

Aus dem Zentrum für Operative Medizin
des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg
Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie
Direktor : Prof. Dr. med. R. Moosdorf
Universitätsklinikum Marburg und Gießen GmbH, Standort Marburg

**Perioperative Untersuchungen zur antioxidativen Kapazität des
Serums von kardiochirurgischen Patienten**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin des Fachbereiches Medizin der
Philipps-Universität Marburg

Vorgelegt von

Abdul Sami Sirat

aus Kabul

Dietzenbach, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 28.05.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund
Referent: Prof. Dr. med. Sebastian Vogt
Koreferent: Prof. Dr. med. Bernd Müller

Meiner Ehefrau Badrulhaya
und meinen Kindern Suhail, Sahar und Salma gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....	6
1.1 Pulmonale Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen.....	6
1.2 Pathophysiologie der extrakorporalen Perfusion.....	9
1.3 Oxidativer Stress.....	11
1.4 Antioxidative Kapazität im Serum.....	14
1.5 Generalisierte Entzündungsreaktion nach Einsatz der Herz-Lungen- Maschine.....	17
1.6 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	19
2 METHODIK.....	21
2.1 Patienteneinschluss.....	21
2.2 Messung der hämodynamischen Parameter.....	22
2.3 Beatmungsparameter und Oxygenierung.....	24
2.4 Messung der antioxidativen Kapazität im Serum.....	25
2.4.1 Messprinzip	26
2.4.2 Methode.....	26
2.4.3 Pipetierschema zur photometrischen Bestimmung.....	27
2.5 Analyse der Creatine-Kinase und das Isoenzyme CKMB	29
2.6 Analyse der Entzündungsparameter.....	30
2.7 Statistik.....	30

3 ERGEBNISSE	32
3.1 Antioxidative Kapazität im Serum.....	32
3.2 Verhalten der Entzündungsparameter.....	36
3.3 Dynamik der Creatine-Kinase und des Isoenzymes CKMB.....	37
3.4 Hämodynamische Parameter.....	38
3.5 Pulmonale Parameter.....	41
4 DISKUSSION	44
4.1 Ischämie – und Reperfusionsschaden	45
4.2 Präkonditionierung und Hitzeschockproteine (HSP).....	48
4.3 Ergebnisse der pulmonalen Hämodynamik.....	52
5 ZUSAMMENFASSUNG	57
6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	60
7 LITERATUR	62
8 ANHANG	75
8.1 Lebenslauf.....	75
8.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	78
8.3 Danksagung.....	79
8.4 Ehrenwörtliche Erklärung.....	80

1. Einleitung und Problemstellung:

Die offene Herzoperation wurde erst nach Entwicklung und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) Mitte des letzten Jahrhunderts überhaupt möglich. Seitdem können zahlreiche erworbene und kongenitale Herzerkrankungen chirurgisch behandelt werden. Seitdem sind ebenfalls zahlreiche Probleme und unerwünschte Nebenwirkungen der Herz-Lungen-Maschine bekannt geworden. Viele Organsysteme, wie z.B. Hirn, Lunge, Leber, Nieren, etc. können während und nach einer Herzoperation mit der Herz-Lungen-Maschine in Mitleidenschaft gezogen werden.

Diese Probleme rufen unerwünschte Nebenwirkungen hervor und spielen zum Teil für den Operationserfolg bzw. den postoperativen Verlauf eine bedeutende Rolle.

Für eine Verbesserung der postoperativen Nachsorge ist das Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge, die zu schweren Komplikationen führen können, unbedingt erforderlich. Gegenwärtig ist die Entstehung von sogenannten „Radikalen“ ein wichtiger Bestandteil im Verständnis des Krankheitsgeschehens.

1.1 Pulmonale Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen

Postoperative pulmonale Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen stellen ein Problem dar. Sie führen zu verlängertem Intensivaufenthalt und tragen zur Entstehung nachfolgender Komplikationen und

Organdysfunktionen bis hin zum Multiorganversagen bei. Die respiratorische Insuffizienz manifestiert sich als Störung der Oxygenierung und/oder der CO₂-Elimination. Kommt es aufgrund pulmonaler Komplikationen zum respiratorischen Versagen, so ist dieses je nach Schweregrad mit einer Letalitätsrate von 10-60% assoziiert (1). Das Endstadium einer pulmonalen Insuffizienz, ein ARDS, kommt mit einer Häufigkeit von 1 % vor und weist eine extrem hohe Mortalität auf (2).

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer pulmonalen Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen hängt sicherlich von verschiedenen Faktoren ab. Dazu zählt die präoperative Kondition des Patienten, das Alter, die Raucheranamnese, die Begleiterkrankungen, vor allem vorbestehende Ventilationsstörungen sowie Art und Dauer der geplanten Herzoperation (64). Die präoperative Lungenfunktionsdiagnostik gibt nicht immer Aufschluss über mögliche postoperative Probleme (3). Jedoch bei einer deutlichen Störung der Lungenfunktion sollte man eventuell von postoperativen pulmonalen Komplikationen ausgehen. Lediglich eine respiratorische Globalinsuffizienz weist auf ein erhöhtes postoperatives pulmonales Risiko hin. Insbesondere bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen sind Lungenfunktionsprüfungen unter Einschluss spirometrischer und blutgasanalytischer Untersuchungen sowie des Broncholysetests zur Prüfung der Reversibilität einer Bronchialobstruktion und Optimierung der präoperativen bronchospasmolytischen Therapie sinnvoll.

Nach aortokoronarer Bypassoperation findet sich in der frühen postoperativen Phase eine Reduktion der Vitalkapazität auf ca. 40 % des Ausgangswertes mit

einer langsamen Besserung am 2. bis 4. postoperativen Tag. Hier spielt sicherlich u.a. die Schonatmung des Patienten bei z.B. stattgehabter Präparation der Arteria mammaria eine Rolle (4).

Unter den Ursachen, die im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe zu Beeinträchtigungen der pulmonalen Funktion mit dem Risiko postoperativer Komplikationen führen, sind die Auswirkungen der Anästhesie auf das respiratorische System zu berücksichtigen. Eine allgemeine Inhalationsanästhesie führt durch Änderungen der Thoraxwandmechanik sowie eine Beeinflussung der Zwerchfellmotilität zu einer Abnahme der funktionellen Residualkapazität (5) und begünstigt durch eine Zunahme von Ventilations-Perfusions-Inhomogenitäten der Lunge, insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen der Atemwege oder des Lungenparenchyms, das Auftreten von Ventilations- und Perfusionsstörungen mit einer respiratorischen Insuffizienz. Außerdem kann beim liegenden Patienten rasch nach Einleitung der Anästhesie eine Atelektasenbildung in den dorsal liegenden Lungenpartien auftreten. Weitere ungünstige Effekte auf den Gasaustausch sind durch die Inhibition der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion durch Inhalationsnarkotika zu erwarten (6). Diese Inhibition führt über eine Zunahme von Ventilations-Perfusions-Inhomogenitäten intraoperativ und möglicherweise auch postoperativ zu weiteren Verschlechterungen des Gasaustausches, die sich bei Patienten mit bekannten Lungenerkrankungen besonderes stark auswirken können.

Die geschilderten Effekte auf Atemmechanik und Gasaustausch sind bei Patienten ohne präoperative respiratorische Beeinträchtigungen in der Regel

so gering, dass hierdurch nicht vermehrt postoperative Komplikationen auftreten. Bei Vorbestehenden Lungenerkrankungen sind hingegen Störungen bis zur ausgeprägten respiratorischen Insuffizienz möglich.

◆ <i>Abnahme des Atemantriebs</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▣ Anästhesie, Narkotika ▣ Neurologische Störungen
◆ <i>Einschränkung der Atemmuskelfunktion</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▣ Effekte von Muskelrelaxantien ▣ Schmerz, Thoraxdrainagen ▣ Einschränkung der kardialen Funktion ▣ Adipositas
◆ <i>Exazerbation bei chronisch obstruktiver Bronchitis</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▣ Zunahme des Atemwegswiderstandes ▣ Auftreten eines Bronchialinfektes
◆ <i>Alveoläre Störung</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▣ Lungenödem ▣ Atelektase ▣ Pneumonie

Tab. 1 : Hauptursachen für Störungen der Lungenfunktion nach Herzoperation.

1.2 Pathophysiologie der extrakorporalen Perfusion

Die Herz-Lungen-Maschine und der kardiopulmonale Bypass üben einen tiefgreifenden Einfluss auf den physiologischen Ablauf der Körperfunktionen aus.

Die Pathophysiologie unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation ist zum einen dadurch gekennzeichnet, dass unter extrakorporaler Zirkulation der menschliche Organismus nicht nur das künstliche System als Variable

auftritt, sondern dass gleichzeitig eine chirurgische Prozedur abläuft und sich der Organismus im außergewöhnlichen Zustand der Narkose befindet. Darüber hinaus befindet sich der Gesamtorganismus in aller Regel in einem krankhaften Zustand. Bei der Durchführung der kardiochirurgischen Intervention unter Einsatz der Herz-Lungen- Maschine wird der Patient der kompletten Bandbreite aller aufgeführten Faktoren ausgesetzt, welche unmittelbar während des Eingriffs und im postoperativen Verlauf kompensiert werden müssen.

Die pathophysiologische Bedeutung der extrakorporalen Zirkulation ergibt sich daher aus den folgenden Faktoren, die während eines Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine unumgänglich sind und essentielle Bestandteile dieser Technik darstellen:

- Hypothermie
- Hämodilution
- Antikoagulation
- Fremdmaterial
- Hämodynamik
- Medikamenteneinsatz

Diese Parameter üben in erster Linie ihren Einfluss auf die Blutbestandteile aus. Es werden hämodynamische Stellgrößen und Regelsysteme verändert, welche schließlich verschiedene Organsysteme in Mitleidenschaft ziehen

können. Störungen an einzelnen Organen können entweder durch vorbestehende Funktionsminderung bedingt sein oder durch neue intra- bzw. postoperative Schädigungen entstehen. Individuelle Beeinträchtigungen der Organreserven (z.B. im fortgeschrittenen Alter) können gelegentlich den vielfältigen Belastungen der extrakorporalen Zirkulation nicht in ausreichendem Umfang standhalten, so dass dann meist reversible Funktionsstörungen zu beobachten sind.

Erwähnenswert in diesem Zusammenhang wäre die Auslösung des Gerinnungsprozesses nach direktem Kontakt zwischen Blut und dem Fremdmaterial der Herz-Lungen-Maschine (HLM), die Komplementaktivierung (11), sowie verschiedene Organdysfunktionen, vor allem Nierenfunktionsstörung, zerebrale Funktionsstörung und Lungenfunktionsstörung.

1.3 Oxidativer Stress

Freie Radikale sind Atome oder Moleküle, die ein oder mehrere ungepaarte (freie) Elektronen besitzen. Ein ungepaartes oder auch "einsames" Elektronenpaar belegt dabei ein Orbital alleine. Sauerstoff reagiert in der Atmungskette der Zellen mit Wasserstoffionen zu Wasser. Dies geschieht, da jedes Atom die Edelgaskonfiguration anstrebt. Eine solche Konfiguration ist für Sauerstoff mit acht Elektronen und für Wasserstoff mit zwei Elektronen auf der äußeren Elektronenschale gegeben. Da Sauerstoff selbst dort nur sechs und Wasserstoff nur ein Elektron besitzt, gehen beide eine Verbindung

miteinander ein, es entsteht Wasser. In dieser Verbindung werden dann für alle drei Atome die Edelgaskonfigurationen erreicht.

Sauerstoffradikale, die definitionsgemäß bei unvollständiger Reduzierung des Sauerstoffs zu Wasser entstehen können, sind besonders interessant, da sie im menschlichen Körper ganz natürlich während der Energieerzeugung, aber auch durch äußere Einflüsse entstehen. Sauerstoffradikale entstehen im Organismus in den Mitochondrien als Nebenprodukt der Zellatmung (durch Monoaminoxidasen und im Rahmen der Atmungskette an Komplex I und an Komplex III), aber auch durch Entzündungszellen im Rahmen der generalisierten Entzündungs- und Abwehrreaktion.

Sauerstoffradikale oder auch reaktive Sauerstoffformen schädigen eine Vielzahl zellulärer Verbindungen. Da einsame Elektronen danach streben ein Elektronenpaar zu bilden, sind freie Radikale besonders reaktionsfreudig. Von besonderer Bedeutung dabei sind mögliche Schädigungen der Basen von Nucleinsäuren (v.a. Thymin und Guanin), die letztendlich die Veränderung der Chromosomen und damit des Erbgutes nach sich ziehen können. Auch Proteine werden durch freie Radikale angegriffen. Werden veränderte Proteine z.B. in Enzyme eingebaut, kann deren Aktivität drastisch reduziert werden. Während Kohlenhydratverbindungen kaum durch Sauerstoffradikale geschädigt werden, treten bei Lipiden große Schädigungen auf. Da Lipide ein Hauptbestandteil von Membranen (z.B. Zellmembranen) sind, können hier ganz empfindliche Störungen der Membraneigenschaften hervorgerufen werden. Besonders anfällig für eine Schädigung durch Sauerstoffradikale sind beispielsweise ungesättigte Fettsäuren. Diese werden besonders bevorzugt,

da die Doppelbindungen die benachbarten CH-Bindungen schwächen. Durch den Angriff des Sauerstoffradikals kommt es bei Fettsäuren zur Bildung von Peroxiden. Dieser Angriff kann, je nachdem, ob das Sauerstoffradikal an der Doppelbindung oder an der Alkylgruppe angreift, unterschiedlich aussehen.

