

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. N. Roewer

**Untersuchung zu dem Einfluss einer Immunonutrition mit
Glutamin, ω -3-Fettsäuren und antioxidativen Vitaminen
auf den postoperativen Verlauf kardiochirurgischer
Patienten**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Julius-Maximilians Universität Würzburg**

vorgelegt 2011

von Inga von der Heide

geboren in Hannover

Dekan: *Prof. Dr. med. M. Frosch*

1.Gutachter: *Prof. Dr. med. N. Roewer*

2.Gutachter: *PD Dr. med. M. Gasser*

Jahr der Promotion: 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Fragestellung	3
2	Material und Methoden	5
2.1	Studienprotokoll	5
2.2	Studien Ein- und Ausschlusskriterien	6
2.3	Nährstoffinformationen	7
2.3.1	Glutamine Plus [®]	7
2.3.2	Supportan [®] Drink	7
2.4	Blutprobenentnahme	8
2.5	Endpunkte der klinischen Studie	9
2.6	Statistik	9
2.7	Hintergrund	10
2.7.1	Besonderheiten der koronaren Bypassoperation unter Einsatz der Herz- Lungen-Maschine	10
2.7.2	Entstehung reaktiver Oxidantien	10
2.7.3	Endotoxine	11
2.7.4	Zusammenfassung der Besonderheiten der Operation an der Herz- Lungenmaschine	12
3	Ergebnisse	13
3.1	Patienten	13
3.2	Test auf Normalverteilung	13
3.3	Untersuchung auf Unabhängigkeit	19
3.4	Untersuchung der Infektionsparameter im postoperativen Verlauf	21
3.4.1	Leukozytenzahl im postoperativen Verlauf	21
3.4.2	C-reaktives Protein im postoperativen Verlauf	23
3.4.3	Procalcitonin im postoperativen Verlauf	25
3.5	Untersuchungen zur Beurteilung des klinischen Outcomes	28
3.5.1	Liegezeiten postoperativ	28
3.5.2	Notwendigkeit einer Antibiotika-Therapie	29
3.5.3	Kreislaufinstabilität	30
3.5.3.1	Vasopressorenbedarf	30
3.5.3.2	Reanimationspflichtigkeit	30
3.5.3.3	Beatmungsdauer	31
3.5.4	Häufige Komplikationen	32
3.5.4.1	Tachyarrhythmia absoluta	32
3.5.4.2	Re-Thorakotomie	32

3.5.4.3	Neurologische Komplikationen.....	33
4	Diskussion	34
5	Zusammenfassung.....	39
6	Literaturverzeichnis.....	41
7	Anhang	50
7.1	Abstract	50
7.2	Testung auf Normalverteilung: Darstellung der nicht normalverteilten Daten mittels Normalverteilungsplots	51
7.2.1	Leukozyten	51
7.2.2	C-reaktives Protein	53
7.2.3	Procalcitonin.....	54
7.2.4	Liegezeiten auf Intensivstation.....	56
7.2.5	Liegedauer insgesamt postoperativ	57
7.2.6	Beatmungsdauer	58

1 Einleitung

Nosokomiale Infektionen sind mit einer höheren Morbidität und Mortalität sowie verlängerter Liegedauer auf Intensivstation und nach der Verlegung von Intensivstation auf eine periphere Station assoziiert. Durch Infektionen erhöhen sich die Behandlungskosten erheblich [44][45][46]. Besonders bei kritisch kranken Patienten werden Infektionen unterschiedlicher Art häufig durch eine vorbestehende Malnutrition begünstigt [47]. Deshalb wird eine supportive Nutrition bei der Behandlung von schwer kranken Patienten empfohlen [70]. Verschiedene spezifische Substanzen, wie Glutamin, ω -3-Fettsäuren und antioxidativ wirksame Vitamine, alleine oder in Kombination verabreicht, haben in experimentellen und klinischen Studien gezeigt, dass sie in der Lage sind, immunologische und inflammatorische Parameter zu beeinflussen [66][67][68][69]. Diese Form der Nahrungsergänzung wird als Immunonutrition bezeichnet. Ob diese Effekte eine Verbesserung des klinischen Outcomes hervorrufen und welche Patienten von welchen immunmodulatorischen Substanzen bzw. Kombinationen davon profitieren, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen [70].

Die Patienten, die einer Bypass-Operation am Herzen zugeführt werden, entwickeln postoperativ häufig schwerwiegende Komplikationen [41]. Septische Komplikationen gehören dabei zu den Hauptursachen der Morbidität und Mortalität in der postoperativen Phase großer operativer Eingriffe. Zwischen 10 und 20 % dieser Patienten entwickeln eine nosokomiale Infektion [41]. Trotz alledem existiert nur eine klinische Studie [90] zu der Wirkung von immunmodulatorischen Substanzen auf das klinische Outcome von Patienten, die einer aortokoronaren Bypassoperation zugeführt werden. Diese Studie [90] deutet darauf hin, dass die Patienten von einer Immunonutrition profitieren.

