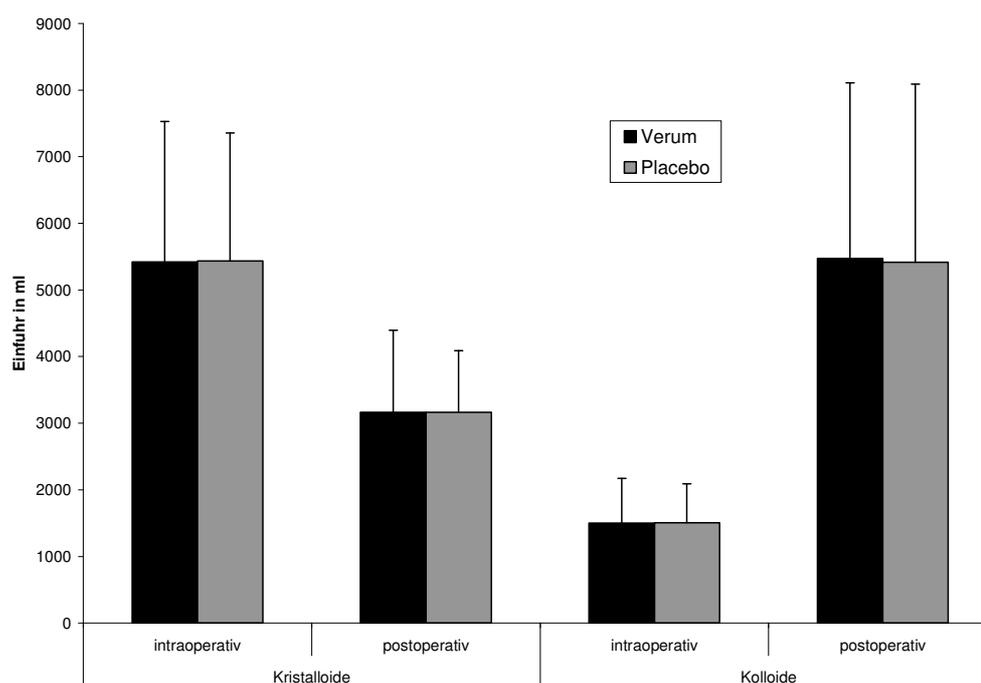
Addiert man die Bolusgaben und Infusionen von Katecholaminen bis 48 Stunden nach OP, so zeigt sich bei der kumulativen Dosis ein deutlicher, aber nicht signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Placebogruppe erhielt eine Gesamtmenge an Katecholaminen von  $15,40 \pm 32,92$   $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ . In der Verumgruppe war die applizierte Gesamtmenge mit  $3,55 \pm 6,05$   $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  deutlich geringer, jedoch nicht signifikant ( $p=0,17$ ). Da sich die beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des mittleren Körpergewichts leicht voneinander unterscheiden, werden die Dosierungen zur besseren Vergleichbarkeit pro kg KG angegeben.

Eine genauere Darstellung zu den verabreichten Mengen im zeitlichen Verlauf ist in der Dissertation von M. Galle zu finden<sup>234</sup>.

#### **4.6.2 Volumenbilanz**

Hinsichtlich Ein- und Ausfuhr wurden alle Flüssigkeiten berücksichtigt. Die Erhebung der Volumenbilanz erfolgte zu den unter 3.6 angegebenen Meßzeitpunkten.

Die Einfuhr kristalloider und kolloidaler Lösungen unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den beiden Gruppen. Zur Vereinfachung wird hier nur zwischen intraoperativer (von Einleitungsbeginn bis OP-Ende) und postoperativer Phase (OP-Ende bis 48 Stunden nach OP) unterschieden (Grafik 30).



**Grafik 30: Vergleich der Einfuhr von Kristalloiden und Kolloiden intra- und postoperativ.**

In der Verumgruppe wurden acht Patienten Erythrozytenkonzentrate transfundiert, in der Placebogruppe zehn Patienten. Die transfundierte Gesamtmenge unterschied sich dabei nicht signifikant zwischen den Gruppen ( $180 \pm 252$  bzw.  $332 \pm 464$  ml,  $p=0,24$ ). Nur bei einem Patienten der Placebogruppe war eine Transfusion gerinnungsaktiver Produkte (Fresh Frozen Plasma, 900 ml) sowie eines Thrombozytenkonzentrates (200 ml) erforderlich.

In die Gesamteinfuhr gingen neben Kristalloiden, Kolloiden und Blutkomponenten noch eine Reihe weiterer Flüssigkeiten mit ein, die hier im Detail nicht dargestellt sind. Insgesamt ergab sich eine mittlere Gesamteinfuhr für die Verumgruppe von 21344 ml und 21108 ml für die Placebogruppe. Die Gruppen unterschieden sich hierbei nicht signifikant voneinander ( $p=0,99$ ). Für genauere Einzelheiten verweise ich ebenfalls auf die Dissertation von M. Galle<sup>234</sup>.

Aufgrund des leicht unterschiedlichen mittleren Körpergewichts der Behandlungsgruppen wurde auch die Volumenbilanz zur besseren Vergleichbarkeit auf ml pro kg KG umgerechnet. 48 Stunden nach OP konnte auch hier kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Patienten der Verumgruppe erhielten 93,0 ml/kg KG, die der Placebogruppe 90,9 ml/kg KG.

**Neben Urin, Blutverlust und Drainageflüssigkeit gingen noch eine Reihe weiterer Komponenten in die Gesamtausfuhr mit ein. Diese sind nicht detailliert aufgeführt. Die mittlere Gesamtausfuhr sowie die Gesamtvolumenbilanz sind**

Tabelle 10 zu entnehmen. Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

**Tabelle 10: Volumenbilanz (Auszug)**

**Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

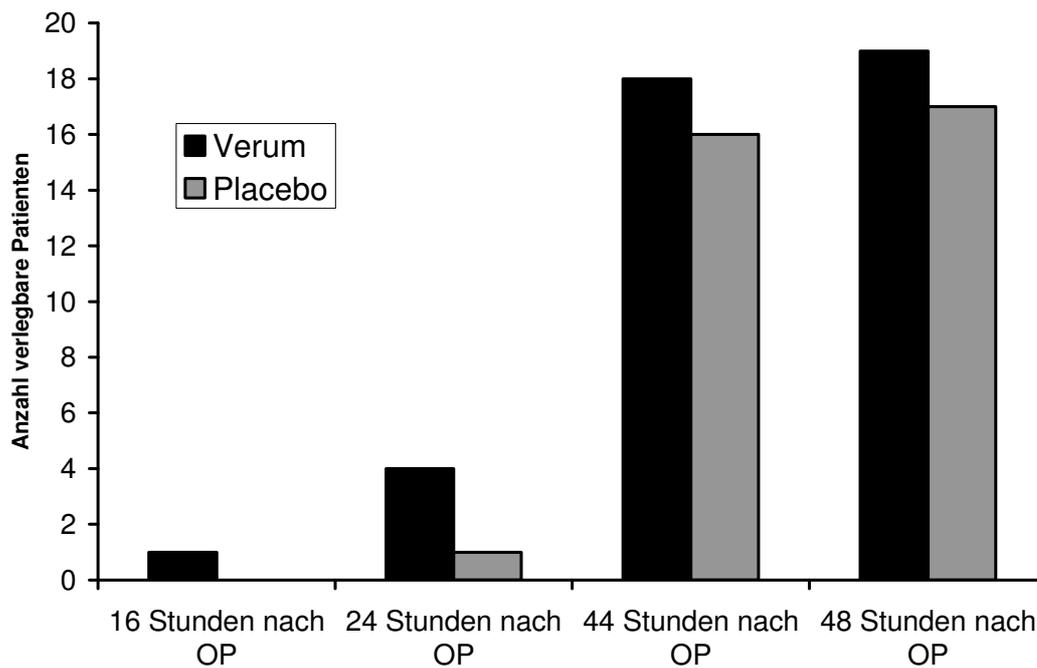
	Verum (n=20)	Placebo (n=19)	P
Kolloide [ml]	6975 $\pm$ 1200	6900 $\pm$ 1642	0,86
Kristalloide [ml]	8685 $\pm$ 1818	8594 $\pm$ 1171	0,93
Erythrozytenkonzentrate [ml]	180 $\pm$ 252	332 $\pm$ 464	0,24
Drainage [ml]	1139 $\pm$ 508	1128 $\pm$ 485	0,95
Blutverlust (ohne CPB und Sauger) [ml]	280 $\pm$ 129	348 $\pm$ 199	0,24
Urin [ml]	9473 $\pm$ 1838	9993 $\pm$ 2226	0,46
Einfuhr insgesamt [ml]	21344	21108	0,99
Ausfuhr insgesamt [ml]	13856	14349	0,97
Bilanz [ml]	7488	6759	

---

## 4.7 Klinischer Verlauf

### **4.7.1 Intensivstation**

Die Dauer des realen Intensivstationsaufenthaltes betrug in der Verumgruppe  $61,4 \pm 34,5$  Stunden (bzw.  $2,5 \pm 1,4$  Tage), in der Placebogruppe  $58,2 \pm 21,5$  Stunden (bzw.  $2,5 \pm 0,8$  Tage;  $p=0,73$ ). Die theoretische Verlegbarkeit von der Intensiv- auf eine Normalstation wurde nach einem vorgegebenem Algorithmus (siehe Anhang VI) zu jedem Meßzeitpunkt ab 16 Stunden postoperativ beurteilt und dokumentiert. Danach waren 16 Stunden postoperativ aus der Verumgruppe ein, aus der Placebogruppe kein Patient verlegbar, 24 Stunden postoperativ vier bzw. einer. 44 Stunden nach der Operation hätten bereits 18 der Verumpatienten und 16 der Kontrollpatienten verlegt werden können, 48 Stunden postoperativ waren nur noch ein Patient der Verumgruppe bzw. zwei Patienten der Placebogruppe nicht verlegungsfähig (Grafik 31). Diese Patienten blieben noch einen bzw. zwei Tage auf der Intensivstation, bevor auch sie auf Normalstation zurückverlegt werden konnten. Damit ergibt sich eine durchschnittliche Dauer bis zur Verlegbarkeit der Patienten von  $36,5 \pm 12,5$  Stunden in der Verumgruppe und  $43,2 \pm 17,6$  Stunden in der Placebogruppe ( $p=0,17$ ). Die häufigsten Gründe, die gegen eine Verlegung sprachen, waren eine fehlende bzw. mangelhafte Mobilisierbarkeit der Patienten, hämodynamische Instabilität oder ein unzureichender Gasaustausch.



**Grafik 31: Anzahl der als verlegbar eingestuften Patienten**

#### **4.7.2 Normalstation**

Betrachtet man den Zeitraum zwischen Aufnahme auf der Intensivstation und Entlassung aus der Klinik, so zeigt sich, dass die Patienten der Verumgruppe im Mittel insgesamt  $16,4 \pm 8,9$  Tage hospitalisiert waren gegenüber  $12,9 \pm 2,2$  Tagen in der Placebogruppe ( $p=0,12$ ). Ein Patient der Verumgruppe verblieb aufgrund eines beidseitigen Retinainfarktes mit 49 Tagen überdurchschnittlich lange in der Klinik; dieses Ereignis wurde nicht mit der Studiensubstanz in Verbindung gebracht. Betrachtet man daher die Dauer des Krankenhausaufenthaltes ohne diesen Patienten, ergibt sich für die Verumgruppe ein Mittelwert von  $15,0 \pm 4,6$  Tagen. Auch damit entsteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,10$ ).

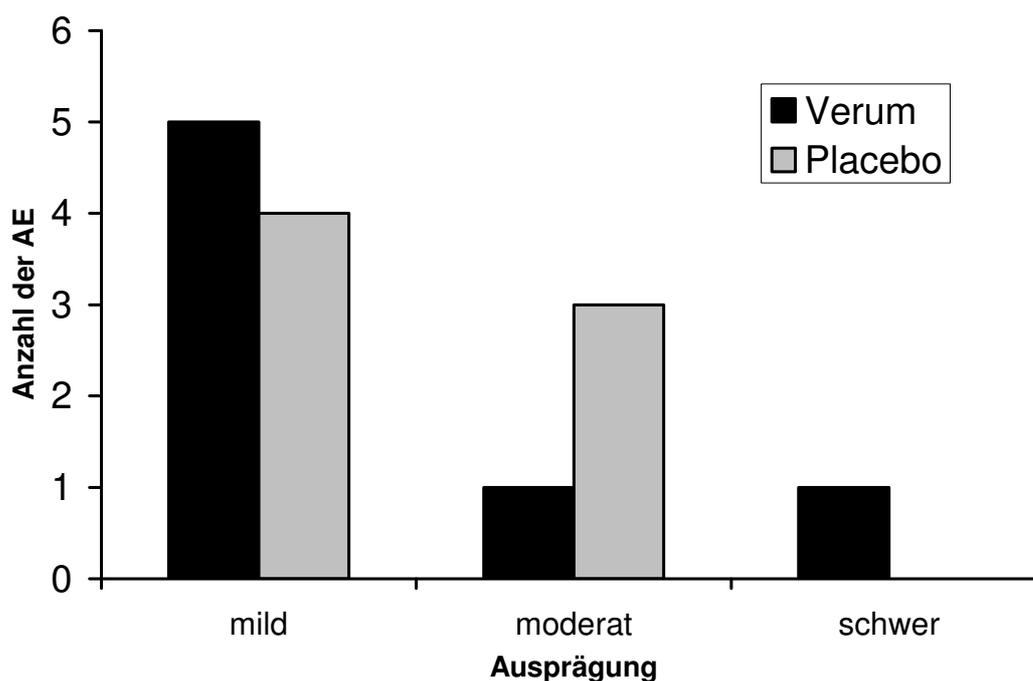
---

## 4.8 Adverse events

### **4.8.1 Schweregrad**

Die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse [*Adverse Events*, AE] wurden ihrer Intensität nach in leicht, moderat und schwer [*severe adverse event*, SAE] eingeteilt. Im Verlauf der Untersuchung erlitten fünf Patienten aus der Verumgruppe und vier aus der Placebogruppe ein leichtes AE, ein bzw. drei Patienten ein moderates AE. Nur ein Ereignis in der Verumgruppe wurde als SAE eingestuft. Der Patient erlitt einen bilateralen Retinainfarkt mit partiellem Visusverlust. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde als sehr unwahrscheinlich eingestuft. Die Symptomatik hielt bis zur Krankenhausentlassung an; die weitere Behandlung erfolgte ambulant durch einen niedergelassenen Ophthalmologen.

In der Placebogruppe bestand ebenfalls nur ein AE über einen längeren Zeitraum (Vorhofflimmern) mit nicht geklärtem Ausgang bzw. unklarer Dauer über die Studiendauer hinaus. Alle anderen AE in beiden Gruppen traten einmalig und kurzfristig auf und erforderten keine Intervention. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und einem AE wurde in beiden Gruppen nur jeweils einmal beschrieben, in beiden Fällen handelte es sich um lokale Reaktionen an der Infusionsstelle. In allen anderen Fällen erschien ein Zusammenhang unwahrscheinlich.



Grafik 32: Anzahl der AE und ihre Ausprägung

#### 4.8.2 Betroffene Organsysteme

Bei sechs Patienten der Verumgruppe und sieben Patienten der Placebogruppe wurde ein AE beschrieben. Das am häufigsten betroffene Organsystem war das Herz mit Auftreten von Vorhofflimmern (ein Patient der Verum- bzw. fünf Patienten der Placebogruppe). Am zweithäufigsten traten AE in Form hämodynamischer Instabilität auf (vier Patienten der Placebogruppe).

Das zeitliche Auftreten der AE unterschied sich zwischen den beiden Gruppen: in der Placebogruppe konnten AE häufiger während des Behandlungszeitraumes mit der Studienmedikation beobachtet werden (sechs gegenüber zwei in der Verumgruppe), im Gegensatz dazu trat die Mehrheit der AE in der Verumgruppe nach Beendigung der Studienmedikation auf (fünf gegenüber einem in der Placebogruppe).

Eine genaue Auflistung der AE in beiden Studiengruppen zeigt Tabelle 11. Bei einigen Patienten traten mehr als ein AE auf, so dass die Gesamtzahl der AE die Anzahl der von AE betroffenen Patienten übersteigt.

**Tabelle 11: Als AE eingestufte Ereignisse**

	<b>Verum (n)</b>	<b>Placebo (n)</b>
Anzahl der betroffenen Patienten	6	7
Anzahl der AE insgesamt	10	13
Vorhofflimmern	1	5
Perikarderguss	1	
hämodynamische Instabilität		4
Injektionsreaktion	1	1
lokale Entzündungsreaktion	1	
Nachblutung	1	1
Retinainfarkt	1	
Visusminderung	1	
Übelkeit		1
Harnwegsinfekt	1	
infiziertes Hämatom	1	
Synkope	1	
Rethorakotomie		1

---

## 5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, ob eine perioperative Infusion von  $\omega$ -3-PUFA, enthalten in einer auf Fischöl basierenden Fettemulsion (Omegaven® Fresenius), zu einem besseren klinischen Outcome bei Patienten nach herzchirurgischen Operationen und zur Reduktion eines postoperativen SIRS führt.

Die Anwendung eines CPB bei herzchirurgischen Operationen geht in sehr vielen Fällen mit dem Auftreten eines SIRS einher. Dafür werden verschiedenste Entstehungsmechanismen verantwortlich gemacht. Eine wesentliche Rolle scheint dabei das Auftreten einer bestimmten Art von Entzündungsmediatoren zu spielen, der sogenannten Eicosanoide. Man unterscheidet dabei Prostaglandine [PG] und Leukotriene [LT]. Chemisch gesehen sind diese bioaktiven Lipide Derivate der ubiquitär in der Zellmembran vorhandenen Arachidonsäure [AA], einer  $\omega$ -6-PUFA. Sie entstehen als Folge eines inflammatorischen Reizes über zwei voneinander unabhängige Wege: zum einen über einen enzymgetriggerten Weg, zum anderen durch enzymunabhängige Peroxidation mittels freier Sauerstoffradikale. Nach inflammatorischer Stimulation wird AA durch Phospholipasen aus der Zellmembran freigesetzt und dient dann den Enzymen COX-2 und LOX als Substrat für die Eicosanoidsynthese. Es entstehen PG der 2er Serie, zum Beispiel PGE<sub>2</sub> und LT der 4er Serie, zum Beispiel LTB<sub>4</sub>. Die durch COX-2 aus AA entstehenden PG beeinflussen Intensität und Dauer der inflammatorischen Reaktion. Insbesondere der Einsatz eines CPB bei herzchirurgischen Operationen triggert die Bildung von Eicosanoiden<sup>109</sup>.

$\omega$ -3-PUFA, vor allem Eicosapentaensäure [EPA] und Docosahexaensäure [DHA], sind chemisch nahe mit der AA verwandt und sind vor allem in Fischöl enthalten. Sie

---

konkurrieren mit der AA sowohl um den Einbau in die Phospholipide der Zellmembranen als auch als Substrat von COX-2 und LOX. Sie werden im Organismus über die beiden gleichen Wege wie die AA ebenfalls in Eicosanoide umgewandelt, die jedoch anderen Untergruppen angehören. Es entstehen dabei PG der 3er Serie ( $\text{PGE}_3$ ) und LT der 5er Serie ( $\text{LTB}_5$ ), welche eine deutlich geringere proinflammatorischen Wirkung zeigen.