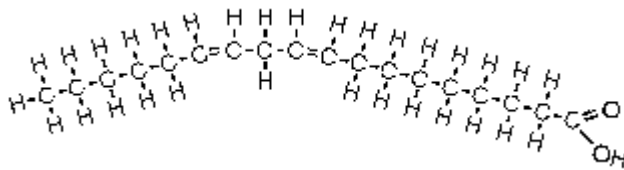


Abbildung 1: ungesättigte Fettsäure

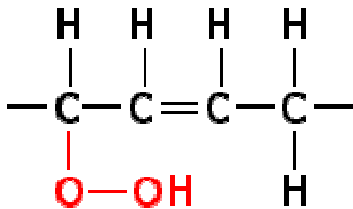


Abbildung 2: Angriff eines Sauerstoffradikals an der Alkylgruppe der Fettsäure

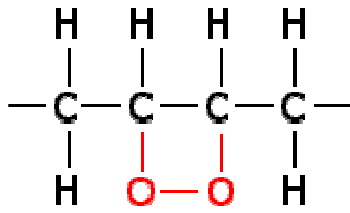


Abbildung 3: Angriff eines Sauerstoffradikals an der Doppelbindung der Fettsäure

Normalerweise liegt zwischen oxidativen und reduktiven Prozessen ein Gleichgewicht vor. Überwiegen jedoch die oxidativen Reaktionen, spricht man vom "oxidativen Stress".

Die Pathogenität der Herz-Lungen-Maschine wie oben erwähnt, stellt sicherlich einen größeren Faktor für die Entstehung von oxidativem Stress dar (7). Dabei spielt die Ischämiephase der beiden Organe Herz und Lunge während des kardiopulmonalen Bypasses sowie die darauf folgende Reperfusionphase eine bedeutende Rolle.

1.4 Antioxidative Kapazität im Serum

Da, wie oben schon erwähnt, die reaktiven Sauerstoffverbindungen auch beim ganz normalen Stoffwechselgeschehen (bei der unvollständigen Reduzierung des Sauerstoffs zu Wasser) entstehen, war in der Evolution des Menschen die Ausbildung von Schutzmechanismen notwendig. Das menschliche Blutserum hat aufgrund entsprechender Enzymsysteme eine natürliche Fähigkeit entstehende Radikale abzufangen. Daher spricht man von antioxidativer Kapazität (AOK). Diese Kapazität bzw. Fähigkeit des Körpers sich vom

oxidativen Stress zu erholen, kann man im Serum quantitativ messen. Daraus kann das Ausmaß der verursachten Belastung bzw. der Schädigung durch den oxidativen Stress eingeschätzt werden. Unterschieden werden können dabei Schutzmechanismen auf enzymatischer und auf nichtenzymatischer Basis.

Beispiele nichtenzymatischer Antioxidantien

- Vitamin E
- Vitamin C
- Beta-Carotin
- Sekundäre Pflanzenstoffe (z.B. Flavonoide, Polyphenole)

Vitamin E schützt Lipide im wesentlichen dadurch, dass es die radikalische Kettenreaktion abbricht. Es spendet den Radikalen ein Elektron, wird selbst zum Radikal, reagiert aber nicht weiter. Vitamin C regeneriert "verbrauchtes" Vitamin E, während der Mechanismus der antioxidativen Wirkung von Beta-Carotin noch nicht gänzlich geklärt ist. Flavonoide (besonders Catechin, Epicatechin, Quercetin und Resveratrol) verhindern den oxidativen Abbau von Vitamin E.

Beispiele enzymatischer Antioxidantien

- Glutathionperoxidase
- Superoxiddismutase
- Hydroxyperoxidase

Die Glutathionperoxidase reduziert Sauerstoff- und Lipidperoxide und ist eines der wichtigsten antioxidativen Enzyme für die Entgiftung von reaktiven Sauerstoffradikalen. Vor allem Hydroperoxide (zu denen Wasserstoffperoxid und Lipidhydroperoxide aus biologischen Membranen dazugehören) werden durch die Glutathionperoxidase zu unschädlichen Verbindungen (Wasser bzw. Alkohol) abgebaut. Für eine optimale Glutathionperoxidaseaktivität ist eine genügende Bereitstellung von Glutathion unerlässlich. Somit ist die Glutathionperoxidase als essentielles Enzym verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Integrität aller Zellmembranen gegenüber Schädigungen durch oxidativen Stress.

Glutathion ist ein Tripeptid (Glycin, Cystein, Glutamat), das an zahlreichen Stoffwechselprozessen beteiligt und deshalb für den Organismus äußerst wichtig ist. Als Bestandteil der Glutathionperoxidase schützt es Zellen und verschiedene andere Strukturen vor der Oxidation, wirkt also ebenfalls antioxidativ. Die Glutathionperoxidase enthält als weiteren wichtigen Baustein noch das Spurenelement Selen. Die Selen-abhängigkeit der Glutathionperoxidase lässt sich dadurch erklären, dass das Enzym in seinem aktiven Zentrum eine seltene Aminosäure, das Selenocystein enthält. Bei mangelnder Selenocystein-Synthese aufgrund von Selenmangel wird der Schutz vor oxidativem Stress abgeschwächt. Die Glutathionperoxidase kann durch die Glutathionreduktase regeneriert werden.

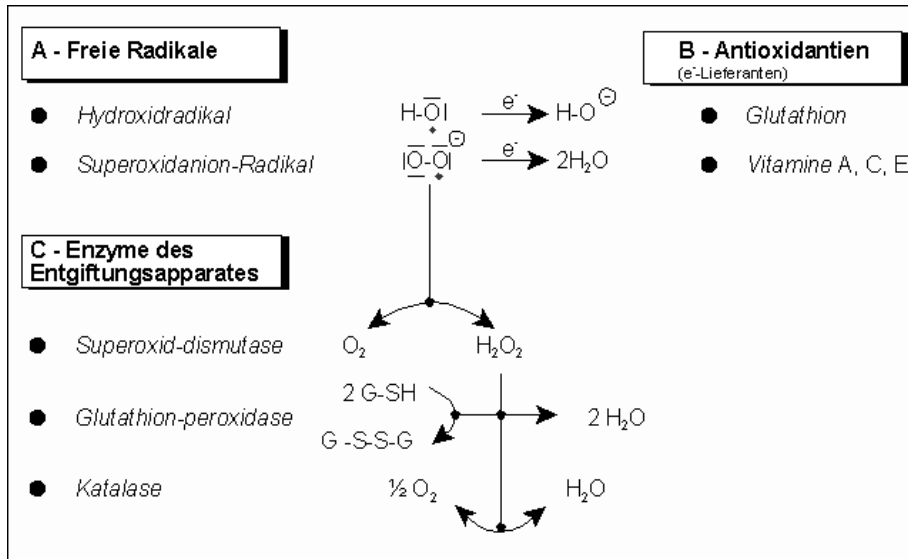


Abbildung 4: Schematische Darstellung zur Wirkung der Antioxidantien.

1.5 Generalisierte Entzündungsreaktion nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist für den Körper mit einer großen Belastung verbunden, die durch den Blutkontakt mit den künstlichen Oberflächen der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) bedingt ist. Daher kommt es häufig zu einer Art der generellen Entzündungsreaktion (8,63). Im Rahmen dieser Entzündungsreaktion tritt eine vermehrte Membranpermeabilität mit erhöhtem Volumenbedarf und generalisierter Ödemneigung auf. Die Aktivierung und Interaktionen von Zytokinen, Chemokinen, des Komplementsystems, der Gerinnungskaskade und zellulärer Kompartimente wie Endothelzellen und neutrophile Granulozyten vermitteln dieses pathophysiologische Bild. Im klinischen Alltag werden laborchemisch als

Entzündungsmarker das C-reaktive Protein oder CRP und der Leukozytenanstieg bestimmt.

Das CRP ist ein pentagonförmiges, kohlenhydratfreies Protein, das in der Leber gebildet wird und zu den Akut-Phase-Proteinen gehört. Dies sind Eiweiße im Blut, deren Blutkonzentrationen im Rahmen entzündlicher Reaktionen ansteigen.

Die Leukozyten verhalten sich in der Regel initial nach Einsatz extrakorporaler Zirkulation mit einem Abfall vor allem der segmentkernigen Granulozyten. In den ersten Tagen nach dem Eingriff mit der Herz-Lungen-Maschine wird dann eine Leukozytose beobachtet (71).

Ein Rückgang dieser beiden Parameter in der ersten Woche nach erfolgter Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine deutet auf eine Erholung des Patienten von der generalisierten Entzündungsreaktion hin. Ein stationärer bzw. progredienter Anstieg kann dagegen ein Zeichen von akuter Infektion bzw. persistierender Entzündungssituation sein.

Die präoperative Kondition des Patienten, sein Alter, akute bzw. subakute Infektionen, der Immunstatus und die Begleiterkrankungen beeinflussen sicherlich den Verlauf dieser Entzündungsreaktionen.

Das Auftreten eines systemischen Entzündungsreaktions-Syndroms (SIRS) ist eine der wesentlichen Morbiditätsursachen nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (9). Diese wird häufig mit Funktionsausfall einzelner oder mehrerer Organe, bis hin zum Multiorganversagen vergesellschaftet.

1.6 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Pulmonale Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen sind häufige Probleme. Verursacht können diese Probleme durch den kardiopulmonalen Bypass nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und damit verbundener passagerer Ischämie der Lungen werden. Bisher ist diese Problematik in verschiedenen Ansätzen gut untersucht worden. In der Literatur gibt es zahlreiche Arbeiten, die in den letzten Jahrzehnten veröffentlicht worden sind, und diese Problematik behandeln. Hier wird eine passagere respiratorische Insuffizienz bei 40 bis 70 % aller Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen beschrieben (10).

Eine multifaktorielle Ätiologie wird für diese Komplikationen verantwortlich gemacht. Dazu zählen: Risikofaktoren der Patienten, die Begleiterkrankung, pulmonal-arterielle Hypertonie, Veränderung der Atemmechanik nach der Operation z.B. nach erfolgter Eröffnung der Pleuren bzw. Phrenicusschädigung (68,69), Dauer des kardiopulmonalen Bypasses, generalisierte Entzündungsreaktionen, und Aktivierung des Komplementsystems. Außerdem spielt die Narkose mit damit verbundener Änderung des Atmungsmusters, die Abnahme der alveolo-arteriellen Diffusionskapazität, die Zunahme der funktionellen Residualkapazität und die frühpostoperativ erhöhte Stoffwechsellage mit gesteigertem Sauerstoffbedarf eine wichtige Rolle (72).

Eine pulmonale Dysfunktion wird gelegentlich auch durch Massentransfusion (71), medikamentös (70) oder durch infektiöse Komplikationen ausgelöst (66). Eine große Rolle für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen wird dem oxidativen Stress zugewiesen. Dieses Thema erweckte in den letzten Jahren immer wieder das Interesse vieler Forscher. Bisher gibt es viele Hinweise darüber, dass der oxidative Stress die Lungenfunktion nach kardiopulmonalem Bypass wesentlich beeinträchtigt. Diese wird häufig von einer generalisierten Entzündungsreaktion begleitet sein (12).

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, wie sich der oxidative Stress und das Verhalten der Entzündungsparameter ändert, wie diese Situation sich auf die Lungenfunktion auswirkt und evtl. zur respiratorischen Insuffizienz bei Patienten, die einer aortokoronaren Bypassoperation mit extrakorporaler Zirkulation unterzogen wurden, führt.

Untersucht werden sollte daher die antioxidative Kapazität, wodurch Rückschlüsse auf den oxidativen Stress ermöglicht werden sowie parallel auftretende Änderungen der Entzündungsparameter. Eine postoperative Analyse der Lungenfunktion anhand der Blutgase sowie Messung der arteriell-alveolären Gradienten und radiologische Beurteilung der Lungenmorphologie wurde dazu durchgeführt.

2 METHODIK

In der vorliegenden Arbeit sollte die Änderung der antioxidativen Kapazität und deren Zusammenhang mit dem Verlauf der Entzündungsreaktion sowie der Lungenfunktion beurteilt werden. Dazu wurden Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen haben, in die Studie eingeschlossen. Nach elektiver Aufnahme der Patienten in der Klinik wurden sie über die geplante Studie ausführlich aufgeklärt. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität genehmigt. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung für die Teilnahme an der Studie.

2.1 Patienteneinschluss

51 Patienten, die wegen einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation eingewiesen worden waren, wurden in die Studie eingeschlossen.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten, die unter bekannter peripherer arterieller Verschlusskrankheit litten, eine signifikante symptomatische Carotisstenose in der Anamnese hatten, oder notfallmäßig operiert wurden sowie Patienten mit Zustand nach Voroperationen am Herzen, Patienten mit akutem Myokardinfarkt, bekannter pulmonaler Hypertonie und einer akuten abdominalen Problematik wie z.B. Pankreatitis.

Alle Patienten wurden einen Tag vor der geplanten Operation aufgenommen. Standardmäßig wurde bei jedem Patienten die präoperativen Untersuchungen

durchgeführt. Diese bestehen aus Elektrokardiographie, Röntgenaufnahme (ventral stehend a.-p. und lateral) vom Thorax, Lungenfunktionsprüfung, sowie Laboruntersuchungen. Alle Patienten hatten eine unauffällige Lungenfunktionsprüfung, (v.a. Vitalkapazität "VC", Einsekundenkapazität „FEV1“) einen Normalbefund der Thorax-Röntgenaufnahme sowie Laborwerte (CRP, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Lebertransaminasen, Amylase, Lipase, CK, CKMB, Trop T, großes Blutbild) im Normalwertintervall, vor allem unauffällige Infektparameter (CRP und Leukozytenzahl) sowie eine adäquate Gerinnung (TPZ, PTT, Fibrinogen). Elektrokardiographische und laborchemische Untersuchungen konnten bei jedem Patienten einen akuten Myokardinfarkt ausschließen.

Bei jedem Patienten wurde eine konventionelle mediane Sternotomie durchgeführt. Alle Patienten wurden unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert (Fa. Stöckert).

Als Bypassmaterial wurde immer die linke Arteria mammaria sowie die Vena saphena magna vom Unterschenkel verwendet. Das Herzvorderwandgefäß R. interventricularis anterior (RIVA) wurde immer mit der A. mammaria revaskularisiert. Bei allen Patienten wurde eine 3- 4 fach aortokoronare Bypass- Operation durchgeführt.