Diese Gruppe von Patienten ist bereits präoperativ einem hohen oxidativen Stress ausgesetzt [72][73]. Das ist durch häufig vorbestehende Erkrankungen, wie dem Diabetes mellitus Typ II bzw. dem metabolischen Syndrom, bedingt. Es wurde eine gesteigerte vaskuläre Radikalbildung bei diesen Krankheitsbildern festgestellt [72]. Gleiches gilt für die arterielle Hypertonie, bei der ebenso ein vermehrtes Auftreten reaktiver Sauerstoffspezies beobachtet worden ist [73]. Die Patienten weisen zudem häufig zusätzliche Risikofaktoren wie den Nikotinabusus auf [1]. Folglich werden sie bereits mit einem Defizit an antioxidativer Kapazität stationär aufgenommen, was sie zu postoperativen Komplikationen prädisponiert [10][11].

Chirurgische Eingriffe führen zusätzlich zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses. Zum einen da sich bei Operationen reaktive Sauerstoffspezies (englisch: reactive oxygen species,

ROS) bilden und zum anderen wird der natürliche antioxidative Schutz durch den direkten Angriff durch ROS geschwächt. Eine ROS ist eine schädliche Form des Sauerstoffs, die bei oxidativem Stress eine wesentliche pathophysiologische Rolle spielt. Der oxidative Stress bei den kardiochirurgischen Patienten wird weiterhin durch den kontinuierlichen Kontakt des Blutes mit nicht-endothelialen Oberflächen, gefolgt von Reinfusion des Blutes und Rezirkulation im Organismus bei Operationen an der Herz-Lungenmaschine verstärkt [31][32][33]. Die Patienten sind also zum einen durch das präoperativ bestehende Defizit an antioxidativer Kapazität für postoperative Komplikationen prädisponiert. Zum anderen entsteht durch die Operation an der Herz-Lungen-Maschine zusätzlich ein hoher oxidativer Stress, der dann die Situation für diese Patienten weiter verschlechtert kann.

Der Darm ist ein durch den hohen oxidativen Stress stark in Mitleidenschaft gezogenes Organsystem [29][30]. Er stellt somit einen häufigen Ausgangspunkt für systemische Infektionen dar. Wegbereiter der bakteriellen Translokation ist die Beeinträchtigung der intestinalen Mukosabarriere [12]. Dies ist zurückzuführen auf eine Hypoperfusion des Gastrointestinaltraktes während des kardiopulmonalen Bypasses, also auf eine Minderversorgung mit antioxidativ wirksamen Substanzen [29][30]. Das Darmsystem wird also als möglicher Motor eines septischen Multiorganversagens gesehen und ist somit ein wichtiges Zielorgan für therapeutische Maßnahmen.

Glutamin stellt das wichtigste Energiesubstrat für die Zellen der Dün- und Dickdarmschleimhaut dar [42]. Gleiches gilt für die sich schnell teilenden Zellen des Immunsystems. Eine ausreichende Versorgung mit Glutamin ist Voraussetzung für eine optimale Funktion des Immunsystems, besonders im Bereich des Darms (englisch: gut associated lymphoid tissue, GALT) [42]. Von praktisch-klinischer Bedeutung ist der Einfluss von Glutamin auf die Barrierefunktion des Darms und damit auf die Translokation. Die endogene Bereitstellung, überwiegend aus der Muskulatur, ist oft unzureichend, um den Mehrbedarf nach schweren operativen Eingriffen oder bei einer Sepsis zu decken. In diesem Fall ist Glutamin eingeschränkt essentiell [13][14]. Glutamin kann auf verschiedene Weisen Schutz für Zellen bieten: Als wichtiger Energielieferant und außerdem als metabolisches Ausgangsprodukt für das wichtige zelluläre Antioxidans Glutathion.

Die ω -3-Fettsäuren sind eine spezielle Gruppe innerhalb der ungesättigten, essentiellen Fettsäuren. Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) zählen zu diesen Fettsäuren. Beide sind ubiquitär in allen Lebewesen verbreitet, allerdings kommen sie in Fisch angereichert vor. Studien haben gezeigt, dass EPA und DHA einen protektiven Effekt

auf kardiovaskuläre Ereignisse haben. Es werden dabei verschiedene Mechanismen bzw. Ursachen diskutiert, die den positiven Einfluss auf Herz-Kreislaufkrankungen erklären könnten. Dazu gehören: Die Senkung der Hypertriglyceridämie [20][21] und der Hypertonie [22] sowie die Verhinderung von Arrhythmien [19]. Außerdem haben verschiedene Studien eine verringerte Produktion von inflammatorischen Mediatoren und eine Verbesserung der Immunfunktion bei chirurgischen Patienten postoperativ gezeigt [71][23]. Einige Studien zu ω -3-Fettsäuren berichten zudem von kürzeren Liegedauern auf der Intensivstation und insgesamt stationär postoperativ [71].

Zu den antioxidativ wirkenden Vitaminen zählen vor allem das Vitamin C, Vitamin E und das Beta-Karotin. Klinische Studien haben von einer positiven Wirkung von Antioxidantien bei prophylaktischer Verabreichung berichtet [17]. Es profitieren dabei schwer kranke Patienten, die ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen haben [17]. Das Ansteigen von freien Radikalen bei schwer kranken Patienten ist mit größerer Morbidität und Mortalität verbunden [18].