Das aus  $\omega$ -3-PUFA entstehende  $\text{PGE}_3$  führt *in vitro* zu einer deutlich geringeren Produktion von IL-6 in Makrophagen als  $\text{PGE}_2$ .  $\text{PGE}_2$  kann seine Synthese über eine vermehrte Expression von COX-2-mRNA im Sinne eines positiven Feedbackmechanismus selbst stimulieren<sup>238</sup>. Auch  $\text{PGE}_3$  verfügt über diesen Mechanismus, jedoch in etwa 4fach geringerem Ausmaß<sup>187</sup>. Zusätzlich kann die COX-2 Expression durch  $\text{PGE}_3$  zu einem negativen Feedbackmechanismus führen und dadurch die  $\text{PGE}_2$ -Bildung vermindern<sup>238</sup>.

Das über LOX aus AA entstehende  $\text{LTB}_4$  erhöht die Gefäßpermeabilität, wirkt vasokonstriktorisch, induziert die Freisetzung lysosomaler Enzyme und erhöht die Bildung von toxischen Sauerstoffradikalen und IL-6, IL-1 und  $\text{TNF-}\alpha$ <sup>109</sup>. Ist EPA vorhanden, stellt sie das bevorzugte Substrat der LOX dar; die aus EPA synthetisierten LT der 5er Serie besitzen partiell antagonistische Eigenschaften im Vergleich zu den AA-Derivaten.  $\text{LTB}_5$  weist eine wesentlich geringere vasokonstriktorische und chemotaktische Potenz auf als  $\text{LTB}_4$ <sup>15</sup>. EPA hemmt zudem die Bildung von  $\text{TNF-}\alpha$ . Über diese Beeinflussung der Eicosanoidsynthese können  $\omega$ -3-PUFA folglich antiinflammatorische Wirkung zeigen.

Dass eine intravenöse Infusion von Fischöl zu einer Inkorporation von  $\omega$ -3-PUFA in die Zellmembranphospholipide neutrophiler Granulozyten und anderer Zellreihen führt, konnte bereits mehrfach gezeigt werden<sup>200,201</sup>. Dadurch wird das

---

---

$\omega$ -3-PUFA/ $\omega$ -6-PUFA-Verhältnis zugunsten der  $\omega$ -3-PUFA verändert. Nach inflammatorischer Stimulation werden dann neben AA auch EPA und DHA aus den Phospholipiden freigesetzt, so dass vermehrt aus  $\omega$ -3-PUFA abgeleitete Eicosanoide mit verminderter biologischer Aktivität gebildet werden.

Die orale Ernährung mit Fischöl führt neben der Reduktion der PG der 2er Serie zu einem 10-50fachen Anstieg der PG der 3er Serie<sup>181</sup>. Wachtler et al. konnten außerdem zeigen, dass  $\omega$ -3-PUFA zu einer signifikant vermehrten Freisetzung des geringer aktiven LTB<sub>5</sub> aus Leukozyten führt, verbunden mit verminderter Menge von LTB<sub>4</sub> und TNF- $\alpha$ <sup>239</sup>. Sie fanden bei postoperativen Patienten, denen parenteral Fischöl verabreicht worden war, geringere Serumkonzentrationen von IL-6 und TNF- $\alpha$ , verglichen mit einer Standardlipidinfusion.

Auch in anderen Studien konnte die Cytokinbildung durch  $\omega$ -3-PUFA reduziert werden. Endres et al. reicherten die Nahrung gesunder Probanden mit  $\omega$ -3-PUFA an. Der höhere Anteil an  $\omega$ -3-PUFA in den Membranphospholipiden führte nach inflammatorischem Stimulus zu einer verminderten Bildung der proinflammatorischen Cytokine IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  in Monozyten<sup>192,240</sup>. Die Folgen sind eine verminderte Gefäßwandpermeabilität und eine reduzierte Produktion von ROS<sup>192</sup>. Bei chirurgischen Patienten war durch ein geringeres Verhältnis von  $\omega$ -6-PUFA zu  $\omega$ -3-PUFA in den Zellmembranen die Bildung proinflammatorischer Cytokine deutlich vermindert<sup>14</sup>. Tashiro et al. untersuchten die Auswirkungen von  $\omega$ -3-PUFA auf die postoperative Cytokinproduktion nach schwerem operativem Stress (Gastrektomie bzw. Oesophagektomie). Orale bzw. enterale Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA verringerte auch hier signifikant die postoperative IL-6 Produktion<sup>195</sup>.

Die Beeinflussung des Eicosanoidstoffwechsels und damit der Inflammation im Sinne eines SIRS durch  $\omega$ -3-PUFA dient als Theorie der vorliegenden Untersuchung.

---

---

Wir untersuchten insgesamt 40 Patienten in zwei vergleichbaren Patientenkollektiven in der vorliegenden doppelblind randomisierten Studie. Eine Patientengruppe erhielt perioperativ eine vorgegebene Menge an  $\omega$ -3-PUFA, die andere eine hiervon optisch nicht unterscheidbare Vergleichssubstanz, basierend auf Sojaöl. Ziel war es, durch perioperative Infusion von  $\omega$ -3-PUFA die AA aus den Zellen und Zellmembranen zu verdrängen bzw. teilweise zu ersetzen. Die durch den CPB getriggerte Bildung von Eicosanoiden kann dadurch nicht verhindert werden, jedoch könnten nun vermehrt  $\omega$ -3-PUFA-abhängige, und damit weniger potente Eicosanoide gebildet werden. Dies könnte durch verminderte Cytokinproduktion und Abschwächung eines SIRS in der Folge zu einem besseren klinischen Outcome der Patienten führen.

Es wurde eine parenterale Verabreichung gewählt, da eine orale Einnahme erst nach mehreren Wochen zu einem relevanten Einbau in die Zellmembran führt<sup>171</sup>. Nach parenteraler Gabe konnten Mayer et al. schon nach 48 Stunden eine deutliche Verminderung des  $\omega$ -6-/ $\omega$ -3-PUFA-Verhältnisses in der Monozytenmembran feststellen<sup>241</sup>. Tsekos et al. konnten zeigen, dass eine perioperative intravenöse Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA ab einem Zeitraum von 48 Stunden präoperativ einen größeren Nutzen für das klinische Outcome chirurgischer Patienten nach abdominalen Eingriffen bringt als eine postoperative. Sie fanden eine signifikante Abnahme der Mortalität in der perioperativ behandelten Gruppe; in dieser Gruppe war auch die Notwendigkeit der mechanischen Ventilation und der Krankenhausaufenthalt insgesamt am kürzesten. Vermutlich wird dieser Effekt durch die günstigste Beeinflussung der Zellmembranzusammensetzung hinsichtlich der Phospholipide erreicht. Diese sollte folglich bereits vor Beginn der Inflammationskaskaden erreicht sein, um die endogene Cytokinproduktion optimal

---

beeinflussen zu können<sup>14</sup>. In der vorliegenden Studie wurde mit der Verabreichung von  $\omega$ -3-PUFA daher ebenfalls 48 Stunden präoperativ begonnen.

Als primäre klinische Parameter zur Einschätzung des Auftretens oder der Ausprägung eines SIRS dienten der Gesamtvolumenbedarf und die Menge der applizierten Katecholamine bzw. Vasopressoren zur Aufrechterhaltung eines suffizienten Kreislaufes, beides wichtige Kriterien für die Notwendigkeit und Dauer der Behandlung auf einer Intensivstation.

Die Applikation von Flüssigkeiten und kreislaufwirksamen Medikamenten erfolgte nach einem vorgegebenen hämodynamischen Algorithmus (siehe Anhang 1), basierend auf der Messung der für die Herzfunktion entscheidenden Komponenten Vorlast, Nachlast und Kontraktilität. Neben den kontinuierlich überwachten Parametern Blutdruck, Herzfrequenz und HZV mittels Pulskonturanalyse wurden in regelmäßigen Abständen an den vorgegebenen Meßzeitpunkten hämodynamische Parameter mittels transkardiopulmonaler Thermodilution erhoben und unter Anwendung des PiCCO<sup>®</sup> Monitors entsprechende Parameter berechnet, welche als Grundlage des hämodynamischen Therapiealgorithmus herangezogen wurden. Grundlegend war dabei die Erhebung des GEDVI als Parameter für die kardiale Vorlast und des CI zur Einschätzung der Myokardkontraktilität. Zielparameter waren ein GEDVI von  $> 640 \text{ ml m}^{-2}$ , basierend auf Ergebnissen früherer Studien<sup>235,242</sup>, und ein CI von  $> 2,5 \text{ l m}^{-2}$ . Der GEDVI stellt verglichen mit dem ZVD einen wesentlich besseren Parameter zur Bestimmung der kardialen Vorlast dar. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass der GEDVI, abgeleitet vom ITBVI, einen validen Parameter zur Abschätzung der Vorlast darstellt und daher gut zur Steuerung der Volumentherapie geeignet ist<sup>235,242,243</sup>. Zusätzlich wurde der arterielle Mitteldruck, der mehr als 70 mmHg betragen sollte, und die Herzfrequenz berücksichtigt. Einen

---

---

weiteren Zielwert stellte der EVLWI dar, der Hinweis auf eine Volumenüberladung gibt. Grenzwert hierbei war ein EVLWI von  $10 \text{ ml kg}^{-1}$ . Auf die Ergebnisse der hämodynamischen Messungen und detailliertere Ausführungen zu diesem Thema verweise ich auf eine andere Dissertation<sup>234</sup>.

Des Weiteren wurden mehrere Entzündungsparameter im Serum der Patienten bestimmt, die laborchemisch Aufschluss auf den Grad der vorhandenen Entzündungsreaktion und damit einer möglichen Beeinflussung der Inflammation durch die  $\omega$ -3-PUFA geben konnten.

Ein weiteres Studienziel war der Nachweis der Unbedenklichkeit sowie lokaler und systemischer Verträglichkeit von Omegaven<sup>®</sup> Fresenius bei herzchirurgischen Bypasspatienten.

## 5.1 Patientenkollektiv und Vergleichbarkeit der Studiengruppen

Die Studie wurde mit insgesamt 40 Patienten durchgeführt; diese wurden streng zufällig in zwei Gruppen eingeteilt, wovon die Verumgruppe die Studiensubstanz (Omegaven<sup>®</sup> Fresenius 10%) mit den  $\omega$ -3-PUFA erhielt, die andere als Vergleichsgruppe eine optisch nicht zu unterscheidende Sojaölemulsion. Hierbei kam Intralipid<sup>®</sup> in 2,5%iger Verdünnung zum Einsatz. Diese Verdünnung wurde gewählt, um eine optische Unterscheidbarkeit auszuschließen und gleichzeitig die Zufuhr der darin enthaltenen  $\omega$ -6-PUFA möglichst gering bzw. vergleichbar mit der Verumsubstanz zu halten. Die Menge der in Intralipid<sup>®</sup> enthaltenen proinflammatorischen  $\omega$ -6-PUFA ist jedoch nicht genau definiert. Die Verwendung als Placebosubstanz ist daher nicht ganz unproblematisch. Aufgrund der gewählten Verdünnung gehen wir jedoch davon aus, dass die zugeführte Menge zu vernachlässigen bzw. der auch in der Verumsubstanz in kleinen Mengen enthaltenen

---

---

$\omega$ -6-PUFA vergleichbar ist und damit die antiinflammatorischen Effekte der  $\omega$ -3-PUFA nicht beeinflusst hat. Es ist jedoch nicht endgültig auszuschließen, dass die durch Intralipid<sup>®</sup> zugeführten  $\omega$ -6-PUFA in der Kontrollgruppe einen proinflammatorischen Effekt ausgelöst haben könnten. Durch das doppelblinde Studiendesign und der damit notwendigen optischen Ähnlichkeit war die Verwendung einer völlig fettfreien Substanz, zum Beispiel NaCl 0,9%, als Kontrolle nicht möglich. Trotz der unterschiedlichen Konzentrationen wurden beiden Gruppen gleiche Volumina der Studiensubstanzen verabreicht (2 ml/kg KG). Heller konnte zeigen, dass eine parenterale Dosis von 0,1 bis 0,2 g/kg KG  $\omega$ -3-PUFA täglich die günstigsten Effekte auf die Mortalität und die Infektionsraten von Intensivpatienten nach großen abdominalen Eingriffen und bei Sepsis hatte<sup>244</sup>. Dies entspricht zudem der vom Hersteller empfohlenen Tageshöchstdosis.

Zusätzliche intravenöse Zufuhr von Fetten während der Studie fand nicht statt. Die Verwendung der beiden Narkotika Propofol und Etomidat, welche für den klinischen Gebrauch als Fettemulsionen vorliegen, war daher nicht erlaubt.

Die Triglyceridspiegel der Patienten wurden im Verlauf mehrfach bestimmt. Die Firma Fresenius empfiehlt eine tägliche Bestimmung, um eine Hypertriglyceridämie als mögliche Nebenwirkung zu erkennen. Trotz der verschiedenen Konzentrationen der Studiensubstanzen wiesen die Patienten keine Unterschiede in den Plasmatriglyceriden auf. Insgesamt befanden sich die Werte entweder im Normbereich (festgelegt auf 70 bis 250 mg/dl) oder sogar darunter. Werte oberhalb der Norm fanden sich nur bei einem Patienten der Placebogruppe. Es trat durch die Verabreichung der Studiensubstanzen folglich keine pathologische Erhöhung der Plasmatriglyceride auf.

---

Die Triglyceride zeigten eine kontinuierliche Abnahme bis 24 Stunden nach OP, danach stiegen sie wieder an. Dies lässt sich möglicherweise durch die Verabreichung von Heparin während des CPB erklären. Eine Untersuchung von Leidig und Mitarbeitern zeigte, dass es unter kontinuierlicher intravenöser Heparinabgabe zu einem signifikanten Abfall der Triglyceridkonzentration verglichen mit den Ausgangswerten kommt<sup>245</sup>. Auch sie fanden, dass die Triglyceridspiegel 24 Stunden nach der Heparinabgabe wieder anstiegen. Eine weitere mögliche Erklärung für den Abfall der Triglyceridspiegel könnte der Einsatz des CPB an sich sein, wodurch es zu einem Verdünnungseffekt kommt. Hall et al. zeigten einen Abfall der Triglyceride bei Einsatz eines CPB<sup>246</sup>. Die Tatsache, dass alle Patienten der Studie mittels CPB unter Einsatz von Heparin operiert wurden, erklärt den ähnlichen Verlauf der Gruppen.

Die Auswahl der Patienten erfolgte unter strengen Aus- bzw. Einschlusskriterien aus dem laufenden Klinikbetrieb. In die Studie aufgenommen wurden nur Patienten, bei denen eine aortokoronare Bypassoperation mit mindestens drei, aber maximal fünf Bypässen geplant war. Zusätzlicher oder alleiniger Herzklappenersatz stellte ein Ausschlusskriterium dar, da sich das postoperative Management solcher Patienten gegebenenfalls erheblich von der bei Patienten, die sich einer alleinigen Bypassoperation unterzogen, unterscheidet. Weiterhin ist die Technik der transkardiopulmonalen Thermodilution im Zustand von relevanten Klappenvitien nicht validiert und somit wäre der oben genannte hämodynamische Therapiealgorithmus für diese Patienten nicht uneingeschränkt anwendbar gewesen. Aus diesem Grund wurde nachträglich ein Patient aus der Studie ausgeschlossen, bei dem intraoperativ eine korrekturpflichtige Mitralklappeninsuffizienz diagnostiziert und mittels Mitralklappenrekonstruktion therapiert worden war.

---

Die Menge der freigesetzten Entzündungsmediatoren, vor allem des Komplementsystems sowie der Cytokine, korreliert mit der Länge der Ischämie, das heißt mit der Dauer des CPB bzw. der Aortenklemmzeit<sup>38,247</sup>. In beiden Gruppen waren CPB-Dauer und Aortenklemmzeit annähernd gleich, es war kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Eine unterschiedliche Aktivierung der Inflammation aufgrund dieser Parameter ist weitgehend auszuschließen. Als Surrogatparameter für die ablaufende Entzündungsreaktion wurde der Parameter IL-6 angewendet. Hier bleibt kritisch anzumerken, dass eine Reihe weiterer Mediatoren und insbesondere antiinflammatorischer Mediatoren (zum Beispiel IL-10) im Entzündungsprozess eine Rolle spielen und das Gleichgewicht zwischen Inflammation und Entzündungshemmung beeinflussen können. Die Gesamtdauer der Operation war bei allen Patienten vergleichbar ohne signifikanten Unterschied.

Eine präoperativ vorbestehende Niereninsuffizienz verdoppelt das Risiko für ein postoperatives Nierenversagen. Kardiochirurgische Operationen sind ein weiterer Risikofaktor; das Risiko für ein postoperatives, dialysepflichtiges Nierenversagen ist hier 1-5%, die Letalität liegt bei 50-65%<sup>248</sup>. Eine präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion führt zu einem höheren Risiko eines akuten postoperativen Nierenversagens, welches nach CPB häufig auftritt und mit einer hohen Mortalität behaftet ist<sup>249,250</sup>. Durmaz et al. fanden einen vermehrten Bedarf an postoperativer Hämodialyse bereits ab einem präoperativen Kreatininwert von 1,6 mg/dl<sup>251</sup>.

Da eine postoperativ notwendige Diuretikatherapie oder sogar Hämodialyse bzw. Hämofiltration die erhobenen Messwerte verfälschen bzw. möglicherweise sogar unbrauchbar machen würde, wurden Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz, definiert durch ein Serumkreatinin >1,5 mg/dl, nicht in die Studie eingeschlossen. Eine eingeschränkte Nierentätigkeit könnte außerdem zu einer

---

verminderten Ausscheidung von Entzündungsparametern und damit ebenfalls zu einer Verfälschung der Messergebnisse führen.

Kein Patient der Studie musste postoperativ dialysiert werden, die Maximalwerte des postoperativen Kreatinins waren in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden, so dass die Patienten hinsichtlich der prä- und postoperativen Nierenfunktion vergleichbar waren. Weder positive noch negative Auswirkungen durch die Zufuhr der  $\omega$ -3-PUFA in der Verumgruppe auf die Nierenfunktion wurden in der hier vorliegenden Untersuchung festgestellt.

Hinsichtlich der demografischen und chirurgischen Daten zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied, die Gruppen waren dahingehend uneingeschränkt vergleichbar. Die Ausprägung von koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, quantifiziert mittels NHYA und CCS Klassifikation, war in beiden Gruppen gering. Dies weist darauf hin, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht schwer kardial erkrankt waren; sie waren bezüglich ihrer Vorerkrankungen als Low-Risk Patienten einzustufen.