2.2 Messung der hämodynamischen Parameter

Für die hämodynamische Überwachung der Patienten wurde das bei Herzoperationen standardisierte erweiterte Monitoring durchgeführt. Dieses

bestand aus EKG mit automatischer ST-Analyse, Pulsoxymetrie und Messungen des arteriellen, zentralvenösen und pulmonalarteriellen Druckes. Vor der Narkoseeinleitung wurden zwei peripher-venöse Kanülen sowie eine zur arteriellen Druckmessung in der Arteria radialis angelegt. Nach Narkoseeinleitung und orotrachealer Intubation wurde über die rechte Vena jugularis interna eine Einführschleuse sowie ein zentraler Venenkatheter (ZVK) gelegt. Über die liegende Schleuse wurde ein 7 F Pulmonalarterienkatheter auch Thermodilutionskatheter, bzw. Swan-Ganz-Katheter genannt (Baxter-Edwards, USA) eingeschwenkt. Dies erfolgte durch Kontrolle der Druckkurve. Durch den Swan-Ganz-Katheter konnte eine umfassende hämodynamische Überwachung durchgeführt werden. Neben Herz-Zeit-Volumen (HZV) und Cardiac Index (CI), konnten die pulmonalarteriellen Drücke, sowie der Verschlussdruck oder pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) gemessen werden. HZV wurde durch Thermodilution mit Injektionen von eisgekühltem NaCl 0,9% (10 ml) gemessen.

Diese Messungen wurden einmal nach Narkoseeinleitung unmittelbar vor Schnitt sowie postoperativ bei der Verlegung der Patienten auf die Intensivstation durchgeführt. Weitere Messungen wurden dann während der Intensivbetreuung durchgeführt.

2.3 Beatmungsparameter und Oxygenierung

Postoperativ wurden die Patienten zur weiteren Betreuung auf die Herzchirurgische Intensivstation verlegt. Hier erfolgte bei jedem Patienten zunächst eine kontrollierte Beatmung mit dem Respirator Servo-ventilator 300 (Siemens[®]). Regelmäßige Blutgasanalysen wurden durchgeführt mit ABL 700[®] (Radiometer, Copenhagen, Denmark), dabei wurden u.a. die Partialdrücke vom Sauerstoff (PaO₂) und Kohlenstoffdioxid (PaCO₂) sowie die arterielle Sauerstoffsättigung bestimmt.

Anhand der PaO₂, PaCO₂ und Sauerstoffbedarf (FiO₂) konnte der alveolar-arterielle Gradient (AaDO₂) bestimmt werden. Dazu kam die folgende Formel zum Einsatz:

$$AaDO_2 = (760 - 47) \times FiO_2 - paCO_2 / 0.8 - paO_2$$

(FiO₂ = inspiratorischer Sauerstofffluss, pa CO₂ und pa O₂ = arterieller Partialdruck von Sauerstoff bzw. Kohlenstoffdioxid)

Diese Messgröße gibt Aufschlüsse über den Zusammenhang zwischen Ventilation und Perfusion bzw. Diffusionsfähigkeit des Sauerstoffs ins Blut, die wiederum indirekt eine Beurteilung der Lungenfunktion zulässt.

Gleichzeitig wurden zur Beurteilung der respiratorischen Situation die regelmäßig durchgeführten Thorax-Röntgenaufnahmen analysiert. Signifikante Änderungen wie pulmonale Stauungen, Pleuraergüsse, intrapulmonale Infiltrationen, Belüftungsstörungen oder Pneumothoraces wurden in den Analysen mit einbezogen. Zur Klassifizierung und Quantifizierung dieser

Veränderung wurde der Murray-Score verwendet. Neben röntgenspezifischen Veränderungen wurden in diesem Score die Blutgasanalysen (PaO₂, PaCo₂) sowie Beatmungsparameter wie FiO₂, PEEP mit einbezogen.

Entwickelt wurde der Murray-Score zur Quantifizierung von ARDS. Zur Berechnung des Murray Scores wurde ein Online – calculator verwendet:
<http://www.lshtm.ac.uk/msu/trials/cesar/murrayscorecalculator.htm>

Die Patienten konnten im postoperativen Verlauf bei adäquaten Gasaustauschverhältnissen vom Respirator schrittweise entwöhnt werden. Zunächst konnte in der Regel der FiO₂ reduziert werden. Bei ausreichender Atemarbeit wurde die kontrollierte Beatmung beendet und eine Spontanisierung der Atmung eingeleitet. Unter CPAP-ASB Unterstützung gelang in der Regel die endgültige Entwöhnung vom Respirator. Bei adäquatem neurologischem Status, regelrechter respiratorischer sowie hämodynamischer Situation konnten die Patienten zeitgerecht extubiert werden.

2.4 Messung der antioxidativen Kapazität im Serum

Die antioxidative Kapazität wurde im Serum gemessen. Es wurden fünf verschiedene Zeiten für die Messung definiert. Die erste Messung wurde präoperativ vorgenommen, die Zweite 12 Stunden postoperativ. Die dritte, vierte, und fünfte Messung erfolgte jeweils in 12 Stunden Abstand bis 48 Stunden nach der Operation.

Für jede Messung wurden 9 ml Blut aus dem zentralen Venenkatheter entnommen. Dies wurde zentrifugiert und dabei 2 ml Serum gewonnen. Das Serum wurde bei -20°C gefroren

Die Antioxidative Kapazität wurde mit einem kommerziellen Kit (Total Antioxidant Status) der Firma RANDOX Laboratories Ltd. UK gemessen.

2.4.1 Messprinzip:

ABTS[®] (2,2'-Azino-di-[3-Äthylbenzthiazolin Sulfonat]) wird mit einer Peroxydase (Metmyoglobin) und H_2O_2 inkubiert, um das radikale ABTS^{®+} herzustellen. Dies hat eine relativ stabile blau-grüne Farbe, die photometrisch bei 600 nm gemessen wird.

Antioxidationsmittel in der zugefügten Probe (Serum) verursachen die Unterdrückung dieser Farbbildung insofern, dass es proportional zu deren Konzentration ist.

2.4.2 Methode:

Spectrophotometer: Perkin – Elmer Lambda 5 UV/VIS

Wellenlänge: 600 nm

Küvette: 1 cm Lichtpfad

Temperatur: 37 °C

Messung: gegen Luft

Das Kit besteht aus einer Pufferlösung (Phosphat gepufferte Saline 80 mmol/l Konzentration, pH 7,4), Metmyoglobin, ABTS[®], H₂O₂, und 6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroma-2-Karbonsäure als Eichmaß mit hoher antioxidativen Eigenschaft.

Die antioxidative Kapazität wird in mmol/l berechnet und wird wie folgt abgeleitet:

Antioxidative Kapazität (AOK) = Faktor x (ΔA Blind - ΔA Probe) = mmol/l.

Der Referenzbereich liegt zwischen 1,3 – 1,77 mmol/l.

Der Faktor wird aus dem Verhältnis Konzentration des Eichmaßes geteilt durch (ΔA Blind - ΔA Eichmass) berechnet:

$$\text{Faktor} = \frac{\text{Konzentration des Eichmaßes (1,55 mmol/l)}}{(\Delta A \text{ Blind} - \Delta A \text{ Eichmaß})}$$

2.4.3 Pipetierschema zur photometrischen Bestimmung:

1. Blindreagenz: Zur Bestimmung von ΔA Blind wird 20 μ l doppeldestilliertes Wasser mit 1 ml Chromogen (Metmyoglobin + ABTS[®]) in der Küvette gut gemischt und das Anfangsabsorptionsvermögen A1 bei 600 nm gemessen. Nach Zugabe von 200 μ l H₂O₂ wird genau nach 3 Minuten noch einmal das Absorptionsvermögen A2 bei 600 nm gemessen.

$$A2 - A1 = \Delta A \text{ Blind}$$

2. Eichmaß: 20 μl Eichmaß (6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroma-2-Karbonsäure) wird mit 1 ml Chromogen gut gemischt und das Anfangsabsorptionsvermögen A1 bei 600 nm gemessen. Nach Zugabe von 200 μl H_2O_2 wird genau nach 3 Minuten noch einmal das Absorptionsvermögen A2 bei 600 nm gemessen.

$$A2 - A1 = \Delta A \text{ Eichmass}$$

3. Probe: Die Probe (Patientenserum) wird bei Zimmertemperatur aufgetaut. Zur Bestimmung von ΔA Probe wird 20 μl Probe mit 1 ml Chromogen gut gemischt und das Anfangsabsorptionsvermögen A1 bei 600 nm gemessen. Nach Zugabe von 200 μl H_2O_2 wird genau nach 3 Minuten noch einmal das Absorptionsvermögen A2 bei 600 nm gemessen.

$$A2 - A1 = \Delta A \text{ Probe}$$

Bei jeder Messung muss die Temperatur exakt 37°C betragen, deswegen wird die Küvette beim Pipetieren immer ins Wasserbad gestellt und darauf geachtet, dass die Wassertemperatur genau 37°C beträgt.

Der Faktor wurde nach 20 Messungen immer neu bestimmt. Zur Präzisions- und Reproduzierbarkeitskontrolle wurde das Total Antioxidant Control – Kit der Firma RANDOX verwendet. Dabei wurde von einer Kontrollprobe die antioxidative Kapazität unter Verwendung des üblichen Blind- und Eichmaßes gemessen.

2.5 Analyse der Creatine-Kinase- und Isoenzym CK-MB – Dynamik

Creatine-Kinase (CK) ist ein Enzym, das eine Phosphatgruppe von ATP auf Kreatin überträgt. Das Enzym findet man in allen Muskelzellen und im Gehirn. Es werden vier Isoenzyme, CK-MM (Skelettmuskeltyp), CK-MB (Myokardtyp), CK-BB (Gehirntyp) und CK-MiMi (Mitochondrientyp) unterschieden. Die Gesamt-CK ist die Summe dieser vier Isoenzyme. Die CK ist ein wichtiges Enzym für die Diagnose von Schädigungen der Herz- und Skelettmuskulatur, die mit einem Anstieg der CK einhergeht. In der postoperativen Phase nach herzchirurgischen Eingriffen wird CK und CK-MB standardmäßig bestimmt. Bei auffälligem Anstieg kann eine Ischämie z. B. bei Bypassdysfunktion rechtzeitig erkannt werden. Häufig ist ein Anstieg der CK und CK-MB Werte postoperativ mit einer hämodynamischen Veränderung vergesellschaftet. Die Dynamik des CK und CK-MB - Verlaufs gibt Aufschluss über die eventuelle perioperative Herzmuskelschädigung.

Ebenfalls wurden präoperativ sowie postoperativ im 12 Stunden Intervall bis 48 Stunden postoperativ die Aktivität der Creatine-Kinase und das Isoenzym CK-MB bestimmt. Dazu wurde ein UV-Spektroskop der Firma (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) zur Bestimmung der Creatine-Kinase eingesetzt. Das Isoenzym CK-MB wurde immunologisch UV-spectroskopisch bestimmt.

Alle Blutproben wurden im automatischen Analysegerät Hitachi 917 der Firma Roche analysiert.

2.6 Analyse der Entzündungsparameter

Als Akutmarker der Entzündungsreaktion wird standardmäßig die Leukozytenzahl sowie das C-reaktive Protein bestimmt. Diese beiden Parameter wurden konventionell durch Routineuntersuchungen im Zentrallabor des Klinikums in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Die Bestimmung vom CRP basiert auf einer immunologischen Reaktion zwischen CRP-Antiseren gebunden an biologisch inaktive Latexpartikel und CRP in humanem Serum. Wird Serum-CRP mit dem Latexreagenz vermischt, erscheint eine sichtbare Agglutination.

2.7 Statistik

Als Grundlage für die Analyse und Auswertung der erhobenen und gemessenen Parameter wurde die antioxidative Kapazität im Serum (AOK) genommen. Ein präoperativer AOK-median von 0,88 mmol/l wurde berechnet. Die Patienten wurden in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt. In der Gruppe 1 wurden 26 Patienten eingeschlossen, die präoperativ eine AOK von mindestens 0,88 mmol/l oder höher hatten und somit die Gruppe mit hoher AOK darstellten. In der Gruppe 2 wurden 25 Patienten eingeschlossen, die präoperativ eine AOK $< 0,88$ mmol/l hatten und somit die Gruppe mit niedrigerer AOK darstellten.

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mittels χ^2 – test ermittelt. Die Normalverteilung der gemessenen Parameter in den beiden Gruppen wurde mit Kolmogorov-Smirnov–Test getestet.

Ein Vergleich der verschiedenen Parameter, die in verschiedenen Zeitpunkten in den beiden Gruppen gemessen wurden, wurde mit dem Mann-Whitney U-Test durchgeführt.

Die zeitabhängigen Unterschiede innerhalb einer Gruppe (präoperativ, 12h, 24h, 36h, und 48h postoperativ) bezüglich der Messung von AOK, AaDO₂, und Murray Score wurden durch Friedmans-Test ermittelt. Bei der Ermittlung einer Signifikanz im Friedmans-Test wurde immer ein Wilcoxon-Test zur Ermittlung der genauen Lokalisation der Unterschiede durchgeführt.

Bei der Durchführung von multiplen Tests wurde zur Ermittlung der Alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeit die Bonferroni Methode verwendet. Dabei konnte eine Alpha-Korrektur folgendermaßen durchgeführt werden: Zeitvergleich zwischen den beiden Gruppen eine Alpha-korrektur bis 0,01 (0,05/5). Vergleich der AOK-Veränderungen abhängig vom Zeitablauf (präoperativ, vs. 12h postoperativ , 12h vs. 24h, 24h vs. 36h, 36h vs. 48h) eine alpha-Korrektur bis 0,0125 (0,05/4). Vergleich der Veränderungen der AaDO₂ und Murray-Score in folgendem zeitlichen Zusammenhang: 12h postoperativ. vs. 24h, 24h vs. 36h, 36h vs. 48h, eine alpha-Korrektur bis 0,017 (0,05/3).