1.1 Fragestellung

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Antioxidantien, Glutamin und ω -3-Fettsäuren einen positiven Effekt auf den klinischen Verlauf chirurgischer sowie schwer kranken Patienten haben können [71][20][21][22][23][19][42]. Diese hier durchgeführte Studie dient der Überprüfung der Hypothese, dass die Patienten, die einer aortokoronaren Bypass-Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zugeführt werden, ebenfalls von einer Immunonutrition mit Glutamin, ω -3-Fettsäuren und Antioxidantien profitieren. Die Hypothese soll anhand dieser Arbeit untersucht und diskutiert werden. Die Vorstellung dabei ist, dass zunächst das schon bestehende antioxidative Defizit der Patienten durch die präoperative Aufsättigung mit Glutamin, ω -3-Fettsäuren und antioxidativ wirksamen Vitaminen ausgeglichen wird. Die weitere Substitution soll eine Verbesserung des Immunsystems und eine Stabilisierung der Mukosabarriere des Darms bewirken. Dadurch soll das Auftreten postoperativer Komplikationen verringert werden. Für die Untersuchung und die Auswertung dieser Studie ergaben sich dabei folgende konkrete Fragen:

- 1) Kann die Immunonutrition mit Glutamin, ω -3-Fettsäuren und antioxidativ wirksamen Vitaminen die Inzidenz von postoperativen Infektionen bei Patienten, die einer aortokoronaren Bypassoperation zugeführt werden, verringern?

- 2) Verkürzt sich die Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation und nach Verlegung auf eine periphere Station postoperativ bei regelmäßiger Einnahme der immunmodulierenden Substanzen über den gesamten Zeitraum des stationären Aufenthaltes?
- 3) Verbessert sich das klinische Outcome der Patienten durch die perioperative Substitution insgesamt, durch ein selteneres Auftreten von häufigen Komplikationen und Kreislaufinstabilitäten?

2 Material und Methoden

2.1 Studienprotokoll

Es handelt sich um eine klinisch-experimentelle Studie, in der zwei Kohorten bzw. Gruppen gebildet wurden: eine Experimental- und eine Kontrollgruppe. Insgesamt wurden 148 Patienten eingeschlossen, wovon sich 105 Patienten in der Kontroll- und 43 Patienten in der Experimentalgruppe befanden. Sie wurden alle einer koronaren Bypassoperation in der Herz-Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Würzburg zugeführt. Vor Beginn der Studie wurden die Patienten über den Ablauf der Studie ausführlich aufgeklärt und sie haben sich bereit erklärt, daran teilzunehmen.

Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden auf der peripheren Station 1, der Normalstation der Herz-Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Würzburg, aufgenommen.

In der Experimentalgruppe erhielten die Patienten von dem Tag ihrer Aufnahme an 2 verschiedene Substanzen zur oralen Einnahme. Die eine Substanz enthielt einen hohen Anteil an Glutamin sowie antioxidativ wirksamer Vitamine (Vitamin C, Vitamin E und Beta-Karotin) (Glutamine Plus[®]), die andere einen hohen Anteil an den ω -3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) sowie ebenso Antioxidantien (Supportan[®] Drink). Die genauen Zusammensetzungen sind den Tabellen 2 und 3 zu entnehmen. Die Substanzen wurden von Fresenius Kabi (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) zur Verfügung gestellt. Das Glutamine Plus[®] wurde morgens sowie abends oral verabreicht, der Supportan[®] Drink mittags. Dabei erhielten die Patienten jeweils ein Päckchen à 22,4 g Glutamine Plus[®] bzw. 200 ml Supportan[®] Drink. Der Inhalt des Glutamine Plus[®] wurde gelöst in einem Glas stillem Mineralwasser, der Supportan[®] Drink wurde unverdünnt aufgenommen. Die Einnahme erfolgte sowohl auf der Normalstation, als auch auf der herzthoraxchirurgischen Intensivstation. Dabei wurde die Verteilung und Einnahme der Substanzen durch das Pflegepersonal der jeweiligen Station sichergestellt. Ausgesetzt wurde die Einnahme nur am Operationstag, an dem die Patienten nüchtern bleiben mussten. Sobald der Kostaufbau wieder begonnen werden konnte (ab dem 1. postoperativen Tag), erhielten die Patienten der Experimentalgruppe beide Substanzen erneut. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich die Patienten planmäßig zur postoperativen Überwachung auf der Intensivstation der Herz-Thoraxchirurgie. Nach Stabilisierung der Patienten wurden diese zurück auf die periphere Station 1 verlegt, wo die Verabreichung des Glutamine Plus[®] und des Supportan[®] Drinks bis zum Tag der Entlassung weitergeführt wurde.

Bei der Zuteilung der Patienten auf beide Kohorten wurde auf eine gleichmäßige Verteilung der Risikoprofile geachtet. Die Kontrollgruppe wurde dem gleichen operativen Verfahren wie die Experimentalgruppe unterzogen. Allerdings erhielten die Patienten der Kontrollgruppe weder das Glutamine Plus[®] noch den Supportan[®] Drink.

Die Daten wurden in dem Zeitraum von September 2007 bis Februar 2008 erhoben. Die Blutentnahmen für die Studie erfolgten im Rahmen der operativen Routinediagnostik.