Ein Ziel der Studie war es neben potenziellen vorteilhaften Effekten auf die Entzündungsreaktion der Patienten den Nachweis der sicheren Anwendung von  $\omega$ -3-PUFA bei herzchirurgischen Patienten zu erbringen, das heißt, dass keine Nebenwirkungen auftreten, die die Patienten gefährden. Deshalb sollte die Substanz zunächst bei möglichst gesunden herzchirurgischen Patienten getestet werden. Um dies zu gewährleisten, wurden Patienten mit einer EF < 30% nicht in die Studie eingeschlossen. Denn eine stark eingeschränkte präoperative linksventrikuläre Pumpfunktion (EF < 40%) führt zu einer vermehrten Cytokinfreisetzung bei elektiven Bypassoperationen und stellt damit ein erhöhtes Risiko für ein schweres postoperatives SIRS dar<sup>252</sup>. Für solche Patienten konnten nach CPB erhöhte

---

postoperative Morbiditäts- und Mortalitätsraten festgestellt werden<sup>7</sup>. Auch eine Bypasszeit von mehr als 97 Minuten ist ein Risikofaktor für postoperatives SIRS. Operationen mit einer geplanten Bypassanzahl größer vier und Kombinationseingriffe (Bypässe plus Klappenersatz) führen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu einer längeren Bypasszeit als 97 Minuten<sup>7</sup>; deshalb wurden nur Patienten in der Studie zugelassen, bei denen maximal drei bis fünf Bypässe geplant waren, um die Bypasszeit möglichst darunter zu halten. Mit diesen Ausschlusskriterien sollte gewährleistet sein, Patienten mit geringem perioperativen Gesamtrisiko einzuschließen. Gleichzeitig hatte dies jedoch zur Folge, dass die Inzidenz eines erheblichen SIRS und dessen Konsequenzen in der vorliegenden Untersuchung als niedrig einzuschätzen sind und daher antiinflammatorische Effekte durch Zufuhr der  $\omega$ -3-PUFA eventuell nicht als signifikant erkannt werden konnten. Letztendlich betrug die durchschnittliche HLM-Zeit  $90,7 \pm 17,9$  min, die durchschnittliche präoperative EF lag bei  $61,9 \pm 7,4\%$ , so dass davon ausgegangen werden kann, dass in dieser Untersuchung ein SIRS insgesamt selten und in geringer Ausprägung auftrat und daher bei den untersuchten Patienten keine wesentliche klinische Manifestation zeigte. Um die antiinflammatorischen Effekte einer perioperativen  $\omega$ -3-PUFA Zufuhr besser validieren zu können, wäre die Anwendung bei einem herzchirurgischen Hochrisikokollektiv in der Zukunft erforderlich.

## 5.2 Hämodynamik

Die Hämodynamik wurde mittels der oben ausgeführten transkardiopulmonalen Thermodilutionsmessungen bestimmt und mittels des PiCCO<sup>®</sup> Systems die entsprechenden Parameter zur Anwendung des Therapiealgorithmus kalkuliert. Die Optimierung der Vorlast sowie eine Normovolämie sind entscheidende Faktoren

---

einer optimalen Kreislauftherapie. Der hier verwendete Algorithmus (siehe Anhang 1) sah daher vor, zunächst solange Volumen zu verabreichen, bis der Zielwert der Vorlast, das heißt des GEDVI, erreicht wurde. Erst dann war, abhängig von CI und MAP, die Applikation von Katecholaminen zur Verbesserung der Herzfunktion bzw. von Vasopressoren zur Erhöhung der Nachlast vorgesehen. Durch Erhebung des EVLWI wurde eine potenzielle Volumenüberladung überwacht und gegebenenfalls zur Vorbeugung eines Lungenödems mittels Diuretikagabe behandelt. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass die Anwendung dieses Algorithmus zur Optimierung der kardialen Vorlast und damit der hämodynamischen Situation zu einem deutlich reduzierten Bedarf an Katecholaminen und Vasopressoren sowie zu einer kürzeren Beatmungszeit geführt hat<sup>253</sup>. Zum Vergleich dienten retrospektive Vergleichspatienten, deren hämodynamische Situation lediglich durch konventionelles Monitoring mittels ZVD und MAP entsprechend der Meinung eines erfahrenen Anästhesisten durchgeführt wurde. Der Algorithmus wurde bei unseren Patienten sowohl intraoperativ als auch während ihres Aufenthaltes auf der ICU zur Therapieoptimierung eingesetzt. Dort wurde anhand von Messungen alle acht Stunden die Kreislauftherapie überprüft und gegebenenfalls angepasst. Im Falle hämodynamischer Instabilität wurden zusätzliche Messungen durchgeführt. Des Weiteren wurden Herzfunktion, Kontraktilität sowie die Funktion der Herzklappen mehrmals mit Hilfe eines TEE überprüft. Der Algorithmus wurde für beide Studiengruppen angewendet, so dass in Hinblick auf die hämodynamische Therapieführung und Entscheidungsalgorithmen zur Medikamentenanwendung kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand. Die zugeführten Flüssigkeitsmengen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die benötigten Katecholaminmengen waren in der Verumgruppe zwar tendenziell

---

---

geringer, der Unterschied war aber auch hier nicht signifikant. Eine Untersuchung mit einer größeren Fallzahl hätte bei diesem Parameter jedoch möglicherweise einen signifikanten Unterschied aufzeigen können. Weiterhin könnte alleine die optimierte hämodynamische Therapie klinische Zeichen eines SIRS verhindert und daraus resultierende Organdysfunktionen unabhängig von der Anwendung der  $\omega$ -3-PUFA verhindert haben. Bisher publizierte Daten über Inzidenz und Schweregrad eines postoperativen SIRS bei herzchirurgischen Patienten wurden ohne Anwendung eines konkreten hämodynamischen Therapiealgorithmus durchgeführt.

Genauere Ausführungen zu Volumen- und Katecholamintherapie werden an dieser Stelle nicht dargestellt; Informationen darüber sind in der Dissertation von M. Galle, LMU München, nachzulesen<sup>234</sup>.

Die Herzfrequenz sowie der systolische, diastolische und der mittlere arterielle Blutdruck, die myokardiale Vorlast und die Herzleistung in Form von GEDVI und CI wurden über die gesamte Beobachtungszeit regelmäßig dokumentiert und kontinuierlich überwacht. Der Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich dieser Parameter erbrachte sowohl im zeitlichen Verlauf als auch hinsichtlich der einzelnen Absolutwerte keinen Unterschied. Grund hierfür dürfte sein, dass sich aufgrund der Anwendung des hämodynamischen Therapiealgorithmus in beiden Gruppen alle Patienten in einem ausgeglichenen, sehr ähnlichen hämodynamischen Zustand befanden. Die intraoperativ durchgeführten TEE-Untersuchungen dienten der Patientensicherheit und hatten keinen Einfluss auf die Volumentherapie.

Der ZVD verhielt sich in beiden Gruppen sowohl hinsichtlich der Absolutwerte als auch des zeitlichen Verlaufs sehr ähnlich. Er wird in der klinischen Praxis noch häufig zur Abschätzung des Volumenstatus von Patienten verwendet. In einer Umfrage von Kastrup et al. auf deutschen herzchirurgischen Intensivstationen benutzten 88,7%

---

der Befragten im Jahr 2005 den ZVD zum Volumenmanagement<sup>254</sup>. Er liefert eine direkte Messung der rechtsatrialen Füllungsdrücke und dient häufig als Surrogatparameter der rechtsventrikulären Füllung. Rückschlüsse auf die linksventrikuläre Füllung können prinzipiell gezogen werden, sind aber durch viele Faktoren (reduzierte linksventrikuläre Compliance, pulmonale Hypertonie, höhergradige Herzinsuffizienz) limitiert<sup>255</sup>.

In den vergangenen Jahren konnte zunehmend gezeigt werden, dass Veränderungen des ZVD schlecht oder überhaupt nicht mit Änderungen des HZV bzw. des CI übereinstimmen, vor allem bei beatmeten Patienten. Die Validität und Aussagekraft des ZVD zur Beurteilung der Vorlast wird daher zunehmend in Frage gestellt<sup>255-257</sup>. Idealerweise sollte ein Vorlastparameter einerseits einen Zusammenhang zeigen zwischen einer Zunahme der Kontraktionskraft bei Erhöhung der Vorlast (im Sinne der Frank-Starling-Kurve) und andererseits eine Aussage über die Volumenreagibilität treffen, das heißt ob eine Volumentherapie zu einer Verbesserung des SV bzw. des CI führt.

Lichtwark-Aschoff et al. konnten schon 1992 an beatmeten Intensivpatienten zeigen, dass der ZVD keinerlei Zusammenhang mit dem CI aufwies; ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich aber zwischen CI und ITBI<sup>258</sup>. Michard et al. untersuchten die Auswirkungen eines definierten Volumenbolus (500 ml Hydroxyethylstärke) auf CI und MAP. Sie fanden, dass der GEDVI eine klinisch hinreichende Korrelation mit dem CI und dem MAP aufwies, der ZVD zeigte keinen gerichteten Zusammenhang<sup>243</sup>. Auch eine klinische Studie von Osman et al. zeigte, dass eine relevante Steigerung des CI durch einen kolloidalen Volumenbolus nicht anhand des initialen ZVD vorhergesagt werden konnte<sup>259</sup>. Eine Prädiktion der Volumenreagibilität ist mit dem ZVD nicht möglich. Zusammenfassend lässt sich

---

---

folgern, dass der ZVD kein geeigneter Parameter zur Erfassung der Vorlast ist und sich damit auch nicht zur Steuerung der hämodynamischen Therapie eignet. Besser geeignet sind somit volumetrische Parameter wie der ITBI bzw. GEDVI. Der in unserer Studie verwendete hämodynamische Algorithmus basiert dementsprechend auf der Messung des GEDVI.

Die Ausgangswerte und der zeitliche Verlauf des GEDVI ließen sich nicht signifikant voneinander unterscheiden, was wieder auf einen gleichen bzw. sehr ähnlichen hämodynamischen Zustand beider Gruppen schließen lässt.

Weitere Parameter, die eine hohe Aussagekraft bezüglich der Volumenreagibilität besitzen, sind die dynamischen Vorlastparameter SVV<sup>260</sup> und Pulsdruckvarianz<sup>261</sup>. Diese beruhen auf der kardiorespiratorischen Interaktion und ergänzen bei beatmeten Intensivpatienten mit rhythmischer Herzaktion sinnvoll die volumetrischen Parameter<sup>260,262,263</sup>. Für die Therapieführung bei CABG Patienten sind sie jedoch bisher nicht validiert und waren damit nicht Teil des hier verwendeten Algorithmus.

Bezüglich genauerer Informationen zu den hämodynamischen Parametern, dem hämodynamischen Verhalten der Patienten und dem PiCCO<sup>®</sup>-System verweise ich ebenfalls auf die Dissertation von M. Galle, LMU München<sup>234</sup>.

### 5.3 Beatmung

Die Lunge wird vom gesamten Blutvolumen durchflossen und reagiert daher ganz besonders empfindlich auf alle inflammatorischen Vorgänge im Körper. Aufgrund ihres hohen Gehaltes an immunkompetenten Zellen gilt sie als Hauptproduktionsort entzündlicher Mediatoren; sie ist sowohl Ausgangs- als auch Zielort inflammatorischer Vorgänge. Diese führen zu nachhaltigen Störungen in Form von Ventilations-Perfusions-Störungen, welche in einem Lungenödem resultieren

---

können. Grund hierfür ist vor allem eine erhöhte Gefäßpermeabilität, vermittelt durch proinflammatorische Cytokine. Dieses äußert sich klinisch in Form von Oxygenierungsstörungen, welche sich mit Hilfe des Horowitzindex quantifizieren lassen<sup>248</sup>.

Durch die inflammatorische Aktivierung neutrophiler Granulozyten werden in der Lungenstrombahn proinflammatorische AA-Metabolite freigesetzt, welche sowohl direkt auf den Gefäßtonus (TXA<sub>2</sub>) und die Permeabilität des Lungenepithels (LTB<sub>4</sub>) als auch chemotaktisch auf Leukozyten wirken<sup>217,264</sup>. Diese Metabolite können durch Einbau von  $\omega$ -3-PUFA in die Zellmembranen modifiziert werden. Schon nach dreistündiger Perfusion der Lunge mit  $\omega$ -3-PUFA findet ein relevanter Einbau von EPA und DHA in die Zellmembran statt; dies führt zu einer vermehrte Freisetzung EPA-abgeleiteter Eicosanoide. Aus den EPA-Metaboliten resultierte am isolierten Lungenmodell ein organprotektiver Effekt im Sinne einer verminderten pulmonalvaskulären Widerstandserhöhung und einer reduzierten Ödembildung<sup>15</sup>. Herzchirurgische Patienten nach CPB zeigen postoperativ häufig Zeichen einer akuten Lungenfunktionsstörung mit verminderter Lungencompliance, Oxygenierungsstörungen und vermindertem Horowitzindex. Bei Patienten mit ARDS konnte ein positiver Effekt von  $\omega$ -3-PUFA auf den Gasaustausch nachgewiesen werden: nach enteraler Behandlung mit  $\omega$ -3-PUFA zeigte sich ein verbesserter Gasaustausch im Sinne eines höheren Horowitzindex, Beatmungszeit und Intensivaufenthalt waren kürzer<sup>265</sup>. In dieser Studie von Gadek et al. hatten die Patienten eine mit EPA angereicherte Ernährung über mindestens vier bis sieben Tage erhalten. Sabater et al. konnten diese positiven Effekte auf den Gasaustausch bei ARDS Patienten nicht bestätigen. Sie hatten die  $\omega$ -3-PUFA jedoch nur über einen

---

---

Zeitraum von 12 Stunden verabreicht und sehen dies auch selbst als möglichen Grund für die fehlende klinische Wirkung<sup>266</sup>.

Bei Tsekos et al. führte eine intravenöse Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA zu einer verkürzten postoperativen Beatmungszeit<sup>14</sup> nach großen abdominellen Operationen. Atkinson et al. konnten bei kritisch kranken Intensivpatienten, die eine unter anderem mit  $\omega$ -3-PUFA angereicherte enterale Ernährung erhielten, ebenfalls eine signifikant verminderte Beatmungsdauer feststellen ( $p = 0,007$ )<sup>267</sup>.

Durch die Applikation von  $\omega$ -3-PUFA sollte in unserer Studie die inflammatorische Reaktion allgemein und somit auch in der Lunge abgeschwächt und dadurch die durch ein SIRS verursachte Lungenschädigung verhindert oder vermindert werden, was klinisch zu besseren Oxygenierungswerten führen könnte.

Wir konnten keine signifikante Abweichung der Beatmungsparameter in beiden Gruppen zeigen. Der Horowitzindex als Marker für die Oxygenierung wurde zu allen Messzeitpunkten miteinander verglichen. Dabei konnte nie ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.  $\omega$ -3-PUFA scheinen folglich den pulmonalen Gasaustausch nicht verbessert, jedoch auch nicht negativ beeinträchtigt zu haben.

In unserer Studie war die Gesamtbeatmungsdauer in beiden Gruppen sehr ähnlich. In der Verumgruppe wurden die Patienten im Mittel  $11,9 \pm 3,7$  Stunden beatmet, in der Placebogruppe  $13,4 \pm 5,0$  Stunden. Tendenziell war die Beatmungsdauer in der Verumgruppe etwas kürzer, verglichen mit der Placebogruppe war der Unterschied aber ebenfalls nicht signifikant. Der bessere Gasaustausch ging in der Studie von Gadek et al. mit niedrigeren PEEP und Tidalvolumen einher<sup>265</sup>. Die Tidalvolumina waren in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Der applizierte PEEP war in beiden Gruppen ähnlich, nur 6 Stunden nach CPB zeigte sich ein signifikanter

---

Unterschied. Der Unterschied der zugrunde liegenden Absolutwerte (Verumgruppe 8,3 cm H<sub>2</sub>O, Placebogruppe 7,1 cm H<sub>2</sub>O) ist allerdings in der klinischen Praxis als wahrscheinlich nicht relevant anzusehen und wird daher auch nicht als klinisch relevanter Effekt der  $\omega$ -3-PUFA Infusion interpretiert.

Diese Ergebnisse lassen schlussfolgern, dass in beiden Gruppen dieser Untersuchung, also auch in der Placebogruppe, kein relevantes SIRS mit pulmonaler Beteiligung aufgetreten ist, welches die Lungenfunktion maßgeblich beeinträchtigte. Aufgrund des Low-Risk Patientenkollektivs war daher ein antiinflammatorischer Effekt am Organ Lunge nicht zu messen. Gleichzeitig kann dadurch aber auch festgestellt werden, dass  $\omega$ -3-PUFA die pulmonale Funktion nicht zu beeinflussen scheinen und ihre Anwendung bei herzchirurgischen Patienten diesbezüglich keine negativen Auswirkungen hat. Daher ist eine weitere Untersuchung dieses Effekts bei Patienten eines höheren Risikoprofils zu fordern.

## 5.4 Laborparameter

### **5.4.1 Inflammation**

Die Interaktion zwischen Immunzellen und inflammatorischen Zellen erfolgt zum größten Teil über Proteine, den sogenannten Interleukinen [IL], welche in der Lage sind, Zellwachstum, Zelldifferenzierung und –aktivierung in Gang zu bringen<sup>182</sup>.

IL-6 scheint eine zentrale Rolle in der Inflammation zu spielen<sup>182</sup>. Sein wichtigster Effekt ist die Stimulation der sogenannten Akutphasereaktion mit Fieber, Tachykardie, vermehrter Kapillarpermeabilität und Bildung sogenannter Akutphaseproteine<sup>8,78</sup>. IL-6 hat einen hohen laborchemischen Stellenwert, da es Aussagen über das Outcome septischer Patienten ermöglicht und in kurzer Zeit

---

bestimmt werden kann. Casey et al. berichten über eine Mortalität von fast 75% bei septischen Patienten, falls die IL-6-Konzentration im Serum einen Wert von 500 pg/ml übersteigt<sup>79</sup>.

Kardiochirurgische Operationen mit CPB führen zu vermehrter Freisetzung von IL-6. Diese IL-6 Anstiege stellen jedoch keine CPB-spezifische Reaktion dar, da dies auch bei anderen großen, nicht herzchirurgischen Operationen zu beobachten ist<sup>80</sup>. Der Anstieg zeigt üblicherweise einen ersten Peak vier bis sechs Stunden postoperativ, einen zweiten nach zwölf bis 18 Stunden<sup>268</sup>.

Ein erster Peak nach sechs Stunden trat in unserer Studie ebenfalls auf. Die durchschnittlichen Absolutwerte des IL-6 unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. In der Kontrollgruppe waren die Werte jedoch tendenziell etwas höher. Eine genauere Analyse dieses Anstiegs erbrachte allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen für IL-6 sechs Stunden postoperativ. Die Integrierung der Fläche unter der Kurve (AUC, engl.: *area under the curve*) lieferte für beide Gruppen wiederum vergleichbare Werte ( $11811,5 \pm 3593,4$  bzw.  $12089,3 \pm 6491,4$  pg/ml h). Der geringfügige Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p=0,87$ ). Ein zweiter Peak zum angegebenen Zeitpunkt konnte nicht verifiziert werden, da die nächste Messung erst wieder 24 Stunden postoperativ erfolgte. Im weiteren Verlauf fielen die Werte bis 48 Stunden nach CPB bereits wieder deutlich ab, in der Kontrollgruppe etwas schneller als in der Verumgruppe. Dieser Abfall entspricht den Ergebnissen einer Studie von Franke et al., die einen Rückgang des IL-6 auf Basiswerte am dritten postoperativen Tag fanden<sup>268</sup>. Dieser zeitliche Verlauf war in beiden Gruppen ähnlich, ein signifikanter Unterschied nicht zu erkennen.