3 ERGEBNISSE

Nach Messung der antioxidativen Kapazität, Ermittlung von Murray-Score, und Bestimmung der AaDO₂ sowie Ermittlung der Entzündungsparameter und CK, CKMB Verläufe, wurden alle Parameter statistisch analysiert und ausgewertet. Gesucht wurde nach Zusammenhängen und Erklärungen zwischen Veränderungen an Lungenfunktion, hämodynamischen Veränderungen und dem Zustand antioxidativer Fähigkeit bei allen Patienten in den beiden Gruppen nach erfolgter aortokoronarer Bypassoperation.

3.1 Antioxidative Kapazität im Serum

Bei 51 Patienten [37 männlich (73%), 14 weiblich (27%)] wurde die antioxidative Kapazität zu fünf verschiedenen Zeiten gemessen. Es wurden zwei verschiedene Gruppen gebildet. In Gruppe 1 wurden die Patienten eingeschlossen, bei denen präoperativ als Ausgangswert eine höhere AOK gemessen werden konnte (26 Pat.: 22 männlich, 4 weiblich; 85% zu 15%). In der Gruppe 2 wurden Patienten eingeschlossen, die als Ausgangswert niedrigere AOK hatten (25 Pat.: 15 männlich, 10 weiblich; 60% zu 40%).

Parameter	G1 (hohe AOK)	G2 (niedrige AOK)	Einheit
Alter	68 (51-79)	67,5 (43-79)	Jahre
BMI	26,7 (22,6-32,7)	28,2 (23,1-37,9)	Kg BW/m ²
LVEDD präop.	18,0 (11-45)	17,0 (7-31)	mmHg
Akuter Infarkt	14 (56 %)	13 (50 %)	
Raucher/Nichtraucher	6/13(24%/52%)	13/11(52%/44%)	
Diabetes mellitus	8/25 (32 %)	10/26 (40 %)	
Cardiac output präop.	3,45 (1,97-7,0)	3,17 (2,5-5,9)	L/min
Anzahl Bypasses	3 (2-5)	3 (2-5)	
Ischämiezeit	60 (17-109)	64 (34-121)	min.
Bypasszeit	80 (69-127)	69 (44-134)	min.

Tab. 2 : Demographische Daten der Patienten

In der Tabelle 2 sind die demographischen Daten der Patienten in den beiden Gruppen dargestellt. Diese weisen keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Keine Unterschiede bezüglich Begleiterkrankungen bzw. Risikoprofil. Ischämiezeit in Gruppe 1: 60 min. (17-109), in Gruppe 2: 64 min. (34-121), Bypasszeit in Gruppe 1: 80 min. (69-127) und in Gruppe 2: 69 min. (44-134). In den postoperativen Messungen fielen in den beiden Gruppen unterschiedliche AOK-Werte im festgelegten Zeitverlauf auf.

So war in Gruppe 1 mit initial höherer AOK präoperativ eine Abnahme der AOK 12h postoperativ zu sehen (-24%, $p < 0,001$) wobei im weiteren Verlauf bis 48h keine weitere signifikante Dynamik zu sehen war.

In Gruppe 2 mit niedrigerer AOK präoperativ war keine signifikante Änderung im Verlauf der festgelegten Messzeiten zu sehen.

Für die beiden Gruppen gilt zusammen, dass die antioxidative Kapazität im postoperativen Verlauf und in den festgelegten Messzeiten, das heißt bis 48h postoperativ, keine signifikanten Änderungen zeigen ($p < 0,001$). Der Zusammenhang zwischen der Geschlechtsverteilung und AOK in den beiden Gruppen zeigte ebenfalls eine niedrige Signifikanz ($p = 0,048$).

Antioxidative Kapazität im Serum

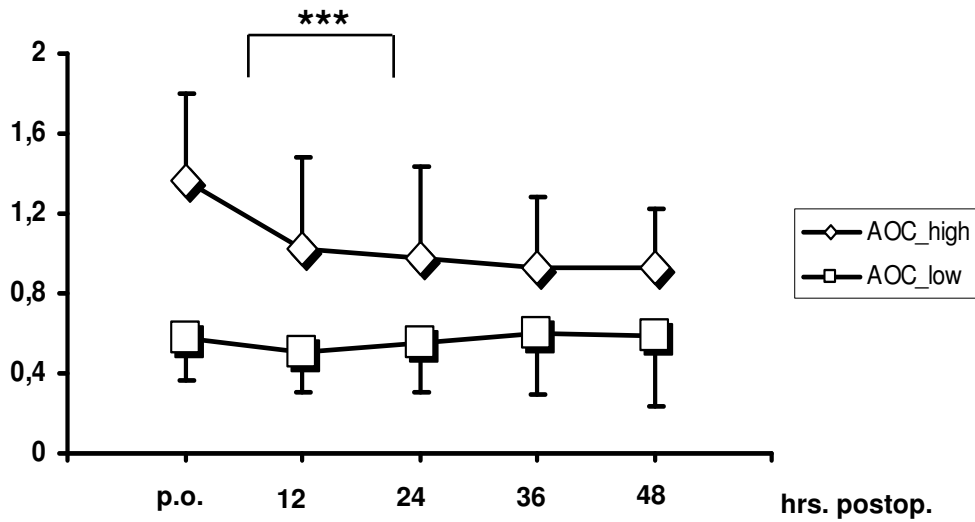


Abbildung 5: prä- und postoperativer Verlauf der antioxidativen Kapazität im Serum bei Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation, ein Median vom 0,8 mmol/l wurde als Grenze zwischen hoher und niedriger AOK bestimmt. Die Gruppe mit niedriger AOK (n=25) und die Gruppe mit hoher AOK (n=26) zeigen unterschiedlichen Kurvenverlauf bis 48 h postop. ($P < 0,001$). In der Gruppe mit hoher AOK sinkt die AOK postoperativ ($P < 0,001$). Das Operationstrauma und die extrakorporale Zirkulation haben wenig Einfluss auf den Kurvenverlauf der Gruppe mit niedriger AOK.

3.2 Verhalten der Entzündungsparameter

Untersucht wurden C-reaktives Protein und Leukozytenzahl als Standardparameter der Entzündungsreaktion. Auffällig war eine signifikante Zunahme der CRP bis 48h postoperativ in der Gruppe 1 (209 vs. 154 mg/dl, $p=0,01$). Dagegen waren die Leukozytenzahl in dieser Gruppe niedriger als in Gruppe 2, nämlich 36h postoperativ (14,1 vs. 17,2 G/L) sowie 48h postoperativ (13,2 vs. 16,0 G/L), $p= 0,034$.

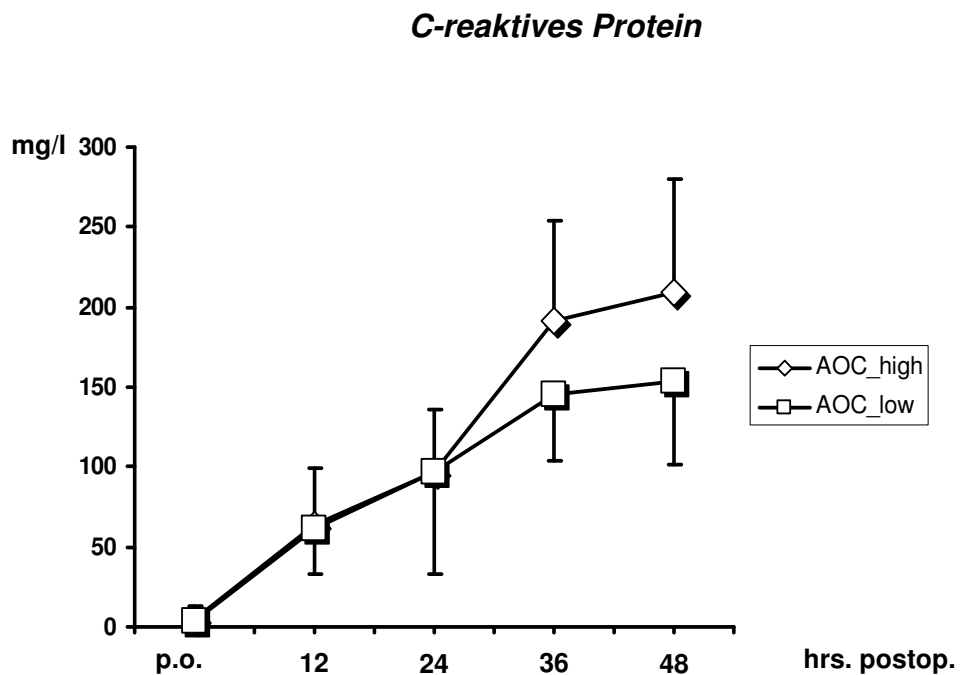


Abbildung 6: Perioperativer Verlauf von CRP. Eine hohe AOK nach aortokoronarer Bypassoperation wird von einem CRP-Anstieg begleitet. Der Anstieg beginnt bei 36 h postop. als Zeichen für akute inflammatorische Reaktion.

Perioperative Leukozytenzahl

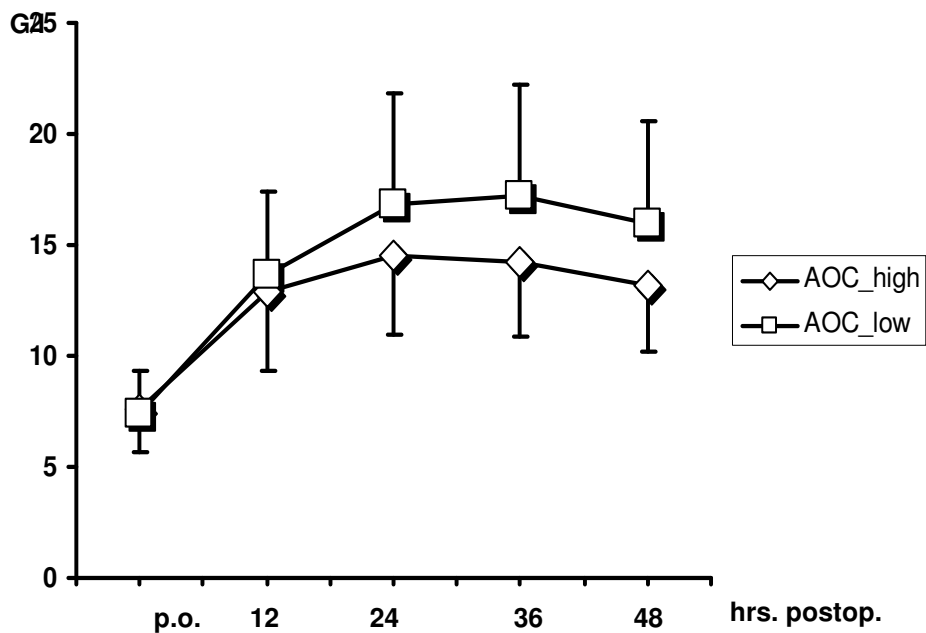


Abbildung 7: perioperativer Verlauf der Leukozytenzahl nach aortokoronarer Bypassoperation. Patienten mit hoher AOK zeigen einen niedrigeren Leukozytenanstieg nach der Operation, diese charakterisiert die akute inflammatorische Reaktion nach Freisetzung der Sauerstoffradikalen, dagegen zeigt die Gruppe mit niedriger AOK eine niedrigere Reaktion auf das Operationstrauma.

3.3 Dynamik der Creatine-Kinase und des Isoenzym CK-MB

Über den ganzen Beobachtungszeitraum hindurch gab es in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Enzymaktivität der Creatine-Kinase sowie des Isoenzym CK-MB. Daher wird hier auf eine quantitative Darstellung der Werte verzichtet.

3.4 Hämodynamische Parameter

Perioperativ wurde bei jedem Patienten ein umfassendes hämodynamisches Monitoring durchgeführt. Darunter invasive Messung des Herz-Zeit-Volumens sowie pulmonalarterieller Druck, und Wedge-Druck (PCWP). Bei Bedarf wurde immer Noradrenalin eingesetzt (maximal 0.1 µg/kg/min), um den mittleren arteriellen Druck aufrechtzuerhalten. Falls zur Beendigung der extrakorporalen Zirkulation weitere inotrope Unterstützung erforderlich war, wurde Adrenalin dazu kombiniert (maximal 1- 2 µg/kg/min). Die Dosierung dieser beiden Substanzen war in den beiden Gruppen gleich (n.s.). Die postoperative Messung des Herz-Zeit-Volumens (HZV) zeigte bei allen Patienten generell eine deutliche Verbesserung im Vergleich zur präoperativen Messung. Die Verbesserung war in den beiden Gruppen gleich.

Guppe	HZV präop. l/min.	HZV postop. l/min.
1	3,5 ± 1,1	5,6 ± 1,4
2	3,4 ± 0,8	6,1 ± 1,8

Tab. 3 : Verbesserung des Herz-Zeit-Volumens postoperativ in den beiden Gruppen

Diese Verbesserung wäre im Grunde zu erwarten gewesen und deutet auf eine erfolgreiche Myokardrevaskularisation hin, die alle Patienten bekommen haben.

In der Messung des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks bzw. Wedge-Druck (PCWP) waren präoperativ keine Auffälligkeiten zu dokumentieren, zumal bei allen Patienten eine signifikante pulmonale Hypertonie sowie ein relevantes Trikuspidalklappenvitium ausgeschlossen war. Postoperativ fiel allerdings auf, dass der PCWP in der Gruppe 1 mit hoher AOK signifikant sinkt ($p=0,015$).

Die weiteren hämodynamischen Parameter wie systemische Blutdruckwerte und zentraler Venendruck zeigten keine Unterschiede. In keinem Fall war bei den Patienten eine Kreislaufinsuffizienz auffällig.