2.2 Studien Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Alter \geq 18 Jahre
- Koronare Herzkrankheit
- ASA-Stadium III (American Society of Anesthesiologists Klassifikation; s. Tabelle 1)
- Aortokoronare-Bypassoperation
- Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

Demgegenüber stehen folgende Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft/Stillzeit
- ASA-Stadium I, II, IV, V (American Society of Anesthesiologists Klassifikation)
- Der deutschen Sprache nicht mächtig
- Krankheitszuständen bei denen grundsätzlich eine enterale Ernährung kontraindiziert ist, wie Dünndarmatonie und Ileus
- Schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz
- Schweren Formen der Maldigestion oder Malabsorption
- Angeborenen Stoffwechselstörungen bzw. Unverträglichkeiten gegen einen der in Supportan[®] oder der im Glutamine Plus[®] enthaltenen Nährstoffe

Die ASA-Klassifikation dient der Einordnung der Patienten nach dem klinischen Status [43]:

Tabelle 1: ASA-Klassifikation

Gruppe	Definition
I	Normaler, gesunder Patient
II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung und Leistungsminderung
IV	Patient mit inaktivierender Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
V	Morbibunder Patient, von dem nicht erwartet wird, dass er die nächsten 24 h überlebt

2.3 Nährstoffinformationen

2.3.1 Glutamine Plus®

Glutamine Plus® ist ein orales Supplement mit einem hohen Gehalt an Glutamin. Außerdem ist es reich an antioxidativen Vitaminen (Vitamin C, Vitamin E und Beta-Karotin). Die Substanz ist ballaststoffarm und dadurch in der frühen postoperativen Phase einsetzbar.

Die in einem Päckchen Glutamine Plus® enthaltenen Nährstoffe sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Nährstofftabelle für das Glutamine Plus®

Durchschnittswerte	Pro Portionspackung (22,4 g)
Kaloriengehalt	325 kJ bzw. 78 kcal
Protein <ul style="list-style-type: none"> ▪ Davon Glutamin ▪ Davon Stickstoff 	10 g 1,9 g
Kohlenhydrate	10 g
Fett	0 g
Ballaststoffe	1 g
Vitamine <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beta-Carotin ▪ Vit. E ▪ Vit. C 	1,6 mg 83 mg 250 mg
Mineralien und Spurenelemente <ul style="list-style-type: none"> ▪ Na ▪ K ▪ Zn ▪ Se Weitere Mineralien und Spurenelemente sind in klinisch nicht relevanten Mengen enthalten	6 mg 55 mg 3,3 mg 50 µg
Nährstoffrelation (Energie in %) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Protein ▪ Fett ▪ Kohlenhydrate 	51,8 % 0 % 48,2 %

2.3.2 Supportan® Drink

Der Supportan® Drink wurde ursprünglich für die Nahrungsergänzung von Tumorpatienten entwickelt. Der Supportan® Drink ist eine fett- und eiweißreiche Trinknahrung. Er ist reich an ω -3-Fettsäuren. Außerdem enthält er zu einem bedarfsdeckenden Teil Vitamine und Spurenelemente ab 3 Tetrapacks pro Tag. Die enthaltenen Ballaststoffe sollen den Darm regulieren und schützen und so eine gesunde Flora fördern. Die Inhaltstoffe von 100 ml des Supportan Drinks sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Nährstofftabelle für den Supportan® Drink

Durchschnittlicher Gehalt	Pro 100 ml
Kaloriengehalt	630 kJ bzw. 150 kcal
Proteine	10 g
Kohlenhydrate	12,4 g
Fett	6,7 g
▪ Gesättigte Fettsäuren	2,8 g
▪ Einfach ungesättigte Fettsäuren	1,6 g
▪ Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	2,3 g
▪ EPA	0,5 g
▪ DHA	0,21 g
▪ MCT	1,6 g
▪ Cholesterin	≤ 21 mg
Ballaststoffe	1,5 g
Wasser	76 ml
Mineralien und Spurenelemente	
▪ Na	47,5 mg
▪ K	128 mg
▪ Cl	50 mg
▪ Ca	203 mg
▪ Mg	26 mg
▪ P	120 mg
▪ Fe	2,5 mg
▪ Zn	2 mg
▪ Cu	375 µg
▪ Mn	0,5 mg
▪ I	37,5 µg
▪ F	0,25 mg
▪ Cr	12,5 µg
▪ Mo	18,8 µg
▪ Se	13,5 µg
Vitamine und sonstige Nährstoffe	
▪ Vit. A	150 µg
▪ Beta-Carotin	375 µg
▪ Vit. D3	2,5 µg
▪ Vit. E	3,75 mg
▪ Vit. K1	21 µg
▪ Vit. B1	0,3 mg
▪ Vit. B2	0,4 mg
▪ Niacin	3,75 mg
▪ Vit. B6	0,43 mg
▪ Vit. B12	0,75 µg
▪ Pantothensäure	1,5 mg
▪ Biotin	9,4 µg
▪ Folsäure	62,5 µg
▪ Vit. C	18,8 mg
▪ Cholin	2,5 mg
Nährstoffrelation	
▪ Proteine	27 %
▪ Fett	40 %
▪ Kohlenhydrate	33 %

2.4 Blutprobenentnahme

Die Kontrolle der klinischen Infektionsparameter (Leukozyten, C-reaktives Protein, Procalcitonin) erfolgte bei Aufnahme (präoperativ), 6 Stunden nach Ende der Operation, 2 Tage postoperativ und vor der Entlassung. Dabei wurden die entsprechenden Werte der im Rahmen der Routinediagnostik durchgeführten Blutentnahmen entnommen. Dies erfolgte mit

dem Blutmonovetten-System der Firma Sarstedt (Nürnberg, Deutschland). Die Blutproben wurden von dem Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg untersucht.