---

---

$\omega$ -3-PUFA können über eine Beeinflussung der Eicosanoidsynthese zu einer verminderten Freisetzung des proinflammatorischen IL-6 führen. Die orale bzw. enterale Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA (EPA) verringerte in einer Studie von Tashiro et al. nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen signifikant die postoperative IL-6 Produktion<sup>195</sup>. Diesen Effekt erhofften wir uns von der perioperativen Gabe von  $\omega$ -3-PUFA auch bei unseren herzchirurgischen Patienten. Wir konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede der IL-6 Spiegel in der Verumgruppe messen.

Das Vorliegen von IL-6 Werten über 1000 pg/ml wird mit einer vermehrten Morbidität und Mortalität in Zusammenhang gebracht<sup>23</sup>. In Kombination mit den üblichen Definitionskriterien sprechen Kilger et al. in diesem Fall von schwerem SIRS<sup>7</sup>. Sie fanden bei 32% ihrer Patienten Werte über 1000 pg/ml, allerdings untersuchten sie Hochrisikopatienten für SIRS. Derartig hohe IL-Werte traten in unserer Studie nicht auf; der maximal gemessene Wert betrug bei einem Patienten der Kontrollgruppe 680 pg/ml, durchschnittlich wurden  $281,10 \pm 128,63$  bzw.  $321,92 \pm 159,64$  pg/ml gemessen. Als Ursache kommt hier in Betracht, dass die an der Studie teilnehmenden Patienten aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien keine Risikopatienten für ein schweres SIRS darstellten.

Die IL-6 Konzentrationen korrelieren direkt mit dem Ausmaß des VDS<sup>252</sup>. Folge ist ein vermehrter Bedarf an Vasopressoren bzw. Katecholaminen mit steigendem IL-6. Die IL-6 Werte waren in beiden Gruppen vergleichbar. Der nicht signifikant verschiedene Bedarf an Volumen und Vasopressoren zwischen den beiden Gruppen spricht für keinen wesentlichen Unterschied im Ausmaß des VDS.

IL-6 wird neben inflammatorischen Zellen auch noch aus Fettgewebe freigesetzt. Die Werte korrelieren direkt mit dem BMI<sup>269</sup>. Der durchschnittliche BMI war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden; aufgrund der Einhaltung des

---

Einschlusskriteriums (BMI zwischen 18 und 30 kg/m<sup>2</sup>) traten keine extremen Abweichungen im BMI auf. Eine Beeinflussung der IL-6 Werte durch den BMI ist daher nicht zu erwarten.

Als Reaktion auf die IL-6 Freisetzung aus aktivierten Leukozyten wird in der Leber das Akutphaseprotein CRP gebildet<sup>270</sup>. Infektionen, Verbrennungen, Traumata und jede Art von Operation verursachen eine Erhöhung der CRP-Konzentrationen im Plasma. Es steigt nach herzchirurgischen Operationen bis zum fünften postoperativen Tag kontinuierlich an<sup>268,271</sup>. Dieser Verlauf zeigte sich auch in der vorliegenden Studie; bis 48 Stunden postoperativ war ein paralleler Anstieg in beiden Gruppen zu beobachten. Die Plasmakonzentrationen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Zu späteren Zeitpunkten wurden keine Messungen mehr durchgeführt; ein allmählicher Abfall des CRP wäre ab 72 Stunden postoperativ zu erwarten gewesen.

Boeken et al. stellten fest, dass eine präoperative Erhöhung des CRP auf Werte größer 5 pg/ml zu einer höheren Rate an postoperativen septischen Komplikationen nach CPB führt<sup>272</sup>. Gaudino et al. konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen<sup>273</sup>. In unserer Studie lag der Ausgangswert des CRP bei den Patienten im Mittel bei 0,25 pg/ml; die möglichen Auswirkungen einer präoperativen Erhöhung hatten daher keinen Einfluss auf die Inflammation.

Ein weiterer inflammatorischer Marker ist das PCT. Ein Anstieg von PCT nach herzchirurgischen Operationen korreliert mit dem Auftreten einer systemischen Inflammation und ihrer Komplikationen in der frühen postoperativen Phase. Sowohl Meisner et al. als auch Aouifi et al. zeigten einen signifikanten Anstieg des Serum-PCT nach Anwendung eines CPB mit einem Peak am ersten postoperativen Tag<sup>24,25</sup>. Dieser Anstieg scheint an ein postoperatives SIRS gebunden und nicht von der

---

---

operativen Technik abhängig zu sein<sup>274</sup>. Kilger et al. hatten allerdings einen signifikant höheren Anstieg des PCT nach dem CPB im Vergleich zu Operationen ohne CPB gefunden<sup>275</sup>. Entwickelt sich aus SIRS ein MODS, steigt das PCT wiederum signifikant an<sup>26</sup>. Vor allem bei Patienten, die an den Folgen eines MODS verstarben, konnten Sablotzki et al. massiv erhöhte Werte nachweisen<sup>19</sup>. Ein Normwert für PCT nach Herzoperationen ist bisher nicht definiert; Meisner et al. fanden jedoch signifikant mehr postoperative Komplikationen ab einer Konzentration von 2 ng/ml<sup>274</sup>. Studienergebnisse von Arkader et al. zeigten einen Peak des PCT 24 Stunden postoperativ, gefolgt von einem beginnenden Abfall 48 Stunden postoperativ<sup>271</sup>. Exakt diesen zeitlichen Verlauf erbrachten auch unsere Ergebnisse. Die maximalen Werte des PCT betragen in beiden Studiengruppen durchschnittlich weniger als 1 ng/ml, Absolutwerte größer als 2 ng/ml (maximal 4,3 ng/ml) erreichten in der Verumgruppe drei, in der Kontrollgruppe ein Patient. Bei allen Patienten fielen die Werte nach 24 Stunden bereits wieder ab. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Ein erneuter Anstieg als Hinweis auf Übergang in ein MODS trat bei keinem Patienten auf.

Operationen und Entzündungen führen zu einem Anstieg der Leukozytenzahlen. Eine Erhöhung auf mehr als  $12 \cdot 10^9/l$  gilt als eines der Kriterien für das Vorliegen eines SIRS. In der klinischen Situation zeitnah nach einer herzchirurgischen Operation kann dieses als das einzige nicht iatrogen beeinflusste Kriterium angesehen werden, da sowohl Körpertemperatur als auch Atmung und Kreislauf therapeutisch beeinflusst werden. Die Leukozyten stiegen ausgehend von Normwerten vor dem CPB in beiden Gruppen bis 48 Stunden postoperativ kontinuierlich an; es wurden durchschnittlich  $9,32 \pm 1,71$  bzw.  $8,95 \pm 1,84 \cdot 10^9/l$  Leukozyten gemessen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den

---

---

Gruppen. Mehr als  $12 \cdot 10^9/l$ , was als ein Kriterium für SIRS gilt, fanden wir bei jeweils vier Patienten der Verum- und Kontrollgruppe. Definitionsgemäß hat demnach bei gleich vielen Patienten in jeder Gruppe aufgrund der Anzahl der postoperativen Leukozyten ein Kriterium für ein SIRS vorgelegen.

TNF- $\alpha$  zählt wie die IL zu den proinflammatorischen Cytokinen. Es greift in eine Vielzahl der an SIRS beteiligten Systeme ein; es führt zu einer drastischen Erhöhung der systemischen Gefäßwandpermeabilität. Die Beeinflussung der Barrierefunktion der Lungengefäße führt zu erhöhtem Wassergehalt in der Lunge und damit schlechterer Oxygenierung<sup>276</sup>. Stimulation durch TNF- $\alpha$  führt zur Aktivierung von NF- $\kappa$ B. Dieser führt zur vermehrten Expression endothelialer proinflammatorischer Cytokine und von Leukozytenadhäsionsmolekülen<sup>37</sup>. TNF- $\alpha$  wird unter anderem von Makrophagen und Monozyten produziert und steigt typischerweise von Ende des CPB bis etwa zwei Stunden danach an. Der Spiegel kann einem zweigipfligen Verlauf folgen mit einem zweiten Peak 18 Stunden postoperativ<sup>2</sup>. Unsere Daten zeigten einen Peak sechs Stunden postoperativ; ein möglicher zweiter Peak nach 18 Stunden konnte nicht gezeigt werden, dies war dadurch bedingt, dass die nächste Messung erst nach 24 Stunden erfolgte. Der Verlauf des TNF- $\alpha$  erfolgte in beiden Gruppen weitgehend parallel; der Unterschied war nicht signifikant.

Die Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA kann über die Beeinflussung der Eicosanoidsynthese die Freisetzung von TNF- $\alpha$  vermindern. Möglicherweise spielt auch ein weiterer Mechanismus auf Stufe der Transkription dabei eine Rolle<sup>194</sup>. Eine über vier Stunden mit  $\omega$ -3-PUFA behandelte Makrophagenkultur produzierte nach Stimulation mit LPS-Endotoxin eine signifikant geringere Menge TNF- $\alpha$  als eine mit  $\omega$ -6-PUFA vorbehandelte Vergleichskultur<sup>193</sup>. Durch eine Anreicherung der Diät gesunder Freiwilliger mit  $\omega$ -3-PUFA konnte eine reduzierte Produktion von TNF- $\alpha$  in

---

mononuklearen Zellen nach inflammatorischer Stimulation mit Endotoxin gezeigt werden<sup>192</sup>. Durch die Infusion von  $\omega$ -3-PUFA sollte in vorliegender Studie ebenfalls eine verminderte TNF- $\alpha$  Produktion erreicht werden. Aufgrund der Ähnlichkeit der Werte kann jedoch von keiner Beeinflussung der TNF- $\alpha$  Freisetzung durch  $\omega$ -3-PUFA in der Verumgruppe und damit keiner Modulation der Inflammation ausgegangen werden.

In unserer Untersuchung lagen die gemessenen Werte für TNF- $\alpha$  vor CPB für uns nicht erklärbar deutlich über den in anderen Studien gemessenen TNF- $\alpha$ -Spiegeln<sup>277,278</sup>. Verglichen mit anderen Studien an CABG Patienten zeigte sich jedoch bei uns ein insgesamt deutlich geringerer relativer Anstieg hinsichtlich der Ausgangswerte. Während unsere Maximalwerte lediglich etwa 1,5fach höher lagen als die Werte vor CPB konnten andere Autoren einen 6-7fachen Anstieg nachweisen<sup>277,278</sup>. Insgesamt scheint die inflammatorische Antwort bei unseren Patienten folglich eher gering ausgeprägt gewesen zu sein.

Durch proteolytische Abspaltung der extrazellulären Domänen zellständiger TNF-Rezeptoren entstehen TNF-bindende Proteine, die als lösliche TNF-Rezeptoren TNFrp55 und TNFrp75 bezeichnet werden<sup>91</sup>. TNF- $\alpha$  wird durch die löslichen Rezeptoren gebunden und kann damit keine TNF- $\alpha$  typischen Reaktionen mehr auslösen. Herzchirurgische Operationen triggern neben der Freisetzung von TNF- $\alpha$  auch die der löslichen Rezeptoren TNFrp55, noch ausgeprägter erscheint dieser Effekt bei Patienten, die ein SIRS oder MODS entwickeln<sup>92</sup>. TNFrp55 ist der verlässlichste Parameter für eine Cytokinämie und korreliert hervorragend mit dem klinischen Outcome der Patienten<sup>93,94</sup>. Erhöhte Plasmaspiegel werden mit einer erhöhten Morbidität nach herzchirurgischen Operationen mit einem CPB in

---

Verbindung gebracht. Bereits präoperativ erhöhte Werte sind starke Prädiktoren für postoperative Komplikationen sowie einen verlängerten Intensivaufenthalt<sup>93</sup>.

Wir haben beide Rezeptoren bei unseren Studienpatienten bestimmt. Dabei zeigte sich präoperativ jeweils kein Unterschied zwischen den Gruppen für beide Rezeptoren. Wir konnten einen kontinuierlichen Anstieg bis 24 Stunden postoperativ beobachten, auch hierbei unterschieden sich die Gruppen nie signifikant voneinander. In einer Studie von el-Barbary et al. war ein postoperatives SIRS bzw. MODS verbunden mit einem etwa fünffachen Anstieg des TNF $\alpha$  nach 24 Stunden verglichen mit präoperativen Werten; Patienten ohne SIRS oder MODS zeigten lediglich einen etwa 1,75 fachen Anstieg<sup>94</sup>. Dies entspricht auch in etwa dem Verlauf bei unseren Studienpatienten: ausgehend von durchschnittlich 1,98 ng/ml präoperativ wurden 24 Stunden nach dem CPB 3,77 ng/ml gemessen, was einem etwa 1,9 fachen Anstieg entspricht. Auch der höchste gemessene Wert von 6,20 ng/ml bei einem Patienten der Kontrollgruppe stellt nur eine Verdreifachung des Ausgangswertes dar. Die gemessenen Werte sprechen daher nicht für das Auftreten von wesentlichen inflammatorischen Triggern bei unseren Patienten.

Hochrisikopatienten für postoperative Komplikationen hatten in einer Studie von Pilz et al. 24 Stunden postoperativ signifikant erhöhte Werte für TNF $\alpha$  (9,2 vs. 4,2 ng/ml)<sup>279</sup>. Der in vorliegender Studie erhobene Durchschnittswert von 3,77 ng/ml lässt folglich schließen, dass die in der hier vorgestellten Untersuchung eingeschlossenen Patienten keine Hochrisikopatienten für postoperative Komplikationen oder Organdysfunktionen darstellten.

Insgesamt zeigt sich kein Unterschied der inflammatorischen Parameter zwischen den Gruppen. Die Ausprägung bzw. das Auftreten von SIRS war folglich in den Gruppen nicht verschieden. Grund hierfür könnte auch wieder die Tatsache sein,

---

dass ausschließlich Patienten mit niedrigem Risiko für postoperatives SIRS eingeschlossen worden sind. Das Ausmaß der Cytokinantwort bei CPB korreliert mit der Dauer des CPB bzw. der Aortenklemmzeit<sup>32</sup> und grundsätzlich mit der OP-Dauer. Durch unsere Einschlusskriterien (keine Kombinationseingriffe, drei bis maximal fünf Bypässe, siehe oben) wählten wir Patienten mit einer voraussichtlich kurzen CPB- bzw. Aortenklemmzeit. Es war daher insgesamt eine geringe Cytokinantwort zu erwarten und die Studie eventuell mit einer deutlich zu geringen Fallzahl ausgestattet, um den Effekt einer perioperativen antiinflammatorischen Therapie zu beweisen. Es muss jedoch klargestellt werden, dass insgesamt das Ziel und der Charakter einer hypothesengenerierenden Studie gewählt wurde.

#### **5.4.2 Reperfusionsschaden**

Das Myokard wird durch Ischämie und die darauffolgende Reperfusion während des CPB geschädigt. Charakterisiert wird diese Schädigung durch die Freisetzung der herzspezifischen Enzyme Troponin I und CK-MB. Beide Enzyme zeigen üblicherweise einen Peak sechs Stunden nach CPB<sup>280</sup>. Dies konnte in der vorliegenden Studie bei CK-MB ebenfalls beobachtet werden. In beiden Gruppen zeigten die Werte sehr ähnliche Verläufe ohne signifikanten Unterschied. Das Troponin I stieg in beiden Gruppen zwischen sechs und 24 Stunden nach CPB noch minimal an, der Verlauf war aber in beiden Gruppen wiederum nicht signifikant verschieden.

Vitamin E ist ein fettlösliches Vitamin, dessen Hauptfunktion die eines Antioxidans darstellt; es wirkt als freier Radikalfänger und ist in der Lage, mehrfach ungesättigte Fettsäuren in Membranlipiden, Lipoproteinen und Depotfett vor einer Zerstörung durch Oxidation (Lipidperoxidation) zu schützen. Während des CPB entstehen große

---

Mengen freier Radikale, diese werden vor allem von durch proinflammatorischen Cytokinen stimulierten Leukozyten freigesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass Vitamin E die Konzentration freier Radikale im Plasma vermindert<sup>281</sup>. Während des CPB vermindert sich die Menge des endogenen Vitamin E, es wird durch die entstehenden freien Radikale verbraucht. Diesen zeitlichen Verlauf konnten wir auch bei dem hier vorgestellten Patientenkollektiv beobachten.

Die Vitamin E Werte waren in beiden Gruppen bei Studieneinschluss am höchsten, nahmen bis 24 Stunden postoperativ kontinuierlich ab und stiegen bis 48 Stunden nach OP schließlich wieder an. Die absoluten Vitamin E Konzentrationen waren dabei in der Verumgruppe zu allen Zeitpunkten höher als in der Placebogruppe, ab 6 Stunden nach OP ergab sich sogar jeweils ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dieser Unterschied lässt sich jedoch dadurch erklären, dass in der Verum-Studienmedikation im Gegensatz zur Kontrollsubstanz Vitamin E enthalten war (all-rac- $\alpha$ -Tocopherol; siehe 3.5.1), die Zufuhr von Vitamin E war folglich ein Nebeneffekt der Verumsubstanz, welcher sich auch signifikant messbar darstellte.

Schon früher wurde postuliert, dass freie Radikalfänger möglicherweise ein wirksames therapeutisches Agens darstellen könnten, vor allem hinsichtlich der Verminderung eines Myokardschadens, das heißt der Freisetzung von CK-MB als spezifischem Marker, durch die freien Radikale; gezeigt werden konnte das bisher jedoch noch nicht. Auch ein klinisch relevanter Vorteil der Applikation von Antioxidantien konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Da wir keine Unterschiede im Verlauf der CK-MB-Massenkonzentrationen zeigen konnten, hatte die Zufuhr von Vitamin E mit der Verumsubstanz bzw. die Zufuhr der  $\omega$ -3-PUFA also keine Veränderungen der CK-MB zur Folge, was als Zeichen einer

---

geringeren Myokardschädigung durch Beeinflussung der inflammatorischen Reaktion hätte gewertet werden können. Zusammenfassend muss also postuliert werden, dass in dem untersuchten Setting durch Zufuhr der Studienmedikation kein wesentlicher Einfluss auf den insgesamt gering ausfallenden Reperfusionsschaden festgestellt werden konnte.

Große Operationen führen durch die Schädigung von Skelettmuskelzellen zu einer postoperativen Erhöhung der CK. Die Aktivität ist dabei abhängig von der Größe des Traumas. Bei unseren Studiengruppen zeigte sich erwartungsgemäß ein deutlicher postoperativer Anstieg der CK, in der Verumgruppe war der sechs Stunden postoperativ gemessene Wert signifikant höher als in der Placebogruppe. Dies lässt sich dahingehend interpretieren, dass die Patienten der Verumgruppe ein größeres operatives Trauma mit vermehrtem Muskelschaden erlitten hatten, obwohl wir mit Hilfe der Ein- und Ausschlusskriterien die Patienten so gewählt hatten, dass die Operationen hinsichtlich Dauer und Umfang (Anzahl der Bypässe, keine Kombinationseingriffe, etc.) und somit dem operativen Gewebeschaden vergleichbar sein sollten. Die Operationszeiten unterschieden sich tatsächlich nur minimal zwischen den Gruppen. Auch der Mittelwert der Bypassanzahl ist nicht signifikant verschieden, jedoch haben die Patienten der Verumgruppe absolut etwas mehr Bypässe bekommen als die der Placebogruppe; die beiden Patienten, die fünf Bypässe erhielten, stammen beide aus der Verumgruppe; auch findet man hier mehr Patienten mit vier Bypässen. Da mit zunehmender Anzahl der Bypässe bei einem Patienten die Zahl der peripheren Venenbypässe (im Verhältnis zu Bypässen aus der Arteria mammaria interna) zunimmt, kann man annehmen, dass in der Verumgruppe durch die vermehrte Entnahme peripherer Venen ein größeres operatives Trauma entstanden ist. Dies könnte den Unterschied in der CK-Freisetzung erklären.