**Pulmonal-arterieller Verschlussdruck
(PCWP)**

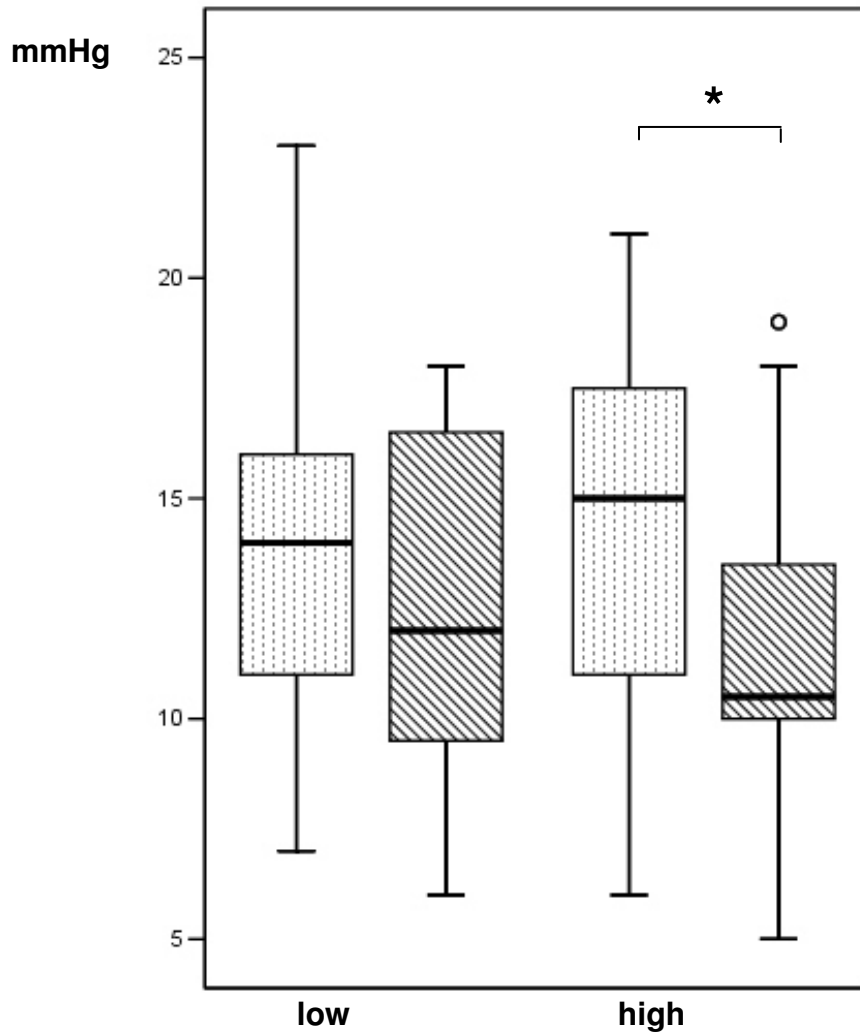


Abbildung 8: Analyse des prä- und postop. Verlaufes des pulmonal-arteriellen Verschlussdruckes (PCWP). In der Gruppe mit hoher AOK sinkt der PCWP ($P=0,015$). Dies geschieht aufgrund der vasorelaxierenden Wirkung der Sauerstoffradikalen.

3.5 Pulmonale Parameter

Zur Beurteilung der pulmonalen Situation bei allen Patienten in den beiden Gruppen wurden mehrere Parameter gemessen und ausgewertet. In erster Linie wurde der Arterial-Alveolar-Gradient (AaDO₂) gemessen. Diese beinhaltet als Berechnungsgrundlage PaO₂, PaCO₂ und FiO₂, was routinemäßig durch Blutgasanalysen bestimmt werden. Außerdem wurde Murray Score bestimmt, was neben Oxygenierungsparametern noch die röntgenspezifischen Veränderungen mit berücksichtigt.

In der Gruppe 1 mit hoher AOK war ein signifikanter Anstieg der AaDO₂ innerhalb der ersten 24h nach der Operation zu beobachten (215 vs. 109 mmHg, $p < 0,001$).

Diese konnte eine Diffusionsstörung erklären. In der Gruppe 2 mit niedriger AOK zeigte die AaDO₂ keine Änderungen im Verlauf des Beobachtungszeitraums, was ein unverändertes Ventilation-Perfusions-Verhältnis bedeutet.

Arterial-Alveolar-Gradient

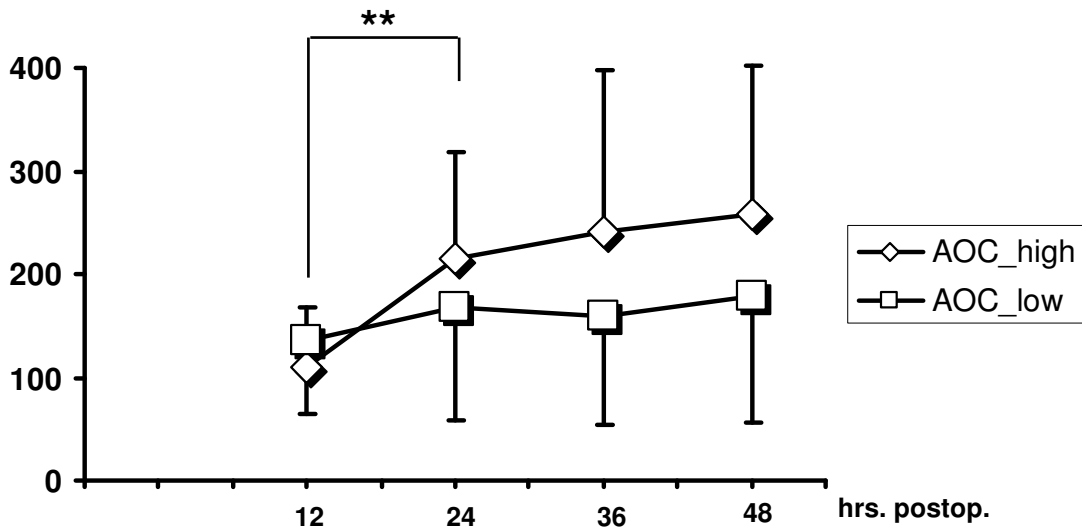


Abbildung 9: Verlauf des Arterial-Alveolar-Gradienten (AaDO₂). Eine klare Zunahme des AaDO₂ postoperativ in der Gruppe mit hoher AOK ($P < 0,001$) als Ausdruck einer Diffusionsstörung.

Der Murray-Score zeigte in den beiden Gruppen einen klaren Anstieg bis 36h nach der Operation wobei der Anstieg in der Gruppe 1 mit hoher AOK deutlich signifikanter war ($p < 0,001$), als der Anstieg in der Gruppe 2 mit niedriger AOK ($p < 0,05$).

Der Verlauf der Kurven der beiden Parameter AaDO₂ und Murray Score über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg zeigten parallele Verläufe, so dass ein Anstieg der AaDO₂ und des Murray Scores jeweils in der Gruppe 1 mit hoher AOK deutlicher ausgeprägt ausfiel.

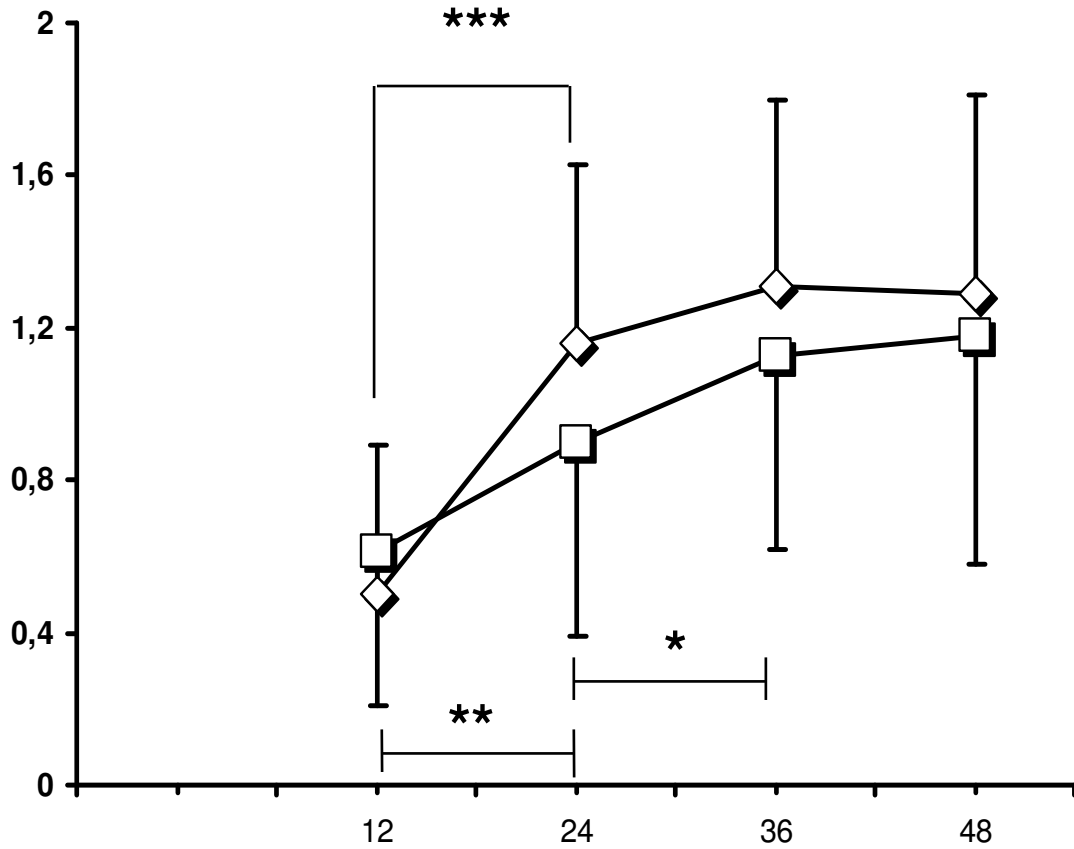
Murray Score

Abbildung 10: In den beiden Gruppen wird eine Zunahme des Murray Scores beobachtet, wobei die Zunahme in der Gruppe mit hoher AOK ($P < 0,001$) deutlicher ist als die Zunahme in der Gruppe mit niedriger AOK ($P < 0,05$). Dieses Ergebnis korreliert mit dem AaDO₂-Verlauf und weist auf eine eingeschränkte Lungenfunktion hin.

4 DISKUSSION

Für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen sind mehrere Faktoren verantwortlich. Dazu zählen u. a. das Alter des Patienten, präoperative Lungenfunktion, Ausmaß der Einschränkung der Lungenfunktion z.B. bei COPD, Nikotinabusus, Adipositas. Außerdem kommen OP-bedingte Faktoren in Frage wie Art und Dauer der Operation, postoperative Schmerzen, liegende Thoraxdrainagen, Funktionsstörungen des Diaphragmas (z.B. bei Phrenicusläsion), die extrakorporale Zirkulation sowie mögliche perioperative pulmonale Infektionen wie z.B. Stauungspneumonie im Rahmen einer stattgehabten kardialen Dekompensation.

Die Notwendigkeit einer adäquaten Antikoagulation während der extrakorporalen Zirkulation kann zu Komplementaktivierung führen (11)

Die offene Herzoperation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist mit einer generalisierten Entzündungsreaktion verbunden (63). Die Abtrennung der Lungen vom Kreislauf während des Einsatzes der extrakorporalen Zirkulation bedeutet zunächst eine verminderte Durchblutung sowie Oxygenierung des Lungenparenchyms.

Eine partielle extrakorporale Zirkulation mit Gewährleistung der pulmonalen Ventilation führt bekanntermaßen zur Verringerung der Lungenschädigung, hier kann bei den etwas weniger verminderten Durchblutung der Lungen die verschiedenen physiologischen Regulierungsmechanismen der pulmonalen Gefäße beeinflusst werden. (13)

4.1 Ischämie – und Reperfusionsschaden

Eine postischämische Inflammation, bzw. ein Reperfusionsschaden nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine kommt zustande durch Summation verschiedener Interaktionen auf zellulärer Ebene. Generell versteht man unter Ischämie die kritische Verminderung oder Unterbrechung der arteriellen Blutversorgung eines Gewebes, wie die Situation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist. Diese führt aufgrund der entstehenden Hypoxie in den betroffenen Geweben zu einer Änderung im Zellstoffwechsel. Der aerobe Zellstoffwechsel wird auf die wesentlich ineffizientere anaerobe Glykolyse umgestellt, wobei die energiereichen Substrate abnehmen und saure Metabolite, die aufgrund fehlender Perfusion nicht mehr abtransportiert werden können, kumulieren. Die Folge ist eine intrazelluläre Azidose, welche angefangen von einer Beeinträchtigung zellulärer Funktionen und Schädigung der Membranstrukturen bis zum kompletten Funktionsverlust der Zelle führen kann. Die mangelhafte Energieausbeute der anaeroben Glykolyse führt, nachdem die Reserven an energiereichen Phosphaten aufgebraucht sind, zum Erliegen der Na^+/K^+ -ATPase (14).

Das Membranpotential kann somit nicht mehr aufrechterhalten werden und entlang des osmotisch wirksamen Gradienten strömen Natrium- und Chloridionen in die Zelle ein und ziehen passiv freies Wasser nach. Diese Verschiebung von intravasaler Flüssigkeit nach intrazellulär führt zur Bildung eines intrazellulären Ödems (15,16), zu einer Endothelzellschwellung (17,18) und zu einer intravaskulären Hämokonzentration (19).

Nach ischämischer Beeinträchtigung kann sich durch Wiederherstellung der ursprünglichen Durchblutung des minderdurchblutenden Gewebes nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation (Reperfusion) die Stoffwechsellage des Gewebes wieder normalisieren. Während der Reperfusion gelangt molekularer Sauerstoff mit der wieder aufgenommenen arteriellen Blutversorgung in das postischämische Gewebe und induziert durch Aktivierung der Xanthin-Oxidase die Produktion von Hypoxanthin und Harnsäure und dabei auch die Freisetzung aggressiver Sauerstoffradikale (20). Diese Sauerstoffradikale, wie zum Beispiel Superoxid, Wasserstoffperoxid oder Hydroxyl-Radikale (21), können durch Lipidperoxidation Zellmembranen schädigen (22) und so zu einer Progression des Ischämieschadens beitragen.