2.5 Endpunkte der klinischen Studie

Als Endpunkte der Studie wurden die Infektionskomplikationen, die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes und die Liegezeit auf der Intensivstation nach der Operation, Notwendigkeit einer Kreislaufunterstützung sowie das Auftreten häufiger Komplikationen festgelegt. Dabei wurden die drei häufigsten Komplikationen näher untersucht: Die Tachyarrhythmia absoluta, die Notwendigkeit einer Re-Thorakotomie sowie das Auftreten neurologischer Komplikationen. Das Auftreten von Infektionskomplikationen wurde durch einen Anstieg der Infektionsparameter im stationären Verlauf definiert. Als Infektionsparameter wurden insbesondere die Leukozytenzahlen, das C-reaktive Protein (CRP) und das Procalcitonin (PCT) beurteilt. Dabei wurden die Werte als normal angesehen, solange sie in den laborspezifischen Grenzen des Zentrallabors der Universität Würzburg lagen. Zusätzlich wurde die Notwendigkeit einer Antibiotika-Gabe als weiteres Beurteilungskriterium für das klinische Outcome untersucht.

Zur Beurteilung einer Kreislaufinstabilität der Patienten postoperativ wurden der Katecholaminbedarf, die Reanimationspflichtigkeit und die Beatmungsdauer herangezogen. Bei dem Katecholaminbedarf wurde unterschieden zwischen gar keinem, einem mittleren und einem hohen Katecholaminbedarf.

2.6 Statistik

Die Daten wurden zunächst auf Normalverteilung getestet. Dies wurde graphisch und mit dem Shapiro-Wilks W-Test gemacht. Die Daten, bei denen in beiden Kohorten Normalverteilung zugrunde lag, wurden mit dem unabhängigen t-Test auf Signifikanz getestet. Bei den Daten, bei denen keine Normalverteilung vorlag, wurde eine Logarithmus-Transformation angewendet, um gegebenenfalls weitere normalverteilte Daten zu erhalten. Die Daten, die danach normalverteilt waren, wurden ebenfalls mit dem t-Test getestet.

Der t-Test ist ein parametrisches Testverfahren, er setzt Normalverteilung voraus. Außerdem erfordert er gleiche Varianzen in den beiden Stichproben, was mit dem F-Test getestet wird. Der t-Test testet, ob zwei Gruppen sich systematisch in ihren Mittelwerten unterscheiden. Dabei wird in der Regel zweiseitig getestet. Die Nullhypothese dieser Studie lautet: $H_0: \mu_K = \mu_E$. Es wird auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ getestet.

Wenn auch nach der Logarithmus-Transformation keine Normalverteilung vorlag, wurden die Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test, auch Wilcoxon-Test genannt, auf Signifikanz getestet. Dies ist ein nichtparametrisches Testverfahren, das testet, ob gleiche Verteilungen zugrunde liegen. Unsere Nullhypothese lautet hier: $H_0: F = G$.

Bei den Messwerten, bei denen nur 2 Werte existierten, wie z. B. dem Auftreten häufiger Komplikationen, wurde mit dem Fishers exakten Test auf Unabhängigkeit getestet. Die Nullhypothese lautet hierbei: $H_0: K$ und E unabhängig.

Wenn drei Werte vorlagen, wurde der Pearson und ML-Chi-Quadrat-Test angewandt, um auf Unabhängigkeit zu testen.

Unterschiede von $p \leq 0,05$ werden als signifikant akzeptiert. Statistische Berechnungen wurden mit Hilfe von Statistica Software (Version 8; StatSoft (Europe) GmbH) durchgeführt.

2.7 Hintergrund

2.7.1 Besonderheiten der koronaren Bypassoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

Bei der aortokoronaren Bypass-Operation werden die Arteria mammaria interna, die Arteria radiales oder Venentransplantate, meist die Vena saphena magna aus dem Unterschenkel, distal der Gefäßverengung, mit der Koronararterie verbunden und proximal an die Aorta ascendens angeschlossen. Um hierbei bestmögliche Operationsbedingungen zu schaffen, wird unter Verwendung einer kaliumreichen Lösung am nicht schlagenden Herzen operiert. Während dieser Zeit hält die Herz-Lungen-Maschine den Blutkreislauf aufrecht, indem sie die Pumpfunktion des Herzens übernimmt [26][27]. Der Oxygenator der Herz-Lungenmaschine übernimmt den Gasaustausch der Lunge.