---

Eventuell war auch die Anzahl der arteriellen Bypässe in der Kontrollgruppe generell höher als in der Verumgruppe; dazu liegen jedoch keine detaillierten Daten vor.

Des Weiteren kann auch eine negative Auswirkung der  $\omega$ -3-PUFA nicht ausgeschlossen werden. Da sich allerdings weder in einem der weiter oben angeführten Parameter (CK-MB, Troponin I) noch klinisch ein Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt hat, scheint ein Zusammenhang sehr unwahrscheinlich zu sein.

### **5.4.3 Gerinnung**

Herzchirurgische Operationen führen aufgrund von Blutverlust, Hämodilution und Volumenzufuhr häufig zu einem Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit mit Notwendigkeit der Transfusion. Erwartungsgemäß fielen auch in unserer Studie die Werte von Hämoglobin und Hämatokrit im Verlauf ab, es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, so dass sich kein Hinweis auf einen vermehrten Blutverlust in der Verumgruppe ergibt. Dies spiegelte sich zusätzlich auch darin wieder, dass sich kein relevanter Unterschied in den Drainageflüssigkeiten und im geschätzten Blutverlust feststellen ließ. Als unterer Grenzwert des Hämatokrit, ab dem transfundiert werden sollte, waren 26% festgelegt worden. Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erhöht direkt die Konzentration inflammatorischer Mediatoren, unter anderem IL-6, und stimuliert indirekt die inflammatorische Antwort. Fremdblut verstärkt folglich die proinflammatorische Antwort bei herzchirurgischen Operationen. Dies kann zum Teil die erhöhte Morbidität bei Patienten erklären, die intraoperativ größere Mengen Fremdblut erhalten haben<sup>282</sup>. Die Gabe von Fremdblut war laut Studienprotokoll beschränkt auf maximal drei Erythrozytenkonzentrate; Mehrbedarf führte zum

---

---

Ausschluss, um eine dadurch bedingte Beeinflussung der Inflammation möglichst gering zu halten.

In der Verumgruppe wurden acht Patienten Erythrozytenkonzentrate transfundiert, in der Placebogruppe zehn Patienten, kein Patient erhielt mehr als drei Transfusionseinheiten. Die transfundierte Gesamtmenge unterschied sich dabei nicht signifikant. Dies ist auch unter dem Aspekt relevant, dass den  $\omega$ -3-PUFA in der Vergangenheit negative Effekte auf die Hämostase nachgewiesen wurden. Sie beeinflussen die Blutungszeit<sup>168</sup>, vermindern die Blutviskosität und die Fibrinogenkonzentration<sup>78</sup>. Allerdings konnten bisher keine vermehrten intraoperativen Blutverluste oder Blutungskomplikationen bei allgemeinchirurgischen<sup>168</sup> und CABG Patienten nachgewiesen werden<sup>78</sup>. Heller et al. konnten keine signifikante Beeinträchtigung von Gerinnungsparametern und Thrombozytenfunktion zeigen<sup>283</sup>. Nelson et al. verglichen mehrere Gerinnungsparameter vor und nach der Zufuhr größerer Mengen (6g/Tag) von  $\omega$ -3-PUFA, genauer DHA; sie fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich Thrombozytenaggregation *in vitro*, Prothrombinzeit („Quick“), PTT oder ATIII<sup>284</sup>. Die Gerinnungsparameter Quick, PTT und ATIII sowie die absoluten Thrombozytenzahlen waren in unserer Studie postoperativ vermindert, der Verlauf glich sich aber in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Der Einsatz von  $\omega$ -3-PUFA nach großen abdominalen Eingriffen war auch bereits in einer Studie von Heller et al. hinsichtlich der plasmatischen Gerinnung und der Thrombozytenfunktion als sicher eingestuft worden<sup>283</sup>. Die Ergebnisse der hier durchgeführten Untersuchung bestätigen ebenfalls, dass keine vermehrte Blutungsneigung bzw. kein vermehrter Transfusionsbedarf in der Gruppe, die  $\omega$ -3-PUFA erhalten hatte, aufgetreten ist. Somit kann eine klinisch relevante Beeinträchtigung der

---

---

Thrombozytenfunktion und der Gerinnungsaktivität für das hier untersuchte Patientenkollektiv verneint werden.

Da perioperativer Blutverlust mit Notwendigkeit der Transfusion von Blutprodukten bei herzchirurgischen Operationen häufig ist, erhielten alle Patienten intraoperativ Aprotinin (low dose; 3 Mio KIU). Es wirkt als Inhibitor der Kontaktaktivierung der intrinsischen Gerinnung. In mehreren Studien konnte durch den Einsatz von Aprotinin eine deutliche Verringerung des mittleren Blutverlustes und des Transfusionsbedarfs während und nach herzchirurgischen Operationen gezeigt werden<sup>32</sup>. Aprotinin wird jedoch über eine verminderte Thrombozytenaktivierung, Aufrechterhaltung der Thrombozytenfunktion sowie verminderter Komplementaktivierung auch eine antiinflammatorische Rolle zugesprochen<sup>148</sup>. Es verbessert die Homöostase indirekt durch Hemmung der Plasmaproteasen Kallikrein und Plasmin<sup>32</sup>. Die Aprotininingabe könnte, zusätzlich zu der Tatsache, dass Patienten eines niedrigen Risikoprofiles untersucht wurden, eine inflammatorische Reaktion bei unseren Patienten verhindert oder zumindest vermindert haben, so dass deshalb kein klinisch relevantes oder messbar beeinflussbares SIRS aufgetreten ist. Da beide Studiengruppen die gleiche Menge Aprotinin erhalten haben, sind diesbezüglich keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu erwarten, eine Beeinflussung hätte gleichsinnig stattgefunden.

## 5.5 Sicherheitsaspekt

Hinsichtlich mehrerer Aspekte konnten wir zeigen, dass die Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA für die Patienten sicher war; es traten keine Komplikationen der Hämostase, der Nieren- oder Lungenfunktion auf, die mit den  $\omega$ -3-PUFA in Zusammenhang gebracht werden konnten.

---

Die generell gute Verträglichkeit von  $\omega$ -3-PUFA war schon früher bestätigt worden<sup>168</sup>. Die bekannten Nebenwirkungen wie fischiger Geschmack und Venenreizung traten zwar auch in unserem Patientenkollektiv auf, waren aber selten und für alle Patienten unproblematisch und selbstlimitierend. Bei zwei Patienten trat ein AE im Sinne einer Venenreizung auf, hier ist ein Zusammenhang mit den  $\omega$ -3-PUFA herstellbar; für alle anderen während der Studie aufgetreten AE schien ein Zusammenhang mit der Studienmedikation sehr unwahrscheinlich. Das gilt auch für das einzige SAE, das in der Verumgruppe auftrat. Hierbei handelte es sich um beidseitige Retinainfarkte; diese Komplikation ist ein im Rahmen herzchirurgischer Operationen bekanntes Risiko<sup>285</sup>.

Die Anwendung von  $\omega$ -3-PUFA scheint somit für herzchirurgische Patienten sicher zu sein.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung erbrachten keine eindeutigen Hinweise darauf, dass die perioperative Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA durch die Reduzierung oder Vermeidung von SIRS das klinische Outcome von Patienten nach dem CPB verbessert. Dies könnte daraus resultieren, dass in die Studie nur Patienten mit einem geringen Risiko für postoperatives SIRS nach CABG eingeschlossen wurden und durch die Anwendung von Aprotinin eine Substanz mit bereits bekanntem potenten antiinflammatorischem Potential intraoperativ verabreicht wurde. Möglicherweise würde heutzutage bei Patienten mit mittlerem oder hohem präoperativem Risiko und damit größerer Wahrscheinlichkeit für postoperative Organdysfunktionen die Anwendung der  $\omega$ -3-PUFA zu signifikanten klinischen Ergebnissen führen. Insbesondere, da die Anwendung von Aprotinin heute als obsolet einzustufen ist. Aufgrund fehlender Komplikationen und Unterschiede mit klinischer Relevanz zwischen den beiden Patientenkollektiven kann die

---

Verabreichung der Studienmedikation bei den hier untersuchten Low-Risk Patienten als unbedenklich eingestuft werden.

Die Patientenzahl war vergleichsweise niedrig gewählt, was die statistische Aussagekraft einschränkt. Durch eine größere Anzahl von Patienten könnten einige Parameter mit einem Trend zu unterschiedlichen Messwerten oder Verläufen das Signifikanzniveau überschreiten.

## Zusammenfassung

Herzchirurgische Operationen unter Verwendung eines CPB gehen regelmäßig mit dem Auftreten eines SIRS einher. Eine wichtige Rolle bei dieser inflammatorischen Reaktion spielen die Eicosanoide, welche aus  $\omega$ -6-PUFA gebildet werden.  $\omega$ -3-PUFA werden über eine Beeinflussung des Eicosanoidstoffwechsels antiinflammatorische Eigenschaften zugesprochen. Ziel der vorliegenden hypothesengenerierenden Studie war es deshalb, durch intravenöse Zufuhr von  $\omega$ -3-PUFA die inflammatorische Reaktion auf den CPB abzuschwächen und dadurch ein besseres klinisches Outcome der Patienten zu erreichen oder Trends aufzuzeigen, die eine Reevaluation dieses perioperativen antiinflammatorischen Konzepts rechtfertigen.

Es wurden insgesamt 40 Patienten in einem prospektiv doppelblind randomisierten Studiendesign untersucht. Als Zielparameter waren zum einen die hämodynamische Stabilität, charakterisiert anhand von Volumenbedarf und kreislaufwirksamen Medikamenten, und zum anderen die Ausprägung der auftretenden Entzündungsreaktion, gemessen anhand inflammatorischer Parameter im Blut definiert worden. Gleichzeitig sollte die Unbedenklichkeit der verwendeten Substanz (Omegaven® Fresenius) bei herzchirurgischen Patienten belegt werden.

Es zeigten sich weder hinsichtlich des Volumenbedarfs noch der Entzündungsparameter signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, lediglich der Bedarf an kreislaufwirksamen Medikamenten und die postoperative Beatmungszeit war tendenziell in der Verumgruppe geringer. Aufgrund der hier vorliegenden Ergebnisse muss die weitere Evaluation und Untersuchung einer perioperativen Infusion von  $\omega$ -3-PUFA bei einem größeren Kollektiv mit einem höheren Risiko für das Entstehen eines postoperativen SIRS gefordert werden. Als definitives Ergebnis konnte die Unbedenklichkeit der Studiensubstanz bei herzchirurgischen Patienten dieses Risikoprofils gezeigt werden.

---

---

## Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
ACE	angiotensin converting enzyme
ACT	activated clotting time
AE	adverse event
ALA	$\alpha$ -Linolensäure
ALI	acute lung injury
APACHEII	acute physiology and chronic health evaluation score
ATIII	Antithrombin III
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body Mass Index
CABG	aortokoronare Bypassoperation
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase Klasse MB
cNOS	physiologische Stickoxidsynthetase
COX	Cyclooxygenase
CPB	kardiopulmonaler Bypass
CRP	C-reaktives Protein
ZVD	zentraler Venendruck
DAP	diastolischer arterieller Druck
DHA	Docosahexaensäure
ecNOS	Endothelzellstickoxidsynthetase
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPA	Eicosahexaensäure
EVLW/EVLWI	extravaskuläres Lungenwasser/-index
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GEDV/GEDVI	globales enddiastolisches Volumen/-index

---

---

HDA	High Dose Aprotinin
HETE	Hydroxyfettsäure
HMWK	high molecular weight kininogen
HR	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	Linolsäure
LDA	Low Dose Aprotinin
LOX	Lipoxygenase
LPS	Lipopolysaccharid
LT	Leukotriene
MAP	mittlerer arterieller Druck
MODS	Multiorganversagen
NF- $\kappa$ B	nuklearer Faktor Kappa B
NO	Stickoxid
NOS	Stickoxidsynthetase
NSAR	nichtsteroidale Antiphlogistika
OPCAB	off pump coronary artery bypass grafting
PAF	platelet-activating factor
PCT	Procalcitonin
PDE	Phosphodiesterase
PECAM	platelet endothelial adhesion molecule

---

PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PG	Prostaglandine
PTT	partielle Thromboplastinzeit
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SAE	severe adverse event
SAP	systolischer arterieller Druck
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SV/SVI	Schlagvolumen/-index
SVR/I	systemischer vaskulärer Widerstand/-index
TEE	transösophageale Echokardiografie
TGF- $\beta$	transforming growth factor $\beta$
TNFr1 und 2	löslicher TNF Rezeptor 1 und 2 (auch: TNF-Rp55/75)
TNF- $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor $\alpha$
t-PA	tissue plasminogen activator
TX	Thromboxan
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VDS	vasodilatatorisches Syndrom
$\omega$ -6-PUFA	Omega-6-Fettsäuren
$\omega$ -3-PUFA	Omega-3-Fettsäuren

# Anhang

## I: Einverständniserklärung

### 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      Ort, Datum      Unterschrift des Arztes

Patientennummer: \_\_\_\_\_ Patienteninitialen: \_\_\_\_\_



---

**II: Routinelabor**

Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit

PTT, Quick, Antithrombin III, Thrombozyten

Na, K, Ca, Mg, Cl

Troponin I, CK, CK-MB (Massenkonzentration)

CRP, PCT

GOT, GPT,  $\mu$ GT, AP, Gesamtbilirubin, PCHE

Lipase,  $\alpha$ -Amylase, LDH

TSH, fT3, fT4

Kreatinin, Harnstoff

Triglyceride

**III: Ideal Body Weight [kg]**

Männer:  $50 + 2,3 (\text{Größe (in cm)} \times 2,54^{-1} - 60)$

Frauen:  $45,5 + 2,3 (\text{Größe (in cm)} \times 2,54^{-1} - 60)$

**IV: Algorithmus für Extubation**

1. Patient ist wach und kontaktfähig, befolgt Aufforderungen
2. Schutzreflexe vollständig vorhanden
3. adäquate Atemmechanik,  $f/Vt$  ratio  $< 105$ , Atemfrequenz  $< 30/\text{min}$
4. Horowitz-Index ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $> 200$ ,  $\text{PaCO}_2 < 55$  mmHg
5. pH-Wert  $> 7,25$  und  $< 7,5$
6. MAP  $\geq 70$  mmHg

[According to: Esteban A. and Alia I. *Int. Care Med.* 98; 24:999-1008

Cheng DCH et al. *Anest. Analg.* 2001; 92:1094-1102]

**V: Algorithmus für Beendigung der Pacertherapie:**

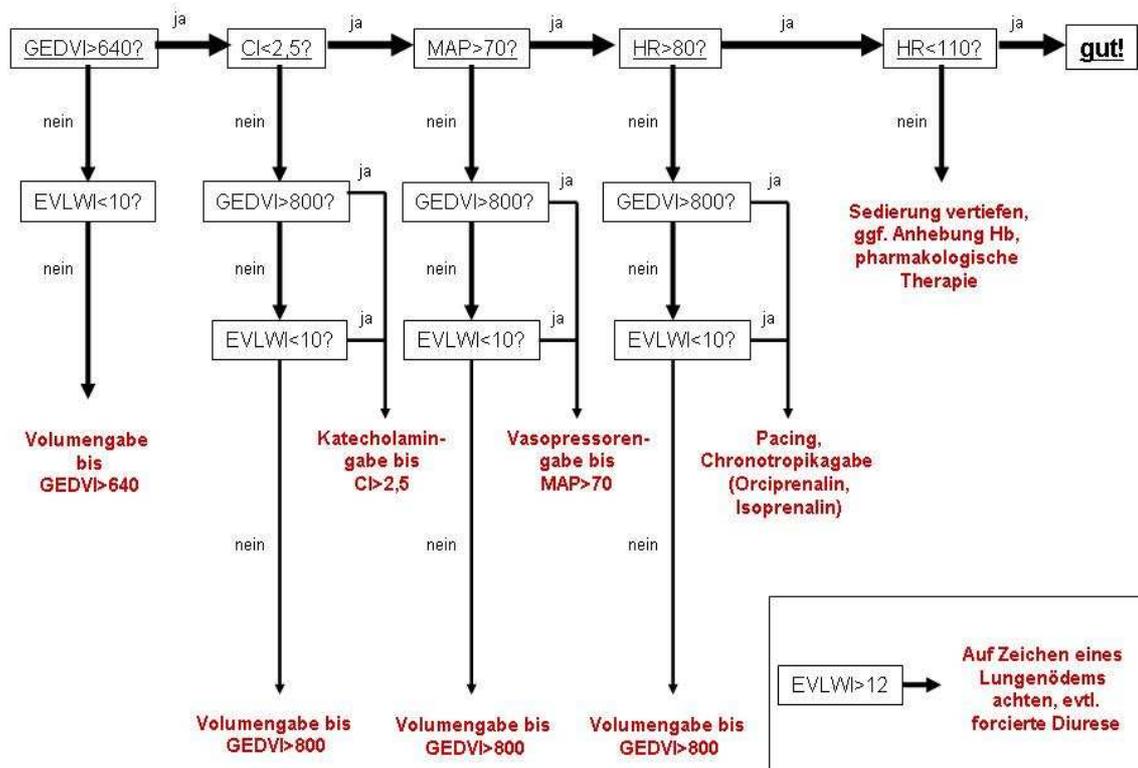
1. Versuch, das Pacing zu beenden alle 6-8 Stunden nach OP-Ende
2. Eigenfrequenz > 65 Schläge/min
3. MAP-Abfall < 15% bzw. keine Erhöhung der Katecholamindosis erforderlich

**VI: Algorithmus für Verlegung von ICU auf Normalstation**

1. Patient ist extubiert, mobilisierbar und kooperativ
2. Zufriedenstellender Gasaustausch, PaO<sub>2</sub> bei Raumluft > 50 mmHg, Normokapnie
3. CK-MB ≤ 20 ng/ml oder fallend, im12-Kanal EKG keine akuten Ischämiezeichen
4. Keine Anzeichen einer bedrohlichen Infektion oder Organdysfunktion
5. Thoraxdrainage fördert < 50 ml/h´
6. Diurese > 0,5 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>
7. Keine inotrope Medikation oder Vasopressoren (außer Digoxin/Digitoxin)

*[Cheng DCH et al. Anest. Analg. 2001; 92:1094-1102]*

## VII: Algorithmus zum hämodynamischen Management



## VIII: Algorithmus für Krankenhausentlassung

1. Keine Anzeichen einer bedrohlichen Infektion oder Organdysfunktion
2. Keine inotrope Medikation oder Vasopressoren (außer Digoxin/Digitoxin)
3. Patient ist ohne Hilfe vollständig mobilisiert
4. reizlose Wundverhältnisse oder Wundheilung abgeschlossen
5. Myokardmarker im Normbereich oder abfallend

---

## Literaturverzeichnis

1. JOHNSON M R. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: are we any closer to understanding the enigma? *Crit Care Med* 1999;27:1048–50.
2. ROYSTON D. Systemic inflammatory responses to surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1996;11:177–89.
3. ASIMAKOPOULOS G. Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion* 1999;14:269–77.
4. BUTLER J, ROCKER G M, WESTABY S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552–9.
5. KRISTOF A S, MAGDER S. Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1999;27:1121–7.
6. WAN S, LECLERC J L, VINCENT J L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112:676–92.
7. KILGER ERICH, WEIS FLORIAN, BRIEGEL JOSEF, FREY LORENZ, GOETZ ALWIN E, REUTER DANIEL, NAGY ANDREAS, SCHUETZ ALBERT, LAMM PETER, KNOLL ANETTE, PETER KLAUS. Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003;31:1068–74.
8. MILLER B E, LEVY J H. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:355–66.
9. QING M, VAZQUEZ-JIMENEZ J F, KLOSTERHALFEN B, SIGLER M, SCHUMACHER K, DUCHATEAU J, MESSMER B J, VON BERNUTH G, SEGHAJE M C. Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance, and post-operative organ damage. *Shock* 2001;15:372–7.
10. KOLLEF M H, WRAGGE T, PASQUE C. Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995;107:1395–401.
11. CREMER J, MARTIN M, REDL H, BAHRAMI S, ABRAHAM C, GRAETER T, HAVERICH A, SCHLAG G, BORST H G. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1714–20.
12. FÜRST P, KUHN K S. Fish oil emulsions: what benefits can they bring? *Clin Nutr* 2000;19:7–14.
13. TAKEUCHI HIROYA, IKEUCHI SHUNJI, KAWAGUCHI YOSHIKI, KITAGAWA YUKO, ISOBE YOH, KUBOCHI KIYOSHI, KITAJIMA MASAKI, MATSUMOTO SUMIO. Clinical significance of perioperative immunonutrition for patients with esophageal cancer. *World J Surg* 2007;31:2160–7.
14. TSEKOS EVANGELOS, REUTER CLEMENS, STEHLE PETER, BOEDEN GERHARD. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin Nutr* 2004;23:325–30.
15. HELLER A, KOCH T. Immunonutrition with omega-3-fatty acids. Are new anti-inflammatory strategies in sight? *Zentralbl Chir* 2000;125:123–36.