Neben diesen direkten zytotoxischen Effekten aktivieren Sauerstoffradikale vor allem auch neutrophile Leukozyten (21,23,24,25) und induzieren darüber hinaus die Expression sowohl von leukozytären als auch endothelialen Adhäsionsmolekülen (26). Die Folge ist eine verstärkte Leukozytenadhärenz am mikrovaskulären Endothel und die Migration dieser Leukozyten in das umliegende Gewebe. Dort können vor allem aktivierte, neutrophile Leukozyten wiederum ihrerseits große Mengen an Sauerstoffradikalen (21, 27) und zum Teil selbst aggressiv oder chemotaktisch wirkende Mediatoren, wie zum Beispiel Plättchen-aktivierender-Faktor (PAF) oder Leukotriene, freisetzen. Dadurch werden neue Leukozyten aktiviert, die im geschädigten Gewebe akkumulieren (28,29). Durch diese Reaktionskette kann ein sich selbst

unterhaltender Circulus vitiosus mit ständig neuer Sauerstoffradikalbildung und Leukozytenaktivierung entstehen (30).

Die Freisetzung zytotoxischer Granula und die Bildung aggressiver Sauerstoffmetabolite bewirken eine weitere Gewebeschädigung (31), eine massive Permeabilitätserhöhung des Endothels und eine weitere Zunahme des interstitiellen Ödems (32,33,34). Neben dem steigenden Gewebedruck, der eine beachtliche Perfusionsbehinderung darstellen kann, führt die Vergrößerung der interstitiellen Perfusionsstrecke darüber hinaus zu einer Verschlechterung der hypoxisch-azidotischen Stoffwechsellage und so zu einer Verstärkung des Gewebeschadens.

Die Ansicht, dass Sauerstoffradikale eine entscheidende Rolle in der Entstehung des Reperfusionsschadens spielen, konnte in mehreren Studien untermauert werden. So führte sowohl eine antioxidative Behandlung mit Allopurinol zur Blockade der Xanthin-Oxidase bei Leberischämie (21), als auch die Gabe von Vitamin E bei Herztransplantation (35) zu einer deutlichen Verringerung des Reperfusionsschadens. Klinisch kann man diese pathophysiologischen Veränderungen als „Postpump-Syndrom„ bezeichnen. Die organspezifischen Veränderungen dieser Mechanismen in der Lunge führen nicht in seltenen Fällen zur Entwicklung eines ARDS (10,36).

4.2 Präkonditionierung und Hitzeschockproteine (HSP)

Im Jahr 1962 wurden erstmals von Ritossa Proteine in isolierten Speicheldrüsen der *Drosophila melanogaster* beschrieben, die aufgrund des Zusammenhanges zwischen ihrer vermehrten Expression nach vorausgegangenem Hyperthermie-Stimulus Hitzeschockproteine (HSP) (37) genannt wurden. 1963 konnten Epstein und Mitarbeiter erstmals zeigen, dass eine Faltung von bereits denaturierten Proteinen in ihre ursprünglich native Form möglich war, was bisher für unmöglich gehalten wurde. Bei einigen Proteinen gelang diese „Rückfaltung“ spontan, andere benötigten für diesen Prozess sogenannte „Molecular chaperons“ (Gouvernanten) (38), die die Faltung überwachen und mögliche Fehler unterdrücken. Viele dieser „Molecular chaperons“, die somit eine wichtige Aufgabe zur Erhaltung und Wiederherstellung der intra- und extrazellulären Homöostase erfüllen, wurden ebenfalls der Klasse der Stress- bzw. Hitzeschockproteine zugeordnet, da man einen starken Expressionsanstieg solcher Proteine nach Stressereignissen, wie z.B. nach Hyperthermievorbehandlung, fand. Im Laufe der Jahre zeigte sich zusätzlich, dass Hitzeschockproteine phylogenetisch hochkonserviert und universell bei allen Organismen, vom primitiven Einzeller bis hin zum Menschen, zu finden sind. Zur besseren Klassifikation und Unterscheidung der einzelnen HSP wurden diese je nach ihrem Molekulargewicht in Kilodalton (kDa) klassifiziert, z.B. HSP-32, HSP-70, HSP-72 und HSP-90 (39). Viele HSP werden auch unter normalen Grundbedingungen exprimiert und erfüllen somit eine Schutzfunktion vor

potentiellen Schädigungen der Zelle. Ihre Expression ist aber deutlich durch Stressfaktoren unterschiedlicher Art steigerbar.

So zeigten sich neben Hitzeschock (40) zum Beispiel auch Kälteschock (41), Ischämie (42), Infektionen, Neoplasien und Traumata ebenfalls als potente Faktoren zur Expressionssteigerung der HSP (43,44).

Während der extrakorporalen Zirkulation kommt es bekanntermaßen und auch verständlicherweise zur Expressionssteigerung von HSP 70 (45). In diesem Zusammenhang konnte eine protektive Wirkung von HSP 70 bei Patienten, die sich eine aortokoronaren Bypassoperation unterzogen haben, und präoperativ instabile Angina pectoris-Anfälle angegeben haben beobachtet werden. Diese Patienten hatten postoperativ einen deutlich besseren Outcome. Bei therapierefraktären Angina Pectoris-Anfällen kann man relativ sicher von einer Myokardischämie ausgehen. Dies konnte zur Expressionssteigerung von HSP 70, was durch Bestimmung von HSP 70-Antikörpern nachzuvollziehen ist, geführt haben. Die Tatsache, dass diese Patienten einen besseren postoperativen Outcome haben, sowie eine direkte Korrelation zwischen Nachweis von HSP 70-Antikörper und niedriger antioxidativer Kapazität aufweisen, lässt die Aussage zu, dass eine ischämieinduzierte Expressionssteigerung von HSP 70 als eine Präkonditionierung für die extrakorporale Zirkulation mit daraus resultierender passagerer Ischämie wirkt (45,46).

Die Lunge reagiert ebenfalls auf die passagere Ischämie, verursacht durch die extrakorporale Zirkulation durch Veränderungen z.B. in der Surfactant-Beschaffenheit (47) und ist auch betroffen durch die komplexe

immunologische Reaktion. Diese immunologische Reaktion steht auf jeden Fall in Verbindung mit der Entstehung der freien Sauerstoffradikalen, die wiederum für die Parenchymschädigung der Lungen verantwortlich gemacht werden kann.

Verschiedene Autoren schreiben eine größere Rolle der TNF α -IL6 – Kaskade für die Entwicklung dieser immunologischen Reaktionen und des folgenden oxidativen Stresses zu (47,48). Luyten et al. beschreibt z.B. in diesem Zusammenhang eine generalisierte inflammatorische Reaktion verursacht durch den oxidativen Stress nach erfolgter offener Herzoperation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (49). Es wurde eine Zunahme der Aktivität von Glutathion-Peroxidase und Superoxide-dismutase beobachtet, obwohl eine ausreichende Kompensation der Organschädigung, bedingt durch den oxidativen Stress, noch nicht erreicht war. Daher spielt die Zeit bis zu dieser Kompensation aus klinischer Sicht eine bedeutende Rolle.

In unserer Studie haben wir die antioxidative Kapazität im Serum bei Patienten, die sich elektiv einer koronaren Bypassoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen haben, untersucht. Dabei wurde indirekt das Ausmaß der Freisetzung der Sauerstoffradikalen (u.a. peroxy-nitrite, hydroxylradikale etc.) gemessen. Diese Messungen wurden präoperativ und in regelmäßigen Zeitabständen postoperativ vorgenommen. Bestimmte respiratorische Parameter wurden gleichzeitig zu diesen Messungen beobachtet und ausgewertet.

Bisher gibt es keine ausreichende Daten über das Verhalten der antioxidativen Kapazität in diesem Zusammenhang.

Einundfünfzig Patienten wurden in dieser Studie eingeschlossen. Bei diesem Kollektiv wurden laborchemische inflammatorische Parameter wie C-Reaktives Protein (CRP) und Leukozyten bestimmt. Dazu wurden hämodynamische Parameter wie Pulmonalarterienverschlussdruck (PCWP) sowie respiratorische Parameter, die Aufschlüsse über die Lungenfunktion geben, registriert.

Anhand der quantitativen Bestimmung der antioxidativen Kapazität (AOK) im Serum wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, in Patienten mit hoher antioxidativer Kapazität, und Patienten mit niedriger antioxidativer Kapazität. Die genannten inflammatorischen, hämodynamischen und respiratorischen Parameter wurden dann in den beiden Gruppen miteinander verglichen.

Die Grundlage für die Definition der hohen bzw. der niedrigen AOK wurde anhand der AOK-Bestimmung präoperativ festgelegt, als median konnte ein AOK-Wert von 0,88 mmol/l bestimmt werden. Obwohl es ein Unterschied an die Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Gruppen bestand, konnte eine geschlechtsspezifische Veränderung der Parameter vernachlässigt werden.

Zwischen den beiden Gruppen gab es einen klaren Unterschied in der Entzündungsreaktion.

Die unterschiedliche immunologische Reaktion bzw. unterschiedliches Verhalten der Entzündungsparameter in den beiden Gruppen spiegelt den präoperativen Status der Patienten, so konnten z.B. Patienten mit

höhergradigen atherosklerotischen Veränderungen präoperativ eine erhöhte immunologische Reaktion aufweisen. Sie reagieren wiederum postoperativ nach erfolgtem Operationstrauma mit verstärktem Anstieg der Entzündungsparameter. Von daher sollte man überlegen, ob die Bestimmung der antioxidativen Kapazität im Serum als präoperative Diagnostik ausgenutzt werden kann, um das Operationsrisiko besser einschätzen zu können, um beurteilen zu können, in welcher Kondition sich die Patienten präoperativ befinden.

Pulmonale Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen sind keine Seltenheit. In unserer Studie haben wir ebenfalls die arteriell-alveolaren Sauerstoffgradienten (AaDO₂), sowie Murray-Score berechnet und mit einbezogen. Im Murray-Score sind wichtige Beatmungsparameter wie PEEP sowie wesentliche Röntgen-Thorax-Befunde wie z.B. Atelektasen bzw. Dystelektasen und die Gasaustauschverhältnisse mit integriert. In der Tat war bei präoperativ niedriger antioxidativer Kapazität ein statistisch signifikanter niedrigerer arteriell-alveolare Sauerstoffgradient (AaDO₂) zu verzeichnen ($p < 0,001$). Bei Murray-Score waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu dokumentieren.

4.3 Ergebnisse der pulmonalen Hämodynamik

In den beiden Gruppen war eine klare Verbesserung der Hämodynamik (Herz-Zeit-Volumen) zu beobachten, wobei eine deutliche Reduzierung des

pulmonalarteriellen Verschlußdruckes (PCWP) nur in der Gruppe mit präoperativ höher antioxidativer Kapazität zu dokumentieren war.

Eine Verbesserung der hämodynamischen Situation nach aortokoronarer Bypassoperation kann natürlich mit einer erfolgreichen chirurgischen Revaskularisation der Koronargefäße zusammenhängen. Eine Veränderung des pulmonalarteriellen Verschlußdruckes (PCWP) dagegen kann ein Hinweis auf Funktionsänderung auf endothelialer bzw. zellulärer Ebene sein. Das heißt, eine Verbesserung des pulmonalarteriellen Verschlußdruckes (PCWP) kann auf eine verbesserte endotheliale Funktion bzw. weniger endotheliale Schädigung hindeuten. Der oxidative Stress beeinflusst im negativen Sinne die Lungenfunktion auf endothelialer Ebene und verursacht vor allem eine Veränderung des vasalen Muskeltonus (66).

Obwohl verschiedene Enzyme für die Entstehung der Sauerstoffradikalen verantwortlich sind, gibt es vermehrt Hinweise darauf, dass die NADH-Oxidase die Freisetzung einer Reihe anderer Enzyme (z.B. endothelial NO-Synthase) veranlasst (52). Während der extrakorporalen Zirkulation und folglich pulmonaler Minderdurchblutung sowie Ischämie kommt es zur Entstehung von Sauerstoffradikalen in den pulmonalen Gefäßen (50,51,53). Außerdem gibt es ebenfalls Hinweise darüber, dass diese Sauerstoffradikale eine Vasokonstriktion verursachen können (54,55). Diese Vasokonstriktion ist meistens mit einer anschließenden Relaxation durch Minderung des Gefäßtonus verbunden, die durch eine inflammatorische lokale Komponente im Rahmen der generalisierten Entzündungsreaktion verursacht wird (56,57,58).

Deswegen konnte generell eine Abnahme des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PCWP) in den beiden Gruppen beobachtet werden. Eine postoperativ signifikante Abnahme des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PCWP) in der Gruppe mit präoperativ erhöhter antioxidativen Kapazität ($p=0,015$) ist wahrscheinlich zustande gekommen durch eine erhöhte Eliminierungsfähigkeit der Sauerstoffradikale, und ist weniger durch eine pulmonal-endotheliale Schädigung mit gestörter pulmonalarterieller Relaxation bedingt. In dieser Gruppe wurde ebenfalls eine akute inflammatorische Reaktion mit steigenden CRP-Werten und dagegen rückläufiger Leukozytenzahl beobachtet. Außerdem wurde in dieser Gruppe mit präoperativ höher antioxidativer Kapazität ein schlechterer Murray-Score sowie erhöhte arteriell-alveolare Sauerstoffgradienten (AaDO₂) beobachtet. Ob eine myokardiale Ischämie eine untergeordnete Rolle bei verminderter antioxidativer Kapazität spielt, bleibt noch zu erforschen.