2.7.2 Entstehung reaktiver Oxidantien

Das Blut wird bei dem Transport durch die Herz-Lungen-Maschine erhöhten Scherkräften ausgesetzt. Außerdem kommen die verschiedenen Blutbestandteile in Kontakt mit künstlichen, nicht-endothelialen Oberflächen (Oxygenator, venöses Reservoir, Pumpen, Schlauchsysteme und Filter) [4][5]. Dieser Kontakt aktiviert Plasma-Proenzyme und zelluläre Bestandteile des Blutes. Sie sind Teil des körperlichen Abwehrsystems gegen Noxen, infektiöse Bestandteile eingeschlossen, Fremdkörper, Allergenen und Toxine. Jeder chirurgische Eingriff ruft eine entzündliche Reaktion hervor. Diese wird allerdings enorm

verstärkt durch den kontinuierlichen Kontakt des Blutes mit den nicht-endothelialen Oberflächen, gefolgt von Reinfusion des Blutes und Rezirkulation im Organismus bei Operationen an der Herz-Lungen-Maschine. Die Blutbestandteile, die hauptsächlich an dieser akuten Abwehrreaktion beteiligt sind, sind das so genannte Kontaktaktivierungssystem, das Komplement-System, die Neutrophilen, die Monozyten, endotheliale Zellen sowie zu einem geringen Teil Thrombozyten. Lymphozyten werden durch die Herz-Lungen-Maschine ebenfalls verändert, allerdings sind sie stärker beteiligt an der Immunantwort gegen Fremdproteine und wirken nicht wesentlich bei der akuten Antwort auf die Herz-Lungen-Maschine mit [31][32]. Neutrophile, Monozyten und Makrophagen produzieren radikale Sauerstoffspezies, die zytotoxisch sind. Vier Enzyme verursachen eine große Anzahl an reaktiven Sauerstoffspezies. Es handelt sich dabei um NADPH (Nicotinamid Adenindinukleotid Phosphat, reduzierte Form) – Oxidase, Superoxiddismutase, Stickstoffmonoxidsynthase und die Myeloperoxidase [33]. Das Enzym NADPH-Oxidase fügt ein freies Elektron an molekularen Sauerstoff, um Superoxid (O_2^-) und 2 Wasserstoffionen (H^+) zu erhalten. Die Superoxiddismutase katalysiert die Reaktion von Superoxid zu Wasserstoffperoxid, H_2O_2 und molekularem Sauerstoff. Die Stickstoffmonoxidsynthase produziert Stickstoffmonoxid (NO) aus NADPH, Arginin und Sauerstoff und die Myeloperoxidase benutzt H_2O_2 , um Haloid-Ionen zu Hypochlorsäure zu oxidieren [34][35]. Die von diesen Enzymen gebildeten 4 Produkte: O_2^- , H_2O_2 , NO und Hypochlorsäure bilden alle reaktive Oxidantien mit anderen Molekülen oder Ionen aus nicht-enzymatischen Reaktionen [33].

Freie Radikale haben ein oder mehrere ungepaarte Elektronen und sind hoch reaktiv beim Wegnehmen von Wasserstoffionen anderer Moleküle. OH^\cdot wird aus H_2O_2 und niedrigwertigem Eisen oder Kupfer-Ionen gebildet. Sie werden nach erfolgter Reaktion mit Hilfe von verschiedenen reduzierenden Mitteln wie Ascorbinsäure wieder zu ihrer ursprünglichen niedrigen Valenz reduziert. Zusätzliche freie Radikale, die Carbon, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, werden gebildet, wenn ein freies Radikal mit Molekülen reagiert, die ungepaarte Elektronen benötigen [33]. Dieser sich selbst erhaltende Ablauf produziert eine Kettenreaktion von hoch zytotoxischen Substanzen.

2.7.3 Endotoxine

Endotoxine, Lipopolysaccharide eingeschlossen, sind Fragmente von Bakterien. Sie sind starke Agonisten des Komplementsystems, der Neutrophilen, Monozyten und anderer Leukozyten [36]. Endotoxine können während einer Operation an der Herz-Lungen-Maschine

mit einem sehr sensitiven Bioassay nachgewiesen werden [37][38]. Als Quellen werden angenommen: Fremdstoffe in sterilisierten Infusionslösungen, der Bypass-Kreislauf und der Gastrointestinaltrakt auf Grund von Veränderungen der mikrovaskulären intestinalen Perfusion, die Bakterien translozieren kann [39]. Der intestinale mikrovaskuläre Blutfluss ist sensitiv für Durchflussrate und Dauer des Anschlusses an die Herz-Lungen-Maschine.

2.7.4 Zusammenfassung der Besonderheiten der Operation an der Herz-Lungenmaschine

Aus den Besonderheiten einer Operation an der Herz-Lungen-Maschine resultieren Probleme, wie Hämolyse, Thrombozytopenie sowie die Aktivierung als auch der Verbrauch von Komplementfaktoren und Zellen des Immunsystems. All diese Faktoren führen zu Veränderungen im Ablauf der Immunantwort, woraus ein systemisch inflammatorisches Antwortsyndrom (englisch: systemic inflammatory response syndrome, SIRS) resultieren kann [6][4]. Als weitere Ursache für die beeinflusste Immunreaktion kommen unter anderem in Frage: Die Ischämie- Reperfusionsschädigung des Darms und darauf folgend eine Endotoxinämie. Weiterhin sind das Risiko der Hypothermie bei extrakorporaler Zirkulation sowie das operative Trauma als entscheidende Einflussfaktoren zu nennen [7][8]. Durch die Inflammation kann es zur Entwicklung von postoperativen Komplikationen kommen, wie myokardialer Dysfunktion, Gerinnungsstörungen, Atemversagen, renaler, neurologischer und psychiatrischer Dysfunktion, veränderte Leberfunktion bis hin zum Multiorganversagen [9][4][5].