- 
16. SPERLING R I, ROBIN J L, KYLANDER K A, LEE T H, LEWIS R A, AUSTEN K F. The effects of N-3 polyunsaturated fatty acids on the generation of platelet-activating factor-acether by human monocytes. *J Immunol* 1987;139:4186–91.
  17. DELLINGER R PHILLIP, LEVY MITCHELL M, CARLET JEAN M, BION JULIAN, PARKER MARGARET M, JAESCHKE ROMAN, REINHART KONRAD, ANGUS DEREK C, BRUN-BUISSON CHRISTIAN, BEALE RICHARD, CALANDRA THIERRY, DHAINAUT JEAN-FRANCOIS, GERLACH HERWIG, HARVEY MAURENE, MARINI JOHN J, MARSHALL JOHN, RANIERI MARCO, RAMSAY GRAHAM, SEVRANSKY JONATHAN, THOMPSON B TAYLOR, TOWNSEND SEAN, VENDER JEFFREY S, ZIMMERMAN JANICE L, VINCENT JEAN-LOUIS. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
  18. RANGEL-FRAUSTO M S, PITTET D, COSTIGAN M, HWANG T, DAVIS C S, WENZEL R P. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117–23.
  19. SABLITZKI ARMIN, FRIEDRICH IVAR, MÜHLING JÖRG, DEHNE MARIUS G, SPILLNER JAN, SILBER ROLF E, CZESLIK ELKE. The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion* 2002;17:103–9.
  20. SALVO I, DE CIAN W, MUSICCO M, LANGER M, PIADENA R, WOLFLER A, MONTANI C, MAGNI E. The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21 Suppl 2:S244–249.
  21. BURDETTE STEVEN D. Systemic Inflammatory Response Syndrome [Internet]. 2010 [zitiert 2010 Juli 20]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/168943-overview#a0199>
  22. PILZ G, KÄÄB S, KREUZER E, WERDAN K. Evaluation of definitions and parameters for sepsis assessment in patients after cardiac surgery. *Infection* 1994;22:8–17.
  23. REINHART K, MENGES T, GARDLUND B, HARM ZWAVELING J, SMITHES M, VINCENT J L, TELLADO J M, SALGADO-REMIGIO A, ZIMLICHMAN R, WITHINGTON S, TSCHAIKOWSKY K, BRASE R, DAMAS P, KUPPER H, KEMPENI J, EISELSTEIN J, KAUL M. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med* 2001;29:765–9.
  24. AOUIFI A, PIRIOU V, BLANC P, BOUVIER H, BASTIEN O, CHIARI P, ROUSSON R, EVANS R, LEHOT J J. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999;83:602–7.
  25. MEISNER M, TSCHAIKOWSKY K, HUTZLER A, SCHICK C, SCHÜTTLER J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24:680–4.
  26. BOEKEN U, FEINDT P, MICEK M, PETZOLD T, SCHULTE H D, GAMS E. Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX). *Cardiovasc Surg* 2000;8:550–4.
  27. TAYLOR K M. SIRS--the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1607–8.
  28. HALL R I, SMITH M S, ROCKER G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997;85:766–82.
-

- 
29. HENSEL M, VOLK T, DÖCKE W D, KERN F, TSCHIRNA D, EGERER K, KONERTZ W, KOX W J. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998;89:93–104.
  30. KIRKLIN J K, BLACKSTONE E H, KIRKLIN J W. Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects. *Blood Purif* 1987;5:168–78.
  31. ROYSTON D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:341–54.
  32. MOJCIK C F, LEVY J H. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;71:745–54.
  33. LÖFFLER GEORG, PETRIDES PETRO E., HEINRICH PETER C. *Biochemie und Pathobiochemie*. 6. Aufl. Berlin: Springer; 2006.
  34. DOWNING S W, EDMUNDS L H. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1236–43.
  35. UTLEY J R. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Card Surg* 1990;5:177–89.
  36. SOULIKA A M, KHAN M M, HATTORI T, BOWEN F W, RICHARDSON B A, HACK C E, SAHU A, EDMUNDS L H, LAMBRIS J D. Inhibition of heparin/protamine complex-induced complement activation by Compstatin in baboons. *Clin Immunol* 2000;96:212–21.
  37. PAPARELLA D, YAU T M, YOUNG E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:232–44.
  38. CAVAROCCHI N C, ENGLAND M D, SCHAFF H V, RUSSO P, ORSZULAK T A, SCHNELL W A, O'BRIEN J F, PLUTH J R. Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass: correlation with complement activation. *Circulation* 1986;74:III130–133.
  39. GHEBREHIWET B, SILVERBERG M, KAPLAN A P. Activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment. *J Exp Med* 1981;153:665–76.
  40. CAMPBELL D J, DIXON B, KLADIS A, KEMME M, SANTAMARIA J D. Activation of the kallikrein-kinin system by cardiopulmonary bypass in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R1059–1070.
  41. SAATVEDT K, LINDBERG H, MICHELSEN S, PEDERSEN T, GEIRAN O R. Activation of the fibrinolytic, coagulation and plasma kallikrein-kinin systems during and after open heart surgery in children. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:359–67.
  42. SPEISS BRUCE D., M.D. *Relationship Between Coagulation, Inflammation and Endothelium-A Pyramid Towards Outcome*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
  43. CICALA C, CIRINO G. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. *Life Sci* 1998;62:1817–24.
  44. ESMON C T, FUKUDOME K, MATHER T, BODE W, REGAN L M, STEARNS-KUROSAWA D J, KUROSAWA S. Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 1999;84:254–9.
  45. TYRRELL D J, HORNE A P, HOLME K R, PREUSS J M, PAGE C P. Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol* 1999;46:151–208.
  46. CARR J A, SILVERMAN N. The heparin-protamine interaction. A review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999;40:659–66.
-

- 
47. CHANDLER W L, FITCH J C, WALL M H, VERRIER E D, COCHRAN R P, SOLTOW L O, SPIESS D. Individual variations in the fibrinolytic response during and after cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost* 1995;74:1293–7.
  48. MCGILVRAY I D, ROTSTEIN O D. Role of the coagulation system in the local and systemic inflammatory response. *World J Surg* 1998;22:179–86.
  49. NEUHOF C, WENDLING J, DAPPER F, BAUER J, ZICKMANN B, JOCHUM M, TILLMANN H, NEUHOF H. Endotoxemia and cytokine generation in cardiac surgery in relation to flow mode and duration of cardiopulmonary bypass. *Shock* 2001;16 Suppl 1:39–43.
  50. TAO W, ZWISCHENBERGER J B, NGUYEN T T, VERTREES R A, MCDANIEL L B, NUTT L K, HERNDON D N, KRAMER G C. Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from blood flow redistribution and increased oxygen demand. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:819–28.
  51. MARTINEZ-PELLÚS A E, MERINO P, BRU M, CANOVAS J, SELLER G, SAPIÑA J, FUENTES T, MORO J. Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 1997;23:1251–7.
  52. MÖLLHOFF T, LOICK H M, VAN AKEN H, SCHMIDT C, ROLF N, TJAN T D, ASFOUR B, BERENDES E. Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology* 1999;90:72–80.
  53. JANSEN N J, VAN OEVEREN W, GU Y J, VAN VLIET M H, EIJSMAN L, WILDEVUUR C R. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;54:744–747; discussion 747–748.
  54. BERENDES E, MÖLLHOFF T, AKEN H V, ERREN M, DENG M C, LOICK H M. Increased plasma concentrations of serum amyloid A: an indicator of the acute-phase response after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997;25:1527–33.
  55. MACLELLAN W R, SCHNEIDER M D. Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 1997;81:137–44.
  56. AEBERT H, KIRCHNER S, KEYSER A, BIRNBAUM D E, HOLLER E, ANDREESEN R, EISSNER G. Endothelial apoptosis is induced by serum of patients after cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:589–93.
  57. MONCADA S, HIGGS A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002–12.
  58. SANDISON A, EVANS T W. Nobel laurels, but where is the therapeutic advance? *Anaesthesia* 1999;54:411–2.
  59. HERSKOWITZ A, MANGANO D T. Inflammatory cascade. A final common pathway for perioperative injury? *Anesthesiology* 1996;85:957–60.
  60. MACHA M, YAMAZAKI K, GORDON L M, WATACH M J, KONISHI H, BILLIAR T R, BOROVETZ H S, KORMOS R L, GRIFFITH B P, HATTLER B G. The vasoregulatory role of endothelium derived nitric oxide during pulsatile cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 1996;42:M800–804.
  61. BUSSE R, FLEMING I. Pulsatile stretch and shear stress: physical stimuli determining the production of endothelium-derived relaxing factors. *J Vasc Res* 1998;35:73–84.
  62. SHINDO T, IKEDA U, OHKAWA F, KAWAHARA Y, YOKOYAMA M, SHIMADA K. Nitric oxide synthesis in cardiac myocytes and fibroblasts by inflammatory cytokines. *Cardiovasc Res* 1995;29:813–9.
-

- 
63. LAFHEY JOHN G, BOYLAN JOHN F, CHENG DAVY C H. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97:215–52.
  64. SALZMAN A L. Endotoxic nitrosopenia. *Intensive Care Med* 1998;24:1239–41.
  65. SANDERS D B, LARSON D F, HUNTER K, GORMAN M, YANG B. Comparison of tumor necrosis factor-alpha effect on the expression of iNOS in macrophage and cardiac myocytes. *Perfusion* 2001;16:67–74.
  66. HILL G E, SPRINGALL D R, ROBBINS R A. Aprotinin is associated with a decrease in nitric oxide production during cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1997;121:449–55.
  67. WAN S, LECLERC J L, VINCENT J L. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997;63:269–76.
  68. TØNNESEN E, CHRISTENSEN V B, TOFT P. The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol* 1996;53 Suppl:S1–10.
  69. NATHAN N, PREUX P M, FEISS P, DENIZOT Y. Plasma interleukin-4, interleukin-10, and interleukin-13 concentrations and complications after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:156–60.
  70. DONNELLY R P, FREEMAN S L, HAYES M P. Inhibition of IL-10 expression by IFN-gamma up-regulates transcription of TNF-alpha in human monocytes. *J Immunol* 1995;155:1420–7.
  71. SABLITZKI A, DEHNE M, WELTERS I, MENGES T, LEHMANN N, GÖRLACH G, OSMER C, HEMPELMANN G. Alterations of the cytokine network in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1997;12:393–403.
  72. WAN S, MARCHANT A, DESMET J M, ANTOINE M, ZHANG H, VACHIERY J L, GOLDMAN M, VINCENT J L, LECLERC J L. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:469–77.
  73. HILL G E, WHITTEN C W, LANDERS D F. The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:367–75.
  74. SABLITZKI A, MANN V, SIMM A, CZESLICK E. Changes in the cytokine network through escalating SIRS after heart surgery. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:552–9.
  75. McBRIDE W T, ARMSTRONG M A, CROCKARD A D, McMURRAY T J, REA J M. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 1995;75:724–33.
  76. KAWAMURA T, WAKUSAWA R, OKADA K, INADA S. Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* 1993;40:1016–21.
  77. DINARELLO C A. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med* 1984;311:1413–8.
  78. SIMOPOULOS A P. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991;54:438–63.
  79. CASEY L C, BALK R A, BONE R C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993;119:771–8.
  80. OHZATO H, YOSHIZAKI K, NISHIMOTO N, OGATA A, TAGOH H, MONDEN M, GOTOH M, KISHIMOTO T, MORI T. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992;111:201–9.
-

- 
81. KAWAMURA T, INADA K, NARA N, WAKUSAWA R, ENDO S. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999;27:545–8.
  82. FINN A, NAIK S, KLEIN N, LEVINSKY R J, STROBEL S, ELLIOTT M. Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:234–41.
  83. TE VELTHUIS H, JANSEN P G, OUDEMANS-VAN STRAATEN H M, STURK A, EIJSMAN L, WILDEVUUR C R. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1663–9.
  84. OHKAWA F, IKEDA U, KANBE T, KAWASAKI K, SHIMADA K. Effects of inflammatory cytokines on vascular tone. *Cardiovasc Res* 1995;30:711–5.
  85. BEUTLER B, CERAMI A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987;316:379–85.
  86. JOURNOIS D, ISRAEL-BIET D, POUARD P, ROLLAND B, SILVESTER W, VOUHÉ P, SAFRAN D. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996;85:965–76.
  87. WAN S, LECLERC J L, SCHMARTZ D, BARVAIS L, HUYNH C H, DEVIÈRE J, DESMET J M, VINCENT J L. Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid-pretreated patients. *Am Heart J* 1997;133:335–9.
  88. SABLITZKI A, WELTERS I, LEHMANN N, MENGES T, GÖRLACH G, DEHNE M, HEMPELMANN G. Plasma levels of immunoinhibitory cytokines interleukin-10 and transforming growth factor-beta in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:763–8.
  89. TABARDEL Y, DUCHATEAU J, SCHMARTZ D, MARÉCAUX G, SHAHLA M, BARVAIS L, LECLERC J L, VINCENT J L. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996;119:76–80.
  90. GIOMARELLI PIERPAOLO, SCOLLETTA SABINO, BORRELLI EMMA, BIAGIOLI BONIZELLA. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg* 2003;76:117–23.
  91. TAN L R, WAXMAN K, SCANNELL G, IOLI G, GRANGER G A. Trauma causes early release of soluble receptors for tumor necrosis factor. *J Trauma* 1993;34:634–8.
  92. WEI M, KUUKASJÄRVI P, LAURIKKA J, PEHKONEN E, KAUKINEN S, LAINE S, TARKKA M. Inflammatory cytokines and soluble receptors after coronary artery bypass grafting. *Cytokine* 2001;15:223–8.
  93. MARANO C W, GARULACAN L A, LAUGHLIN K V, IGIDBASHIAN L, TRACE C, GOLDMAN S M, SUTTER F P, REICHARD G A JR, MULLIN J M. Plasma concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor I and tumor necrosis factor during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1313–8.
  94. EL-BARBARY MAHMOUD, KHABAR KHALID S A. Soluble tumor necrosis factor receptor p55 predicts cytokinemia and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 2002;30:1712–6.
  95. ELLIOTT M J, FINN A H. Interaction between neutrophils and endothelium. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1503–8.
  96. SPRINGER T A. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346:425–34.
-

- 
97. FOREMAN K E, VAPORCIYAN A A, BONISH B K, JONES M L, JOHNSON K J, GLOVSKY M M, EDDY S M, WARD P A. C5a-induced expression of P-selectin in endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;94:1147–55.
  98. PINSKY D J, NAKA Y, LIAO H, OZ M C, WAGNER D D, MAYADAS T N, JOHNSON R C, HYNES R O, HEATH M, LAWSON C A, STERN D M. Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. *J Clin Invest* 1996;97:493–500.
  99. ASIMAKOPOULOS GEORGE. The inflammatory response to CPB: the role of leukocyte filtration. *Perfusion* 2002;17 Suppl:7–10.
  100. TÖNZ M, MIHALJEVIC T, VON SEGESSER L K, FEHR J, SCHMID E R, TURINA M I. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? *Chest* 1995;108:1551–6.
  101. KHARAZMI A, ANDERSEN L W, BAEK L, VALERIUS N H, LAUB M, RASMUSSEN J P. Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:381–5.
  102. BOYLE E M JR, MORGAN E N, KOVACICH J C, CANTY T G JR, VERRIER E D. Microvascular responses to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:30–35; discussion 36–37.
  103. BOROWIEC J W, HAGMAN L, TÖTTERMAN T H, PEKNA M, VENGE P, THELIN S. Circulating cytokines and granulocyte-derived enzymes during complex heart surgery. A clinical study with special reference to heparin-coating of cardiopulmonary bypass circuits. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;29:167–74.
  104. CEPINSKAS G, NOSEWORTHY R, KVIETYS P R. Transendothelial neutrophil migration. Role of neutrophil-derived proteases and relationship to transendothelial protein movement. *Circ Res* 1997;81:618–26.
  105. BEGHETTI M, SILKOFF P E, CARAMORI M, HOLTBY H M, SLUTSKY A S, ADATIA I. Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. *Ann Thorac Surg* 1998;66:532–4.
  106. HILL G E, WHITTEN C W. The role of the vascular endothelium in inflammatory syndromes, atherogenesis, and the propagation of disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:316–21.
  107. WESTABY S. Aprotinin in perspective. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1033–41.
  108. HORNICK P, GEORGE A. Blood contact activation: pathophysiological effects and therapeutic approaches. *Perfusion* 1996;11:3–19.
  109. CALDER PHILIP C. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003;38:343–52.
  110. SHEPPARD K A, ROSE D W, HAQUE Z K, KUROKAWA R, MCINERNEY E, WESTIN S, THANOS D, ROSENFELD M G, GLASS C K, COLLINS T. Transcriptional activation by NF-kappaB requires multiple coactivators. *Mol Cell Biol* 1999;19:6367–78.
  111. YEH CHI-HSIAO, CHEN TZU-PING, WU YI-CHENG, LIN YU-MIN, JING LIN PYNG. Inhibition of NFkappaB activation with curcumin attenuates plasma inflammatory cytokines surge and cardiomyocytic apoptosis following cardiac ischemia/reperfusion. *J Surg Res* 2005;125:109–16.
  112. SAKAGUCHI T, SAWA Y, FUKUSHIMA N, NISHIMURA M, ICHIKAWA H, KANEDA Y, MATSUDA H. A novel strategy of decoy transfection against nuclear factor-kappaB in myocardial preservation. *Ann Thorac Surg* 2001;71:624–629; discussion 629–630.
-