Kim und Mitarbeiter haben den Zusammenhang zwischen der generalisierten Entzündungsreaktion und der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung bei gesunden Erwachsenen in den USA untersucht (59), Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine niedrige inflammatorische Reaktion, aber eine Hyperhomocysteinämie als Indikator für ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung gilt.

Eine niedrige antioxidative Kapazität bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die einer aortokoronarer Bypassoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen wurden, kann als guter Präkonditionierungseffekt betrachtet werden. Diese haben ein besseres

postoperatives Outcome. Auf der anderen Seite zeigten die Patienten mit hoher antioxidativen Kapazität präoperativ keine wesentliche inflammatorische Reaktion, dagegen aber eine verstärkte immunologische Reaktion in Form von höheren Entzündungsparametern postoperativ, was dafür spricht, dass die Gruppe mit niedriger antioxidativer Kapazität für das Operationstrauma besser präkonditioniert waren.

Man kann daher eine postoperative Verschlechterung der Lungenfunktion durch Freisetzung der freien Sauerstoffradikalen so gut erkennen bzw. klären. Die Untersuchung der Interleukin-18 bei Patienten mit instabilen pectanginösen Beschwerden und die damit verbundenen inflammatorischen Mechanismen wurde in unserer Studie nicht durchgeführt (60).

Verschiedene Arbeitsgruppen und Autoren plädieren für die Etablierung der Leukozytenzahl und des CRP-Anstiegs in der Beurteilung des präoperativen Zustandes der Patienten mit operationspflichtiger koronarer Herzerkrankung und für die Risikoverifizierung der geplanten aortokoronaren Bypassoperation (61). Bei Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) kann wahrscheinlich diese Beurteilung täuschend sein, obwohl allgemein angenommen wird, dass eine COPD mit kardiovaskulären Erkrankungen häufig assoziiert ist. Außerdem führt eine Progression einer Herzinsuffizienz zur Zunahme des oxidativen Stresses bei erhöhter Aktivität der myokardialen NADPH-Oxidase (52,62) zu einer Beeinträchtigung der AOK.

In unserer Studie wurden bei unseren Patienten innerhalb der beiden Gruppen keine relevanten Unterschiede bezüglich Ventrikelfunktion, Ausprägung der koronaren Herzerkrankung, Anzahl der angeschlossenen Bypässe, des Alters, und BMI festgestellt. (Siehe Tab. 2)

Die Bestimmung der antioxidativen Kapazität in einer größer angelegten randomisierten Studie mit mehr Patienten sollte Daten darüber liefern, ob eine präoperative antioxidative Aktivität sich als zuverlässiger Parameter für die Risikoverifizierung für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die einer aortokoronaren Bypassoperation bedürfen, eignet. Dabei sollte die Untersuchung der Interaktion verschiedener Erkrankungen mit der koronaren Herzerkrankung, Geschlecht, Alter, und Lipoproteine im Mittelpunkt stehen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Postoperative pulmonale Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen stellen häufig ein Problem dar. Sie führen zu verlängertem Intensivaufenthalt und tragen zur Entstehung nachfolgender Komplikationen und Organdysfunktionen, bis hin zum Multiorganversagen bei. Die respiratorische Insuffizienz manifestiert sich als Störung der Oxygenierung und/oder der CO₂-Elimination. Das Endstadium einer pulmonalen Insuffizienz, ein ARDS, kommt mit einer Häufigkeit von 1 % vor und weist eine extrem hohe Mortalität auf.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer pulmonalen Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen hängt sicherlich von verschiedenen Faktoren ab. Dazu zählt die präoperative Kondition des Patienten, das Alter, die Raucheranamnese, die Begleiterkrankungen, vor allem vorbestehende Ventilationsstörungen sowie Art und Dauer der geplanten Herzoperation.

Die Herz-Lungen-Maschine und der kardiopulmonale Bypass üben einen tiefgreifenden Einfluss auf den physiologischen Körperfunktionen aus. Bei der Durchführung der kardiochirurgischen Intervention unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wird der Patient vielen Faktoren ausgesetzt, welche unmittelbar während des Eingriffs und im postoperativen Verlauf kompensiert werden müssen. Es werden hämodynamische Stellgrößen und Regelsysteme verändert, welche schließlich Organsysteme in Mitleidenschaft ziehen können.

Sauerstoffradikale, die definitionsgemäß bei unvollständiger Reduzierung des Sauerstoffs zu Wasser entstehen können, werden im menschlichen Körper

während der Energieproduktion aber auch durch äußere Einflüsse gebildet. Sie entstehen auch durch Entzündungszellen im Rahmen der generalisierten Entzündungs- und Abwehrreaktion, als Reaktion auf den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation.

Sauerstoffradikale schädigen eine Vielzahl von Proteinen. Werden veränderte Proteine z.B. in Enzyme eingebaut, kann deren Aktivität drastisch reduziert werden. Während Kohlenhydratverbindungen kaum durch Sauerstoffradikale betroffen sind, treten bei Lipiden große Schädigungen auf. Da Lipide ein Hauptbestandteil von Membranen (z.B. Zellmembranen) sind, können hier ganz empfindliche Störungen der Membraneigenschaften hervorgerufen werden. Normalerweise liegt zwischen oxidativen und reduktiven Prozessen ein Gleichgewicht vor. Überwiegen jedoch die oxidativen Reaktionen spricht man vom "oxidativen Stress".

Die Perfusion durch die Herz-Lungen-Maschine, wie oben erwähnt, führt zur Entstehung dieses oxidativen Stresses. Dabei spielt die Ischämiephase für die beiden Organe Herz und Lunge während des kardiopulmonalen Bypasses sowie bei der darauf folgender Reperfusionphase eine bedeutende Rolle.

Das menschliche Blutserum hat aufgrund entsprechender Enzymsysteme eine natürliche Fähigkeit entstehende Radikale abzufangen. Daher spricht man von antioxidativer Kapazität (AOK).

In unserer Studie haben wir die antioxidative Kapazität im Serum von Patienten bestimmt, die sich elektiv einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen haben. Es war auffällig, dass die Konzentration der antioxidativen Kapazität im Serum präoperativ unterschiedlich ausfiel, so dass wir die

Patienten in 2 Gruppen eingeteilt haben: Gruppe 1 mit präoperativ hoher AOK und Gruppe 2 mit niedriger AOK. Außerdem haben wir bei unserem Kollektiv laborchemische inflammatorische Parameter, wie das C-reaktive Protein (CRP) und die Leukozyten bestimmt. Hämodynamische Parameter wie Pulmonalarterienverschlussdruck (PCWP) und Herzzeitvolumen (HZV), sowie respiratorische Parameter wurden zusätzlich registriert. In unserer Studie haben wir ebenfalls den arteriell-alveolaren Sauerstoffgradienten (AaDO₂) und den Murray-Score berechnet. Im Murray-Score sind wichtige Beatmungsparameter wie der PEEP sowie wesentliche Röntgen-Thorax-Befunde wie z.B. Atelektasen bzw. Dystelektasen und die Gasaustauschverhältnisse integriert.

Nach Interpretation der ermittelten Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten mit präoperativ niedriger AOK präoperativ für die Operation besser vorbereitet erschienen. Die Tatsache, dass die antioxidative Kapazität niedrig war, spricht wahrscheinlich dafür, dass es schon präoperativ aufgrund vorliegender Erkrankung (Angina pectoris) und damit verbundener Organfunktionsstörungen zu einem „Verbrauch“ der Antioxidantien kam. Dieser „Gewöhnungseffekt“ (Präkonditionierung?) führte dazu, dass das Operationstrauma von diesen Patienten besser verkraftet wurde. Dem zur Folge hatten diese Patienten einen postoperativen Verlauf mit besseren hämodynamischen Parametern sowie einer besseren Lungenfunktion.

Die antioxidative Kapazität kann sich in der Zukunft als ein zuverlässiger Parameter zur Risikoverifizierung vor geplanten herzchirurgischen Eingriffen etablieren.

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AaDO ₂	alveolar-arterielle Gradient
AOK	Antioxidative Kapazität
ARDS	acute respiratory distress syndrom
ASB	Assisted Spontaneous Breathing
BMI	Body Mass Index
CI	Cardiac Index
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	Continuous Positive Air Pressure
CRP	C reaktives Protein
EKZ	extrakorporale Zirkulation
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 second
FiO ₂	inspiratorischer Sauerstofffluss
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HSP	Hitzeschockproteine
HZV	Herz-Zeit-Volumen
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
paCO ₂	arterieller Partialdruck von Kohlenstoffdioxid
PAF	Plättchen-aktivierender-Faktor
paO ₂	arterieller Partialdruck von Sauerstoff
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck

PTT	partielle Thromboplastinzeit
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
TPZ	Thromboplastinzeit
VC	Vitalkapazität

7 LITERATUR

1. Mac Callum NS. Evans TW. Epidemiology of acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(1):43-49
2. George Asimakopoulos, FRCS, Peter L.C. Lung injury and acute respiratory distress syndrom after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1107-15
3. Worth H. Schwalen A. Diagnosis, prevention and therapy of pulmonary complications in heart surgery interventions. *Z Kardiol.* 1990;79 Suppl 4:31-8
4. Jenkins SC. Soutar SA. Forsyth A. Lung funktion after coronary artery surgery using the internal mammary artery and the saphenous vein. *Thorax* 1989;44:209-211
5. Schmidt ER. Rehder K. General anesthesia and the chest wall. *Anesthesiology* 1981;55:668-675
6. Pietak S. Weenig CS. Anesthetic effects on ventilation in patients with chronic obstructive lung disease. *Anesthesiology* 1975;42:160-166

7. Kunt AS, Selek S, Celik H. Decrease of total antioxidant capacity during coronary artery bypass surgery. *Mt Sinai J Med.* 2006 Sep;73(5):777-83
8. Boyle E.M., Jr., Pohlman T.H., Johnson M.C., Verrier E.D. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63: 277-284
9. Prondzinsky, R., Knüpfer, A., Loppnow, H. Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 760
10. Shah, P.K. Targeting the proteolytic arsenal of neutrophils. A promising approach for postpump syndrome and ARDS. *Circulation* 1999 ; 100: 333
11. Cavarocchi N.C., Schaff H.V., Orszulak T.A., Homburger H.A., Schnell W.A., Jr., Pluth J.R. Evidence for complement activation by protamine-

- heparin interaction after cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1985; 98: 525-531
12. Hill G.E., The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Int Anesthesiol clin* 1996; 34 : 95-108
13. Friedman, M, Sellke, F.W, Wang, S.Y. et al. Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1994; 5 II: 262
14. Silver IA. Ion Fluxes in Hypoxic Tissues. *Microvasc Res* 1977; 13: 409-420.
15. Leaf A. Cell Swelling: A factor in ischemic tissue injury. *Circulation* 1973; 48: 455-458
16. Clemens MG, McDonagh PF, Chaudry IH, Baue AE. Hepatic microcirculatory failure after ischemia and reperfusion: improvement with ATP-MgCl₂ treatment. *Am J Physiol* 1985; 248: H804-11.
17. Menger MD, Sack FU, Hammersen F and Messmer K. Tissue oxygenation after prolonged ischemia in skeletal muscles. *Therapeutic*

- effects of prophylactic isovolemic hemodilution. *Adv Exp Med Biol* 1989; 248: 387-395.
18. Menger MD, Steiner D and Messmer K. Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "no reflow". *Am J Physiol* 1992; 263: 1892-1900
19. Menger MD, Thierjung C, Hammersen F, Messmer K. Dextran vs. Hydroxyethylstarch in inhibition of postischemic leukocyte adherence in striated muscle. *Circ Shock* 1993; 41: 248-55
20. Granger DN, Rutili G, McCord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 1981; 81: 22-9
21. Grisham MB, Hernandez LA, Granger DN. Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia. *Am J Physiol* 1986; 251: G567-74
22. McCord JM. Superoxide dismutase: rationale for use in reperfusion injury and inflammation. *Free Radic Biol Med.* 1986; 2: 307-10
23. Borregaard N. The Respiratory Burst: An overview. The Respiratory burst and its physiologic significance (eds. A.J. Sbarra and R.R. Strauss) Plenum Press, New York, 1988:1-33

24. Kaminski KA, Bonda TA, Korecki J, Musial WJ. Oxidative stress and neutrophil activation- the two keystones of ischemia/reperfusion injury. *Int J Cardiol* 2002; 86: 41-59
25. Kevin LG, Novalija E, Stowe DF. Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: the relevance to anesthesia practice. *Anesth Analg* 2005; 101: 1275-87
26. Patel KD, Zimmerman GA, Prescott SM, McEver RP, McIntyre TM. Oxygen radicals induce human endothelial cells to express GMP-140 and bind neutrophils. *J Cell Biol* 1991; 112: 749-59
27. Fan H, Sun B, Gu Q, Lafond-Walker A, Cao S, Becker LC. Oxygen radicals trigger activation of NF-kappaB and AP-1 and upregulation of ICAM-1 in reperfused canine heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: 1778-86
28. Lewis MS, Whatley RE, Cain P, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Hydrogen peroxide stimulates the synthesis of platelet-activating factor by endothelium and induces endothelial cell-dependent neutrophil adhesion. *J Clin Invest* 1988; 82: 2045-55

29. Lehr HA, Guhlmann A, Nolte D, Keppler D, Messmer K. Leukotrienes as mediators in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model in the hamster. *J Clin Invest* 1991; 87: 2036-41
30. Menger MD, Vollmar B. In vivo analysis of microvascular reperfusion injury in striated muscle and skin. *Microsurgery* 1994; 15: 383-9
31. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989; 320: 365-76
32. Flores J, DiBona DR, Beck CH, Leaf A. The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *J Clin Invest* 1972; 51:118-26
33. Mazzoni MC, Borgström P, Intaglietta M, Arfors KE. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock* 1990; 31: 407-18
34. Jerome SN, Akimitsu T, Korthuis RJ. Leukocyte adhesion, edema, and development of postischemic capillary no-reflow. *Am J Physiol* 1994; 267: H1329-1336