Die Aktivierung bestimmter Faktoren des Immunsystems durch die Herz-Lungen-Maschine führen zu relevanten Veränderungen der zellvermittelten Immunantwort, woraus eine stark erhöhte Prävalenz für Infektionen resultiert.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Es wurden nachträglich 11 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. 8 dieser Patienten befanden sich in der Kontrollgruppe und 3 in der Experimentalgruppe. Die 3 Patienten aus der Experimentalgruppe wurden ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine („off-pump“) operiert. Aus der Kontrollgruppe wurden vier Patienten „off-pump“ operiert. Damit erfüllten sie nicht die Einschlusskriterien und mussten nachträglich aus der Studie genommen werden. Weitere drei Patienten aus der Kontrollgruppe entsprachen nicht der ASA-Gruppe III und erfüllten somit ebenfalls nicht die Einschlusskriterien. Eine Patientin aus der Kontrollgruppe musste aufgrund einer weiteren Operation am sechsten Tag nach der aortokoronaren Bypassoperation und den daraus resultierenden Komplikationen aus der Studie genommen werden. Dabei handelte es sich um eine Hüftoperation mit dem Einsetzen eines künstlichen Hüftgelenks.

Letztendlich nahmen also noch 137 Patienten an der Studie teil. Davon waren 23 Frauen und 114 Männer, die sich, wie der Tabelle 4 zu entnehmen ist, auf die beiden Kohorten verteilten. Das Alter der Studienteilnehmer reichte von 40 bis 90 Jahren, wobei das durchschnittliche Alter bei $68 \pm 9,5$ Jahren lag. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Altersverteilung zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 4: Übersicht der Gruppeneinteilung

	Kontrollgruppe	Experimentalgruppe
Frauen	18	5
Männer	79	35
Durchschnittlicher Geburtsjahrgang	$1939,69 \pm 9,21$	$1939,95 \pm 9,82$

3.2 Test auf Normalverteilung

Im Rahmen der statistischen Auswertung der Daten wurde zunächst auf Normalverteilung getestet. Dabei wurde mit dem Shapiro-Wilks W-Test auf Signifikanz getestet. Bei einem $p \geq 0,05$ wird Normalverteilung angenommen. Es hat sich gezeigt, wie in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt, dass ausschließlich das CRP nach 2 Tagen in beiden Kohorten einer Normalverteilung unterliegt. Es liegt bei der Kontrollgruppe ein $p = 0,4896$ und in der Experimentalgruppe ein p von $0,9762$ vor. Da in beiden Kohorten das CRP nach 2 Tagen einer Normalverteilung unterliegt, kann der t-Test angewendet werden.

Abbildung 1: Testung des C-reaktiven Proteins nach 2 Tagen auf Normalverteilung in der Kontrollgruppe