- 
113. KOVACICH J C, BOYLE E M JR, MORGAN E N, CANTY T G JR, FARR A L, CAPS M T, FRANK N, POHLMAN T H, VERRIER E D. Inhibition of the transcriptional activator protein nuclear factor kappaB prevents hemodynamic instability associated with the whole-body inflammatory response syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:154–62.
  114. FANTONE J C, WARD P A. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 1982;107:395–418.
  115. VOGT W, DAMERAU B, VON ZABERN I, NOLTE R, BRUNAHN D. Non-enzymic activation of the fifth component of human complement, by oxygen radicals. Some properties of the activation product, C5b-like C5. *Mol Immunol* 1989;26:1133–42.
  116. MCCORD J M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159–63.
  117. PRASAD K, KALRA J, CHAUDHARY A K, DEBNATH D. Effect of polymorphonuclear leukocyte-derived oxygen free radicals and hypochlorous acid on cardiac function and some biochemical parameters. *Am Heart J* 1990;119:538–50.
  118. PRASAD K, KALRA J, BHARADWAJ B, CHAUDHARY A K. Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am Heart J* 1992;123:37–45.
  119. FERREIRA R, LLESUY S, MILEI J, SCORDO D, HOURQUEBIE H, MOLteni L, DE PALMA C, BOVERIS A. Assessment of myocardial oxidative stress in patients after myocardial revascularization. *Am Heart J* 1988;115:307–12.
  120. SECCOMBE J F, PEARSON P J, SCHAFF H V. Oxygen radical-mediated vascular injury selectively inhibits receptor-dependent release of nitric oxide from canine coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:505–9.
  121. 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;103:1147–54.
  122. KO W, HAWES A S, LAZENBY W D, CALVANO S E, SHIN Y T, ZELANO J A, ANTONACCI A C, ISOM O W, KRIEGER K H. Myocardial reperfusion injury. Platelet-activating factor stimulates polymorphonuclear leukocyte hydrogen peroxide production during myocardial reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:297–308.
  123. KUBES P, IBBOTSON G, RUSSELL J, WALLACE J L, GRANGER D N. Role of platelet-activating factor in ischemia/reperfusion-induced leukocyte adherence. *Am J Physiol* 1990;259:G300–305.
  124. SAWA Y, SCHAPER J, ROTH M, NAGASAWA K, BALLAGI G, BLEESE N, SCHAPER W. Platelet-activating factor plays an important role in reperfusion injury in myocardium. Efficacy of platelet-activating factor receptor antagonist (CV-3988) as compared with leukocyte-depleted reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:953–9.
  125. ZEHR K J, POSTON R S, LEE P C, UTHOFF K, KUMAR P, CHO P W, GILLINOV A M, REDMOND J M, WINKELSTEIN J A, HERSKOWITZ A. Platelet activating factor inhibition reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;59:328–35.
  126. FREY B, HAUPT R, ALMS S, HOLZMANN G, KÖNIG T, KERN H, KOX W, RÜSTOW B, SCHLAME M. Increase in fragmented phosphatidylcholine in blood plasma by oxidative stress. *J Lipid Res* 2000;41:1145–53.
  127. JAIN U, LAFLAMME C J, AGGARWAL A, RAMSAY J G, COMUNALE M E, GHOSHAL S, NGO L, ZIOLA K, HOLLENBERG M, MANGANO D T. Electrocardiographic and hemodynamic changes and their association with myocardial infarction during coronary artery bypass
-

- 
- surgery. A multicenter study. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology* 1997;86:576–91.
128. KIRKLIN J K, WESTABY S, BLACKSTONE E H, KIRKLIN J W, CHENOWETH D E, PACIFICO A D. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:845–57.
129. ROACH G W, KANCHUGER M, MANGANO C M, NEWMAN M, NUSSMEIER N, WOLMAN R, AGGARWAL A, MARSCHALL K, GRAHAM S H, LEY C. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1857–63.
130. LEVY J H, PIFARRE R, SCHAFF H V, HORROW J C, ALBUS R, SPIESS B, ROSENGART T K, MURRAY J, CLARK R E, SMITH P. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation* 1995;92:2236–44.
131. SVENMARKER S, HÄGGMARK S, JANSSON E, LINDHOLM R, APPELBLAD M, SANDSTRÖM E, ABERG T. Use of heparin-bonded circuits in cardiopulmonary bypass improves clinical outcome. *Scand Cardiovasc J* 2002;36:241–6.
132. STEINBERG B M, GROSSI E A, SCHWARTZ D S, MCLOUGHLIN D E, AGUINAGA M, BIZEKIS C, GREENWALD J, FLISSER A, SPENCER F C, GALLOWAY A C. Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;60:525–9.
133. DE VROEGE R, VAN OEVEREN W, VAN KLARENBOOSCH J, STOOKER W, HUYBREGTS M A J M, HACK C E, VAN BARNEVELD L, EIJSMAN L, WILDEVUUR C R H. The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. *Anesth Analg* 2004;98:1586–1594, table of contents.
134. VIDEM V, MOLLNES T E, FOSSE E, MOHR B, BERGH K, HAGVE T A, AASEN A O, SVENNEVIG J L. Heparin-coated cardiopulmonary bypass equipment. I. Biocompatibility markers and development of complications in a high-risk population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:794–802.
135. ZIMMERMANN ANJA K, AEBERT HERMANN, REIZ ANDREA, FREITAG MATHIAS, HUSSEINI MARIA, ZIEMER GERHARD, WENDEL HANS P. Hemocompatibility of PMEA coated oxygenators used for extracorporeal circulation procedures. *ASAIO J* 2004;50:193–9.
136. UHEYAMA K, NISHIMURA K, NISHINA T, NAKAMURA T, IKEDA T, KOMEDA M. PMEA coating of pump circuit and oxygenator may attenuate the early systemic inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery. *ASAIO J* 2004;50:369–72.
137. NINOMIYA MIKIO, MIYAJI KAGAMI, TAKAMOTO SHINICHI. Influence of PMEA-coated bypass circuits on perioperative inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2003;75:913–917; discussion 917–918.
138. DRIESSEN J J, DHAESE H, FRANSEN G, VERRELST P, RONDELEZ L, GEVAERT L, VAN BECELAERE M, SCHELSTRAETE E. Pulsatile compared with nonpulsatile perfusion using a centrifugal pump for cardiopulmonary bypass during coronary artery bypass grafting. Effects on systemic haemodynamics, oxygenation, and inflammatory response parameters. *Perfusion* 1995;10:3–12.
139. ABRAMOV DAN, TAMARIZ MIGUEL, SERRICK CYRIL I, SHARP EDON, NOEL DIONNE, HARWOOD STEPHEN, CHRISTAKIS GEORGE T, GOLDMAN BERNARD S. The influence of cardiopulmonary bypass flow characteristics on the clinical outcome of 1820 coronary bypass patients. *Can J Cardiol* 2003;19:237–43.
-

- 
140. BAKSAAS S T, VIDEM V, MOLLNES T E, TØLLØFSRUD S, HETLAND G, PEDERSEN T, SVENNEVIG J L. Leucocyte filtration during cardiopulmonary bypass hardly changed leucocyte counts and did not influence myeloperoxidase, complement, cytokines or platelets. *Perfusion* 1998;13:429–36.
  141. GU Y J, DE VRIES A J, VOS P, BOONSTRA P W, VAN OEVEREN W. Leukocyte depletion during cardiac operation: a new approach through the venous bypass circuit. *Ann Thorac Surg* 1999;67:604–9.
  142. FABBRI A, MANFREDI J, PICCIN C, SOFFIATI G, CARTA M R, GASPAROTTO E, NARDON G. Systemic leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2001;16 Suppl:11–8.
  143. CHELLO M, MASTROROBERTO P, ROMANO R, ASCIONE R, PANTALEO D, DE AMICIS V. Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: a randomized comparison of hypothermic and normothermic circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:162–8.
  144. MENASCHÉ P, HAYDAR S, PEYNET J, DU BUIT C, MERVAL R, BLOCH G, PIWNICA A, TEDGUI A. A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:293–9.
  145. LE DEIST F, MENASCHÉ P, KUCHARSKI C, BEL A, PIWNICA A, BLOCH G. Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion. A clinical study. *Circulation* 1995;92:II354–358.
  146. RICHTER J A, MEISNER H, TASSANI P, BARANKAY A, DIETRICH W, BRAUN S L. Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;69:77–83.
  147. LEVI M, CROMHEECKE M E, DE JONGE E, PRINS M H, DE MOL B J, BRIËT E, BÜLLER H R. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354:1940–7.
  148. WACHTFOGEL Y T, KUCICH U, HACK C E, GLUSZKO P, NIEWIAROWSKI S, COLMAN R W, EDMUNDS L H JR. Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1–9; discussion 9–10.
  149. MANGANO DENNIS T, TUDOR IULIA C, DIETZEL CYNTHIA. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353–65.
  150. ASIMAKOPOULOS GEORGE, GOURLAY TERENCE. A review of anti-inflammatory strategies in cardiac surgery. *Perfusion* 2003;18 Suppl 1:7–12.
  151. TASSANI P, RICHTER J A, BARANKAY A, BRAUN S L, HAEHNEL C, SPAETH P, SCHAD H, MEISNER H. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:165–72.
  152. BOURBON A, VIONNET M, LEPRINCE P, VAISSIER E, COPELAND J, McDONAGH P, DEBRÉ P, GANDJBAKHCH I. The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:932–8.
  153. HASKÓ G, SZABÓ C, NÉMETH Z H, SALZMAN A L, VIZI E S. Suppression of IL-12 production by phosphodiesterase inhibition in murine endotoxemia is IL-10 independent. *Eur J Immunol* 1998;28:468–72.
-

- 
154. WU L, IWAI M, NAKAGAMI H, LI Z, CHEN R, SUZUKI J, AKISHITA M, DE GASPARO M, HORIUCHI M. Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury. *Circulation* 2001;104:2716–21.
  155. BRULL D J, SANDERS J, RUMLEY A, LOWE G D, HUMPHRIES S E, MONTGOMERY H E. Impact of angiotensin converting enzyme inhibition on post-coronary artery bypass interleukin 6 release. *Heart* 2002;87:252–5.
  156. DEAKIN C D, DALRYMPLE-HAY M J, JONES P, MONRO J L. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on systemic vascular resistance and vasoconstrictor requirements during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:546–50.
  157. BARTA E, PECHÁN I, CORNÁK V, LUKNÁROVÁ O, RENDEKOVÁ 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;92:174–83.
  158. MCCOLL A J, KEEBLE T, HADJINIKOLAOU L, COHEN A, AITKENHEAD H, GLENVILLE B, RICHMOND W. Plasma antioxidants: evidence for a protective role against reactive oxygen species following cardiac surgery. *Ann Clin Biochem* 1998;35 ( Pt 5):616–23.
  159. WESTHUYZEN J, COCHRANE A D, TESAR P J, MAU T, CROSS D B, FRENNEAUX M P, KHAFAGI F A, FLEMING S J. Effect of preoperative supplementation with alpha-tocopherol and ascorbic acid on myocardial injury in patients undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:942–8.
  160. VENTO A E, AITTOMÄKI J, VERKKALA K A, HEIKKILÄ L J, SALO J A, SIPPONEN J, RÄMÖ O J. Nitecapone as an additive to crystalloid cardioplegia in patients who had coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;68:413–20.
  161. MASSOUDY P, ZAHLER S, BARANKAY A, BECKER B F, RICHTER J A, MEISNER H. Sodium nitroprusside during coronary artery bypass grafting: evidence for an antiinflammatory action. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1059–64.
  162. GÖL M K, NISANOĞLU V, IŞCAN Z, BALCI M, KANDEMİR O, TAŞDEMİR O. Inhibition of systemic inflammatory response with sodium nitroprusside in open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2002;43:803–9.
  163. FITCH J C, ROLLINS S, MATIS L, ALFORD B, ARANKI S, COLLARD C D, 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 S K. Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999;100:2499–506.
  164. PARK K W, TOFUKUJI M, METAIS C, COMUNALE M E, DAI H B, SIMONS M, STAHL G L, AGAH A, SELLKE F W. Attenuation of endothelium-dependent dilation of pig pulmonary arterioles after cardiopulmonary bypass is prevented by monoclonal antibody to complement C5a. *Anesth Analg* 1999;89:42–8.
  165. TOFUKUJI M, STAHL G L, AGAH A, METAIS C, SIMONS M, SELLKE F W. Anti-C5a monoclonal antibody reduces cardiopulmonary bypass and cardioplegia-induced coronary endothelial dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:1060–8.
  166. TOFUKUJI M, STAHL G L, METAIS C, TOMITA M, AGAH A, BIANCHI C, FINK M P, SELLKE F W. Mesenteric dysfunction after cardiopulmonary bypass: role of complement C5a. *Ann Thorac Surg* 2000;69:799–807.
-

- 
167. VERTREES R A, TAO W, KRAMER G C, NUTT L, MCDANIEL L B, DEVINE S D, JESMOK G, ZWISCHENBERGER J B. Tumor necrosis factor monoclonal antibody prevents alterations in leukocyte populations during cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 1994;40:M554–559.
  168. COVINGTON MAGGIE B. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician* 2004;70:133–40.
  169. DYERBERG J, BANG H O, STOFFERSEN E, MONCADA S, VANE J R. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978;2:117–9.
  170. HIRAI A, HAMAZAKI T, TERANO T, NISHIKAWA T, TAMURA Y, KAMUGAI A, JAJIKI J. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet* 1980;2:1132–3.
  171. HELLER A, KOCH T. Immunonutrition with omega-3-fatty acids. Are new anti-inflammatory strategies in sight? *Zentralbl Chir* 2000;125:123–36.
  172. KNAPP H R, FITZGERALD G A. The antihypertensive effects of fish oil. A controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension. *N Engl J Med* 1989;320:1037–43.
  173. WEBER P C. Fish oil fatty acids and cardiovascular function: epidemiology and biochemical mechanisms. *Biochem Soc Trans* 1990;18:1045–9.
  174. SIMOPOULOS ARTEMIS P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002;21:495–505.
  175. CALDER P C. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:433–46.
  176. DAHLÉN S E, BJÖRK J, HEDQVIST P, ARFORS K E, HAMMARSTRÖM S, LINDGREN J A, SAMUELSSON B. Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in postcapillary venules: in vivo effects with relevance to the acute inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:3887–91.
  177. FORD-HUTCHINSON A W. Leukotrienes: their formation and role as inflammatory mediators. *Fed Proc* 1985;44:25–9.
  178. BAGGA DILPRIT, WANG LING, FARIAS-EISNER ROBIN, GLASPY JOHN A, REDDY SRINIVASA T. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1751–6.
  179. FISCHER S, VON SCHACKY C, SCHWEER H. Prostaglandins E3 and F3 alpha are excreted in human urine after ingestion of n - 3 polyunsaturated fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 1988;963:501–8.
  180. KNAPP H R. Prostaglandins in human semen during fish oil ingestion: evidence for in vivo cyclooxygenase inhibition and appearance of novel trienoic compounds. *Prostaglandins* 1990;39:407–23.
  181. BAGGA D, CAPONE S, WANG H J, HEBER D, LILL M, CHAP L, GLASPY J A. Dietary modulation of omega-3/omega-6 polyunsaturated fatty acid ratios in patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1123–31.
  182. HATALA M A, RAYBURN J, ROSE D P. Comparison of linoleic acid and eicosapentaenoic acid incorporation into human breast cancer cells. *Lipids* 1994;29:831–7.
  183. CULP B R, TITUS B G, LANDS W E. Inhibition of prostaglandin biosynthesis by eicosapentaenoic acid. *Prostaglandins Med* 1979;3:269–78.
  184. LANDS W E, LIBELT B, MORRIS A, KRAMER N C, PREWITT T E, BOWEN P, SCHMEISSER D, DAVIDSON M H, BURNS J H. Maintenance of lower proportions of (n - 6) eicosanoid
-

- precursors in phospholipids of human plasma in response to added dietary (n - 3) fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 1992;1180:147–62.
185. MORROW J D, HILL K E, BURK R F, NAMMOUR T M, BADR K F, ROBERTS L J 2ND. A series of prostaglandin F<sub>2</sub>-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9383–7.
  186. MORROW J D, AWAD J A, BOSS H J, BLAIR I A, ROBERTS L J 2ND. Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F<sub>2</sub>-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:10721–5.
  187. MORROW J D, MINTON T A, MUKUNDAN C R, CAMPBELL M D, ZACKERT W E, DANIEL V C, BADR K F, BLAIR I A, ROBERTS L J 2ND. Free radical-induced generation of isoprostanes in vivo. Evidence for the formation of D-ring and E-ring isoprostanes. *J Biol Chem* 1994;269:4317–26.
  188. MORROW J D, SCRUGGS J, CHEN Y, ZACKERT W E, ROBERTS L J 2ND. Evidence that the E<sub>2</sub>-isoprostane, 15-E<sub>2</sub>t-isoprostane (8-iso-prostaglandin E<sub>2</sub>) is formed in vivo. *J Lipid Res* 1998;39:1589–93.
  189. MORROW J D, AWAD J A, WU A, ZACKERT W E, DANIEL V C, ROBERTS L J 2ND. Nonenzymatic free radical-catalyzed generation of thromboxane-like compounds (isothromboxanes) in vivo. *J Biol Chem* 1996;271:23185–90.
  190. MORI T A, DUNSTAN D W, BURKE V, CROFT K D, RIVERA J H, BEILIN L J, PUDDEY I B. Effect of dietary fish and exercise training on urinary F<sub>2</sub>-isoprostane excretion in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metab Clin Exp* 1999;48:1402–8.
  191. MORI TREVOR A. Effect of fish and fish oil-derived omega-3 fatty acids on lipid oxidation. *Redox Rep* 2004;9:193–7.
  192. ENDRES S, GHORBANI R, KELLEY V E, GEORGILIS K, LONNEMANN G, VAN DER MEER J W, CANNON J G, ROGERS T S, KLEMPNER M S, WEBER P C. 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;320:265–71.
  193. BABCOCK TRICIA A, HELTON W SCOTT, HONG DAVID, ESPAT N JOSEPH. Omega-3 fatty acid lipid emulsion reduces LPS-stimulated macrophage TNF-alpha production. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3:145–9.
  194. CHANG H R, ARSENIJEVIC D, VLADOIANU I R, GIRARDIER L, DULLOO A G. Fish oil enhances macrophage tumor necrosis factor-alpha mRNA expression at the transcriptional level. *Metab Clin Exp* 1995;44:800–5.
  195. TASHIRO T, YAMAMORI H, TAKAGI K, HAYASHI N, FURUKAWA K, NAKAJIMA N. n-3 versus n-6 polyunsaturated fatty acids in critical illness. *Nutrition* 1998;14:551–3.
  196. BILLIAR T R, BANKEY P E, SVINGEN B A, CURRAN R D, WEST M A, HOLMAN R T, SIMMONS R L, CERRA F B. Fatty acid intake and Kupffer cell function: fish oil alters eicosanoid and monokine production to endotoxin stimulation. *Surgery* 1988;104:343–9.
  197. DE CATERINA R, CYBULSKY M I, CLINTON S K, GIMBRONE M A JR, LIBBY P. The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1829–36.
  198. ROSS J A, MOSES A G, FEARON K C. The anti-catabolic effects of n-3 fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:219–26.
  199. GRIMMINGER F, MAYSER P, PAPAVALASSILIS C, THOMAS M, SCHLOTZER E, HEUER K U, FÜHRER D, HINSCH K D, WALMRATH D, SCHILL W B. A double-blind, randomized,