35. Schulte I, Bektas H, Klemptner J, Borlak J. Vitamin E in heart transplantation: effects on cardiac gene expression. *Transplantation* 2006; 81:736-45
36. Kuratani, T., Matsuda, H., Sawa, Y., et al. Experimental study in a rabbit model of ischemia-reperfusion lung injury during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 564
37. Tissieres A, Mitchell HK, Tracy UM. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *J Mol Biol* 1974;15;84: 389-98
38. Ellis J. Proteins as molecular chaperones. *Nature* 1987; 328: 378-9
39. Choi AMK, Alam J. Heme oxygenase-1: function, regulation, and implication of a novel stress-inducible protein in oxidant-induced lung injury. *Am J Respir Cell Biol* 1996;15:9-19

40. Harder Y, Amon M, Schramm R, Georgi M, Banic A, Erni D, Menger MD. Heatshock preconditioning reduces ischemic tissue necrosis by heat shock protein (HSP)-32-mediated improvement of the microcirculation rather than induction of ischemic tolerance. *Ann Surg* 2005;242:869-79
41. Amon M, Menger MD, Vollmar B. Heme oxygenase and nitric oxide synthase mediate cooling-associated protection against TNF-alpha-induced microcirculatory dysfunction and apoptotic cell death. *FASEB J* 2003; 17: 175-85.
42. Diller KR. Stress protein expression kinetics. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8 :403-24
43. Petersen R, Lindquist S. The *Drosophila* hsp70 message is rapidly degraded at normal temperatures and stabilized by heat shock. *Gene* 1988; 72: 161-8
44. Nover L, Hightower L. Heat shock and development. Introduction. *Results Probl Cell Differ* 1991; 17 :1-4

45. Dybdahl, B., Wahba, A., Lien, E., et al. Inflammatory response after open heart surgery. Release of heat-shock protein 70 and signaling through toll-like receptor-4. *Circulation* 2002; 105: 685
46. Vogt, S., Portig, I., Kusch, B., et al. Detection of anti-hsp70 immunoglobulin G antibodies indicates better outcome in coronary artery bypass grafting patients suffering from severe preoperative angina. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 883
47. Wong, H.R., Wispé, J.R. The stress response and the lung. *Am J Physiol* 1997; 273 : L1
48. Matata, B.M., Galinanes, M. Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes: regulatory effects of exogenous nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 1
49. Prondzinsky, R., Knüpfer, A., Lopnow, H. Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 760
50. Luyten, C.R., Overveld, F.J., Lieve, A, et al. Antioxidant defence during cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Cardiothor Surg* 2005; 27: 611

51. Cai, H., Harrison, D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840
52. Cai, H., NAD(P)H Oxidase-dependent self-propagation of hydrogen peroxide and vascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 818
53. Kunsch, C., Medford, R.M. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res* 1999; 85: 753
54. Russell, W.J., Jackson, R.M. Hydrogen peroxide release by mitochondria from normal and hypoxic lungs. *Am J Med Sci* 1994; 308: 239
55. Weissmann, N., Tadic, A., Hänze, J., et al. Hypoxic vasoconstriction in intact lungs: a role for NADPH oxidase- derived H₂O₂ ? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000; 279: L683

56. Tsai, B.M., Wang, M. Turrentine, M.W., et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in cardiothoracic surgery : Basic mechanisms to potential therapies. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 360
57. Harrison, D.G. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997; 20: 1111
58. Pleiner, J., Mittermayer, F., Schaller, G., et al. Inflammation-induced vasoconstrictor hyporeactivity is caused by oxidative stress. *J Am Coll Card* 2003; 42: 1656
59. Kim, H.Y., Sin, D.D., Kim, J.H., et al. Association between systemic inflammation and 10- year risk for coronary heart disease among healthy U.S. adults. *J Am Coll Card* 2005; 45: 240A
60. Biasucci, L.M., Santamaria, M., Angiolillo, D.J., et al. Interleukin- 18 levels suggest different inflammatory pathways in unstable angina. *J Am Coll Card* 2003; 41: 363A
61. Sepulveda, J.L., Mehta, J.L. C- reactive protein and cardiovascular disease: a critical appraisal. *Curr Opin Card* 2005; 20: 407

62. Heymes, C., Bendall, J.K., Ratajczak, P., et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Card* 2003; 41: 2164
63. Day JR, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg* 2005;3(2):129-40. Epub 2005 Aug
64. Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensiv Care Med* 1987; 13: 89-95
65. T. Carrel, M. Turina, Pulmonale Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen: Ein Überblick mit Literaturübersicht. *Z.HTG* 1994; 8: 141-149
66. Pleiner, J., Mittermayer, F., Inflammation-induced vasoconstrictor hyporeactivity is caused by oxidative stress. *J Am Coll Card* 2003; 42: 1656
67. Chastre J, Fagon JY, Procedure for the diagnosis of pneumonia in ICU patients. *Intensiv Care med* 1992; 18: S10-S17

68. Rousou JA, Parker T, Phrenic nerve paresis associated with the use of iced slush and the cooling jacket for topical hypothermia. *L Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 921-925
69. Wilcox P, Baile EM, Phrenic nerve function and its relationship to atelectasis after coronary artery revascularization. *Chest* 1988; 93: 693-698
70. Dusman RE, Stanton MS, Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 1990;82: 51-59
71. Looney MR, Acute lung injury after blood product transfusion: are the times changing?. *Crit Care Med* 2008; 36(6): 1968-70
72. Wachtfogel YT, Kucich U, Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood* 1987; 69: 324-330
73. Matthay MA, Wiener-Kronish, Respiratory management after cardiac surgery. *Chest* 1989; 95:424-434

8 ANHANG

8.1 Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Name: Sirat
 Vorname: Abdul Sami
 Geburtsdatum/-Ort: 16.12.1968 , Kabul / Afghanistan
 Anschrift: Rodgastr. 38 in 63128 Dietzenbach
 Familienstand: verheiratet, 3 Kinder
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Eltern: Prof. Dr. Abdul Sattar Sirat, Professor für islamische Studien
 Halima Sirat, Pädagogin

Schulbildung:

1975-1977 Grundschule (bis 2.Klasse) in Kabul/Afghanistan
 1977 Auswanderung von Afghanistan nach Saudi Arabien
 1977-1982 Grundschule in Makkah / Saudi Arabien
 1982-1985 Intermediärschule in Makkah / Saudi Arabien
 1985-1988 Sekundärschule in Makkah / Saudi Arabien
 Abschluß: General Secondary Education Certificate
 (Saudisch-Arabische Allgemeine Hochschulreife)

Einreise in die BRD: 31. Januar 1989

Deutschsprachkurs: Februar 1989 bis August 1989 in Marburg

Hochschulbildung:

1989-1990 Studienkolleg, Philipps-Universität Marburg
 1990-1999 Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
 1994 Ärztliche Vorprüfung
 1995 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 1998 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 1999 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

April 1998 bis Universitätsklinikum Marburg
 März 1999 Wahlfachtertial : Herzchirurgie , Prof. Moosdorf

AiP :

Oktober 2000 bis März 2002	Klinik für Thorax, Herz und thorakale Gefäßchirurgie, Johann Wolfgang Goethe- Universität, Frankfurt am Main Leiter: Prof. Dr. med. A. Moritz
Seit April 2002	Assistenzarzt in der Klinik für Thorax, Herz und thorakale Gefäßchirurgie, Klinikum der JWG Uni. Frankfurt/Main, Leiter: Prof. Dr. med. A. Moritz

Publikationen:

1. Vogt S, Portig I, Kusch B, Pankuweit S, **Sirat AS**, Troitzsch D, Maisch B, Moosdorf R
Detection of anti-hsp70 immunoglobulin G antibodies indicates better outcome in coronary
artery bypass grafting patients suffering from severe preoperative angina. *Ann Thorac Surg.*
2004;78(3):883-9; discussion 889

2. **Sirat AS**, Scherer M, Moritz A. Thrombosed pseudoaneurysm after aortic root
replacement-sternal penetration with skin perforation as a late complication. *Z Kardiol.* 2003;
92(9):754-7.

3. Scherer M, **Sirat AS**, Aybek T, Martens S, Kessler P, Moritz A. Thoracic epidural
anesthesia does not influence the incidence of postoperative atrial fibrillation after beating
heart surgery.
Thorac Cardiovasc Surg. 2003;51(1):8-10.

4. Kusch B, Vogt S, **Sirat AS**, Helwig-Rohlig A, Kasseckert S, Moosdorf R. Serum S-100 beta
protein release in coronary artery bypass grafting: laminar versus pulsatile flow.
Thorac Cardiovasc Surg. 2001;49(3):179-83.

5. **A. S. Sirat**, S. Vogt, B. Kusch, Ch. Nies, U. Feek, H. Köster, R. Moosdorf .
Neuroendocrine Carcinoma of the Thymus Complicating Cardiosurgical Intervention – A
Case Report. *Cardiovascular Engineering* 2001; 6(1): 56-57

6. S.Vogt, A.Sattler, **A.S.Sirat**, B.Müller, C. Seifert, B. Maisch, R. Moosdorf. Different profile
of antioxidative capacity results in pulmonary dysfunction and amplified inflammatory
response after CABG surgery. *J Surg Res.* 2007 ;139(1):136-42. Epub 2007 Feb 7.

7. M.Scherer, **A.S.Sirat**, S. Dogan, T.Aybek, A. Moritz, G. Wimmer-Greinecker. Does totally
endoscopic access for off-pump cardiac surgery influence the incidence of postoperative
atrial fibrillation in coronary artery bypass grafting? A preliminary report. *Cardiovasc Eng.*
2006;6(3):118-21.

8. M. Scherer, **A.S. Sirat**, S. Dogan, T. Aybek, A. Moritz, G. Wimmer-Greinecker. Postoperative atrial fibrillation after on pump total endoscopic coronary artery bypass grafting: a preliminary report. Timisoara Med J 2005; 55 (4): 345-8

9. Doss M, **Sirat S**, Risteski P, Martens S, Moritz A. Pericardial patch augmentation for repair of incompetent bicuspid aortic valves at midterm. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 May;33(5):881-4

8.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren:

Prof. Rudolf Arnold, Prof. Gerhard Aumüller, Prof. Karl-Heinz Austermann, PD Dr. Oliver Bandmann, Prof. Peter Barth, Prof. Detlef Bartsch, Prof. Erika Baum, Prof. Jörg Bayer, Prof. Thomas Behr, Prof. Helmut Bertalanffy, Prof. Siegfried Bien, PD Maria Byrne, Prof. Yalcin Cetin, Prof. Jürgen Daut, Prof. Heinrich Fruhstorf, Prof. Diethard Gesma, Prof. Armin Geuss, Prof. Christian Görg, Prof. Leo Gotzen, PD Dr. Veronika Grau, Prof. Peter Griss, Prof. Karl-Heinz Grzeschik, Prof. Thomas Gudermann, Prof. Rudolf Happle, Prof. Andr ej Hasilik, Prof. Klaus Heeg, PD Dr. Achim Hellinger, Prof. Mathias Herzum, Prof. Hartmut Jungclas, Prof. Horst-Franz Kern, Prof. Klaus-Jochen Klose, Prof. Jan Koolman, Dr. Heinz Köster, Prof. Volker Kretschmer, Prof. Jürgen-Christian Krieg, Prof. Peter Kroll, Prof. Harald Lange, Dr. Gerda Lemberg, Dr. Ronald Leppek, Prof. Burkhard Lippert, Prof. Bernhard Maisch, Prof. Hans-Dieter Mennel, Prof. Roland Moll, Prof. Rainer Moosdorf, Prof. Rainer Mutters, Prof. Andreas Neubauer, PD Dr. Christoph Nies, Prof. Wolfgang Oertel, Prof. Klaus-Heinrich Röhm, Prof. Matthias Rothmund, Prof. Klaus-Dieter Schulz, Prof. Werner Slenczka, Prof. Norbert Sommer, Prof. Carlos Thomas, Dr. Alessandro Vannucchi, Prof. Sebastian Vogt, PD Dr. Horst-Wilhelm Vohland, Prof. Karl-Heinz Voigt, Dr. Monika Weippert-Kretschmer, Prof. Jochen Werner, und PD Dr. Thomas Zeiler.

8.3 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Sebastian Vogt als Betreuer dieser Arbeit, der die Idee dieses Projektes und die Verwirklichung dieser Idee und Durchführung der Arbeit vorangetrieben hat. Er stand mir stets und über die Jahre mit gutem Rat und Tat, innovativen Gedanken und viel Motivation zur Seite. Ohne seine wissenschaftliche Kompetenz wäre diese Arbeit nicht zu bewältigen gewesen.

Ferner gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Rainer Moosdorf, Direktor der Klinik für Herz und thorakale Gefäßchirurgie, für seine Unterstützung.

Frau Dr. Irene Portig, Frau Dr. Carola Seifart und Herr Dr. Alexander Sattler halfen mir mit wertvollen Diskussionen und Beratung bei der Studiendurchführung.

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel :

Perioperative Untersuchungen zur antioxidativen Kapazität des Serums von kardiochirurgischen Patienten

in der Klinik für Herz und thorakaler Gefäßchirurgie unter Leitung von Prof. Dr. med. Sebastian Vogt ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt. Die vorliegenden Ergebnisse wurden in folgenden Arbeiten veröffentlicht:

Vogt S, Sattler A, Sirat AS, Müller B, Seifart C, Maisch B, Moosdorf RG.

Different profile of antioxidative capacity results in pulmonary dysfunction and amplified inflammatory response after CABG surgery.

J Surg Res 2007; 139:136-42

*Vogt S, Portig I, Kusch B, Pankuweit S, Sirat AS, Troitzsch D, Maisch B, Moosdorf R. Detection of anti-hsp70 immunoglobulin G antibodies indicates better outcome in coronary artery bypass grafting patients suffering from severe preoperative angina. **Ann Thorac Surg** 2004 ; 78:883-9*

Dietzenbach, den 05.02.2009

Abdul Sami Sirat