- placebo-controlled trial of n-3 fatty acid based lipid infusion in acute, extended guttate psoriasis. Rapid improvement of clinical manifestations and changes in neutrophil leukotriene profile. *Clin Investig* 1993;71:634–43.
200. MADSEN TRINE, CHRISTENSEN JEPPE H, BLOM MOGENS, SCHMIDT ERIK B. The effect of dietary n-3 fatty acids on serum concentrations of C-reactive protein: a dose-response study. *Br J Nutr* 2003;89:517–22.
201. METCALF ROBERT G, JAMES MICHAEL J, GIBSON ROBERT A, EDWARDS JAMES RM, STUBBERFIELD JOHN, STUKLIS ROBERT, ROBERTS-THOMSON KURT, YOUNG GLENN D, CLELAND LESLIE G. Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1222–8.
202. MCCANN M E, MOORE J N, CARRICK J B, BARTON M H. Effect of intravenous infusion of omega-3 and omega-6 lipid emulsions on equine monocyte fatty acid composition and inflammatory mediator production in vitro. *Shock* 2000;14:222–8.
203. KINSELLA J E, BROUGHTON K S, WHELAN J W. Dietary unsaturated fatty acids: interactions and possible needs in relation to eicosanoid synthesis. *J Nutr Biochem* 1990;1:123–41.
204. HOLM T, BERGE R K, ANDREASSEN A K, UELAND T, KJEKSHUS J, SIMONSEN S, FRØLAND S, GULLESTAD L, AUKRUST P. Omega-3 fatty acids enhance tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in heart transplant recipients. *Transplantation* 2001;72:706–11.
205. FELDMANN M, BRENNAN F M, MAINI R N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996;14:397–440.
206. KREMER J M, BIGAUOETTE J, MICHALEK A V, TIMCHALK M A, LININGER L, RYNES R I, HUYCK C, ZIEMINSKI J, BARTHOLOMEW L E. Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1985;1:184–7.
207. ELSON CHARLES O. Genes, microbes, and T cells--new therapeutic targets in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2002;346:614–6.
208. ENDRES S, LORENZ R, LOESCHKE K. Lipid treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:117–20.
209. ASLAN A, TRIADAFILOPOULOS G. Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:432–7.
210. BELLUZZI A, BRIGNOLA C, CAMPIERI M, PERA A, BOSCHI S, MIGLIOLI M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996;334:1557–60.
211. FINK A, GEVA D, ZUNG A, KONICHEZKY S, ELIRAZ A, BENTWICH Z. Adult respiratory distress syndrome: roles of leukotriene C4 and platelet activating factor. *Crit Care Med* 1990;18:905–10.
212. GADEK J E, DEMICHELE S J, KARLSTAD M D, PACTH E R, DONAHOE M, ALBERTSON T E, VAN HOOZEN C, WENNERBERG A K, NELSON J L, NOURSALEHI 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;27:1409–20.
213. LAWRENCE R, SORRELL T. Eicosapentaenoic acid in cystic fibrosis: evidence of a pathogenetic role for leukotriene B4. *Lancet* 1993;342:465–9.
214. BRAIN S D, CAMP R D, DOWD P M, BLACK A K, WOOLLARD P M, MALLET A I, GREAVES M W. Psoriasis and leukotriene B4. *Lancet* 1982;2:762–3.

- 
215. MAYSER P, MROWIETZ U, ARENBERGER P, BARTAK P, BUCHVALD J, CHRISTOPHERS E, JABLONSKA S, SALMHOFER W, SCHILL W B, KRÄMER H J, SCHLOTZER E, MAYER K, SEEGER W, GRIMMINGER F. Omega-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;38:539–47.
  216. LANGROCK A, MAYSER P. Therapeutischer Nutzen Eicosapentaensäure (EPA)-enthaltender Lipidinfusionen bei Patienten mit atopischem Ekzem. 1995.
  217. TIEMEIER HENNING, VAN TUIJL H RUUD, HOFMAN ALBERT, KILIAAN AMANDA J, BRETELER MONIQUE M B. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:40–6.
  218. STOLL A L, SEVERUS W E, FREEMAN M P, RUETER S, ZBOYAN H A, DIAMOND E, CRESS K K, MARANGELL L B. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:407–12.
  219. FOGH M L, THOMAS G, RAMWELL P W. Free radicals, arachidonic acid metabolites, and nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:218S–222S.
  220. BOWER R H, CERRA F B, BERSHADSKY B, LICARI J J, HOYT D B, JENSEN G L, VAN BUREN C T, ROTHKOPF M M, DALY J M, ADELSBERG B R. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:436–49.
  221. SENKAL M, MUMME A, EICKHOFF U, GEIER B, SPÄTH G, WULFERT D, JOOSTEN U, FREI A, KEMEN M. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;25:1489–96.
  222. WEISS G, MEYER F, MATTHIES B, PROSS M, KOENIG W, LIPPERT H. Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids. *Br J Nutr* 2002;87 Suppl 1:S89–94.
  223. BURTON J L. Dietary fatty acids and inflammatory skin disease. *Lancet* 1989;1:27–31.
  224. LEAF ALEXANDER, KANG JING X, XIAO YONG-FU, BILLMAN GEORGE E. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003;107:2646–52.
  225. KANG J X, LEAF A. The cardiac antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acid. *Lipids* 1996;31 Suppl:S41–44.
  226. 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;354:447–55.
  227. ALBERT CHRISTINE M, CAMPOS HANNIA, STAMPFER MEIR J, RIDKER PAUL M, MANSON JOANN E, WILLETT WALTER C, MA JING. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002;346:1113–8.
  228. BUCHER HEINER C, HENGSTLER PETER, SCHINDLER CHRISTIAN, MEIER GABRIELA. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;112:298–304.
  229. GUALLAR E, ARO A, JIMÉNEZ F J, MARTÍN-MORENO J M, SALMINEN I, VAN'T VEER P, KARDINAAL A F, GÓMEZ-ARACENA J, MARTIN B C, KOHLMEIER L, KARK J D, MAZAEV V P, RINGSTAD J, GUILLÉN J, RIEMERSMA R A, HUTTUNEN J K, THAMM M, KOK F J. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1111–8.
  230. CALÒ LEONARDO, BIANCONI LEOPOLDO, COLIVICCHI FURIO, LAMBERTI FILIPPO, LORICCHIO MARIA LUISA, DE RUVO ERMENEGILDO, MEO ANTONELLA, PANDOZI CLAUDIO, STAIBANO
-

- 
- MARIO, SANTINI MASSIMO. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723–8.
231. BISCIONE FRANCESCO, TOTTERI ALESSANDRO, DE VITA ANTONIO, LO BIANCO FRANCESCO, ALTAMURA GIULIANO. Effect of omega-3 fatty acids on the prevention of atrial arrhythmias. *Ital Heart J Suppl* 2005;6:53–9.
232. MOZAFFARIAN DARIUSH, PSATY BRUCE M, RIMM ERIC B, LEMAITRE ROZENN N, BURKE GREGORY L, LYLES MARY F, LEFKOWITZ DAVID, SISCOVICK DAVID S. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368–73.
233. SCHREPF RAINER, LIMMERT TANJA, CLAUS WEBER PETER, THEISEN KARL, SELLMAYER ALOIS. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004;363:1441–2.
234. GALLE MARCO. Einfluss einer perioperativen Omega-3-Fettsäure Infusion auf die hämodynamische Funktion bei kardiochirurgischen Bypasspatienten [Internet]. 2009 [zitiert 2010 Nov 25]; Available from: <http://edoc.ub.uni-muenchen.de/10785/>
235. SAKKA S G, BREDLE D L, REINHART K, MEIER-HELLMANN A. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care* 1999;14:78–83.
236. SAKKA SAMIR G, KLEIN MAGDALENA, REINHART KONRAD, MEIER-HELLMANN ANDREAS. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest* 2002;122:2080–6.
237. KATZENELSON RITA, PEREL AZRIEL, BERKENSTADT HAIIM, PREISMAN SERGEI, KOGAN SAMUEL, STERNIK LEONID, SEGAL ERAN. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med* 2004;32:1550–4.
238. BAGGA DILPRIT, WANG LING, FARIAS-EISNER ROBIN, GLASPY JOHN A, REDDY SRINIVASA T. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1751–6.
239. WACHTLER P, KÖNIG W, SENKAL M, KEMEN M, KÖLLER M. Influence of a total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma* 1997;42:191–8.
240. CAUGHEY G E, MANTZIORIS E, GIBSON R A, CLELAND L G, JAMES M J. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996;63:116–22.
241. MAYER KONSTANTIN, GOKORSCH STEPHANIE, FEGBEUTEL CHRISTINE, HATTAR KATJA, ROSSEAU SIMONE, WALMRATH DIETER, SEEGER WERNER, GRIMMINGER FRIEDRICH. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1321–8.
242. REUTER DANIEL A, FELBINGER THOMAS W, MOERSTEDT KARL, WEIS FLORIAN, SCHMIDT CHRISTIAN, KILGER ERICH, GOETZ ALWIN E. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:191–5.
243. MICHARD FRÉDÉRIC, ALAYA SAMI, ZARKA VÉRONIQUE, BAHLOUL MABROUK, RICHARD CHRISTIAN, TBOUL JEAN-LOUIS. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003;124:1900–8.
-

- 
244. HELLER AXEL R, RÖSSLER SUSANN, LITZ RAINER J, STEHR SEBASTIAN N, HELLER SUSANNE C, KOCH RAINER, KOCH THEA. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006;34:972–9.
  245. LEIDIG G A JR, PASTERNAK R C, HOROWITZ G, GINSBURG G S. Effects of heparin and cardiac catheterization on serum lipoprotein and triglyceride levels. *Am J Cardiol* 1994;74:47–52.
  246. HALL R I, MURPHY J T, MOFFITT E A, LANDYMORE R, POLLAK P T, POOLE L. A comparison of the myocardial metabolic and haemodynamic changes produced by propofol-sufentanil and enflurane-sufentanil anaesthesia for patients having coronary artery bypass graft surgery. *Can J Anaesth* 1991;38:996–1004.
  247. BOYLE E M, POHLMAN T H, JOHNSON M C, VERRIER E D. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:277–84.
  248. NOLLERT UTE, ROSSAINT ROLF, WERNER CHRISTIAN, ZWIBLER BERNHARD. *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin. 2., aktualisierte u. erw. Aufl.* Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
  249. SUTTON R G. Renal considerations, dialysis, and ultrafiltration during cardiopulmonary bypass. *Int Anesthesiol Clin* 1996;34:165–76.
  250. ABEL R M, BUCKLEY M J, AUSTEN W G, BARNETT G O, BECK C H JR, FISCHER J E. Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71:323–33.
  251. DURMAZ ISA, BUKET SUAT, ATAY YUKSEL, YAGDI TAHIR, OZBARAN MUSTAFA, BOGA MEHMET, ALAT ILKER, GUZELANT ASUMAN, BASARIR SEVKET. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with chronic renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:306–15.
  252. DENG M C, DASCH B, ERREN M, MÖLLHOFF T, SCHELD H H. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;62:184–90.
  253. GOEPFERT MATTHIAS S G, REUTER DANIEL A, AKYOL DERYA, LAMM PETER, KILGER ERICH, GOETZ ALWIN E. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2007;33:96–103.
  254. KASTRUP M, MARKEWITZ A, SPIES C, CARL M, ERB J, GROSSE J, SCHIRMER U. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:347–58.
  255. SCHUMMER W. Central venous pressure. Validity, informative value and correct measurement. *Anaesthesist* 2009;58:499–505.
  256. WEYLAND A, GRÜNE F. Cardiac preload and central venous pressure. *Anaesthesist* 2009;58:506–12.
  257. JANSSENS U, GRAF J. Volume status and central venous pressure. *Anaesthesist* 2009;58:513–9.
  258. LICHTWARCK-ASCHOFF M, ZERAVIK J, PFEIFFER U J. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1992;18:142–7.
-

- 
259. OSMAN DAVID, RIDEL CHRISTOPHE, RAY PATRICK, MONNET XAVIER, ANGUEL NADIA, RICHARD CHRISTIAN, TEBOUL JEAN-LOUIS. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007;35:64–8.
260. REX S, BROSE S, METZELDER S, HÜNEKE R, SCHÄLTE G, AUTSCHBACH R, ROSSAINT R, BUHRE W. Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004;93:782–8.
261. MICHARD F, BOUSSAT S, CHEMLA D, ANGUEL N, MERCAT A, LECARPENTIER Y, RICHARD C, PINSKY M R, TEBOUL J L. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:134–8.
262. REUTER D A, GOETZ A E, PETER K. [Assessment of volume responsiveness in mechanically ventilated patients]. *Anaesthesist* 2003;52:1005–7, 1010–3.
263. MICHARD FRÉDÉRIC. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005;103:419–428; quiz 449–445.
264. PEET M, MURPHY B, SHAY J, HORROBIN D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998;43:315–9.
265. GADEK J E, DEMICHELE S J, KARLSTAD M D, PACHT E R, DONAHOE M, ALBERTSON T E, VAN HOOZEN C, WENNBERG A K, NELSON J L, NOURSALEHI 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;27:1409–20.
266. SABATER JOAN, MASCLANS JOAN RAMON, SACANELL JUDIT, CHACON PILAR, SABIN PILAR, PLANAS MERCE. 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 Health Dis* 2008;7:39.
267. ATKINSON S, SIEFFERT E, BIHARI D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Guy's Hospital Intensive Care Group. *Crit Care Med* 1998;26:1164–72.
268. FRANKE AXEL, LANTE WOLFGANG, FACKELDEY VOLKER, BECKER HORST P, KURIG EDMOND, ZÖLLER LOTHAR G, WEINHOLD CHRISTIAN, MARKEWITZ ANDREAS. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:569–75.
269. MOHAMED-ALI V, GOODRICK S, RAWESH A, KATZ D R, MILES J M, YUDKIN J S, KLEIN S, COPPACK S W. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196–200.
270. CASTELL J V, GÓMEZ-LECHÓN M J, DAVID M, FABRA R, TRULLENQUE R, HEINRICH P C. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990;12:1179–86.
271. ARKADER RONALDO, TROSTER EDUARDO JUAN, ABELLAN DEIPARA MONTEIRO, LOPES MARCEL REZENDE, JÚNIOR ROBERTO RAIZ, CARCILLO JOSEPH A, OKAY THELMA SUELY. Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:160–5.
272. BOEKEN U, FEINDT P, ZIMMERMANN N, KALWEIT G, PETZOLD T, GAMS E. Increased preoperative C-reactive protein (CRP)-values without signs of an infection and complicated course after cardiopulmonary bypass (CPB)-operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:541–5.
-

- 
273. GAUDINO MARIO, NASSO GIUSEPPE, ANDREOTTI FELICITA, MINNITI GIUSEPPE, IACOVIELLO LICIA, DONATI MARIA, SCHIAVELLO ROCCO, POSSATI GIANFEDERICO. Preoperative C-reactive protein level and outcome following coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:521–6.
  274. MEISNER M, RAUSCHMAYER C, SCHMIDT J, FEYRER R, CESNJEVAR R, BREDLE D, TSCHAIKOWSKY K. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med* 2002;28:1094–102.
  275. KILGER E, PICHLER B, GOETZ A E, RANK N, WELTE M, MÖRSTEDT K, VETTER H O, GÖDJE O, SCHMITZ C, LAMM P, ENGELSCHALK E, MUEHLBEYER D, FREY L. Procalcitonin as a marker of systemic inflammation after conventional or minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:130–3.
  276. WORRALL N K, CHANG K, LEJEUNE W S, MISKO T P, SULLIVAN P M, FERGUSON T B JR, WILLIAMSON J R. TNF-alpha causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol* 1997;273:H2565–2574.
  277. CELIK JALE BENGI, GORMUS NIYAZI, OKESLI SELMIN, GORMUS ZULFIKARE IŞIK, SOLAK HASAN. Methylprednisolone prevents inflammatory reaction occurring during cardiopulmonary bypass: effects on TNF-alpha, IL-6, IL-8, IL-10. *Perfusion* 2004;19:185–91.
  278. ROTH-ISIGKEIT A, BORSTEL T V, SEYFARTH M, SCHMUCKER P. Perioperative serum levels of tumour-necrosis-factor alpha (TNF-alpha), IL-1 beta, IL-6, IL-10 and soluble IL-2 receptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for haemodilution. *Clin Exp Immunol* 1999;118:242–6.
  279. PILZ G, FRAUNBERGER P, APPEL R, KREUZER E, WERDAN K, WALLI A, SEIDEL D. Early prediction of outcome in score-identified, postcardiac surgical patients at high risk for sepsis, using soluble tumor necrosis factor receptor-p55 concentrations. *Crit Care Med* 1996;24:596–600.
  280. WANG XIN, JÄRVINEN OTSO, KUUKASJÄRVI PEKKA, LAURIKKA JARI, WEI MINXIN, RINNE TIMO, HONKONEN EVA-LIISA, TARKKA MATTI. Isoflurane produces only minor preconditioning in coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2004;38:287–92.
  281. CAVAROCCHI N C, ENGLAND M D, O'BRIEN J F, SOLIS E, RUSSO P, SCHAFF H V, ORSZULAK T A, PLUTH J R, KAYE M P. Superoxide generation during cardiopulmonary bypass: is there a role for vitamin E? *J Surg Res* 1986;40:519–27.
  282. 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;116:1233–9.
  283. HELLER A R, 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;87 Suppl 1:S95–101.
  284. NELSON G J, SCHMIDT P S, BARTOLINI G L, KELLEY D S, KYLE D. The effect of dietary docosahexaenoic acid on platelet function, platelet fatty acid composition, and blood coagulation in humans. *Lipids* 1997;32:1129–36.
  285. SHEN YANG, DRUM MELINDA, ROTH STEVEN. The prevalence of perioperative visual loss in the United States: a 10-year study from 1996 to 2005 of spinal, orthopedic, cardiac, and general surgery. *Anesth Analg* 2009;109:1534–45.
-

## **Danksagung**

Danken möchte ich all diejenigen, die zur Entstehung dieser Dissertation auf vielfältige Weise beigetragen haben:

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

Herrn Dr. med. Matthias Göpfert für die langjährige Betreuung und Unterstützung.

Dem Team von OP und Intensivstation an der Herzklirik am Augustinum.

Allen Familienmitgliedern und Freunden, die immer an mich und daran geglaubt haben, dass diese Arbeit vollendet werden wird

Meinen Mann Florian für seine Liebe und unermüdliche, grenzenlose Geduld und Hilfe, nicht zuletzt auch bei der Bewältigung aller anfallender PC Probleme.