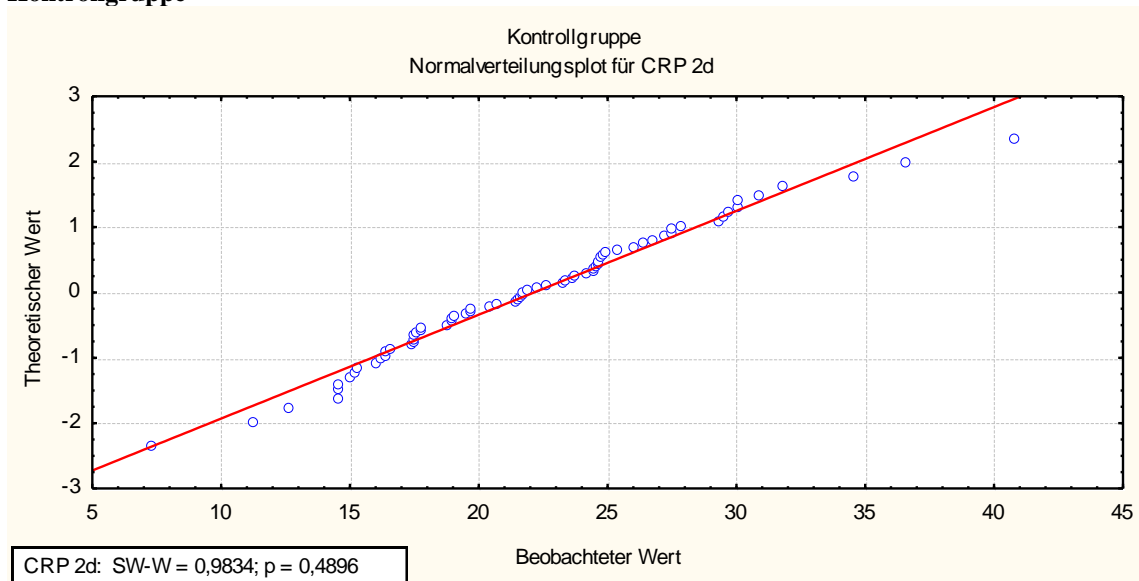
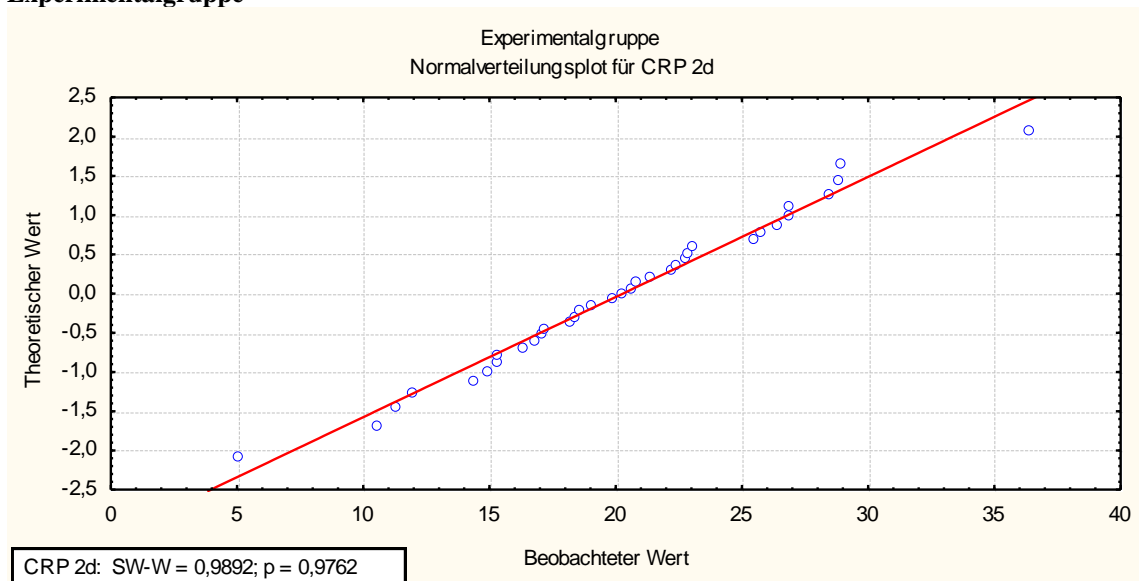


Abbildung 2: Testung des C-reaktiven Proteins nach 2 Tagen auf Normalverteilung in der Experimentalgruppe



Nach Anwendung der Logarithmus-Transformation sind zusätzlich normalverteilt: Leukozyten präoperativ, CRP präoperativ, CRP vor Entlassung und PCT nach 2 Tagen. Das stellen die Abbildungen 3 bis 10 dar. Für die Leukozyten präoperativ zeigt sich nach der Logarithmus-Transformation ein p-Wert von $p = 0,1961$ in der Kontrollgruppe und von $p = 0,4529$ in der Experimentalgruppe, wie der Abbildung 3 und 4 zu entnehmen ist. Die Daten sind folglich normalverteilt.

Abbildung 3: Testung der Leukozyten präoperativ auf Normalverteilung in der Kontrollgruppe nach Logarithmus-Transformation

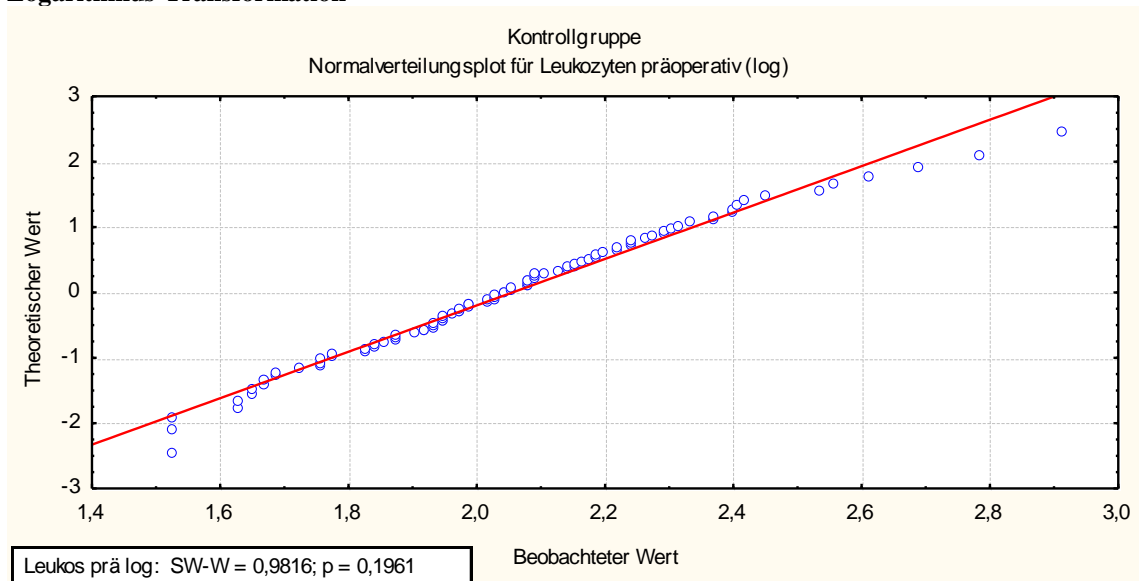
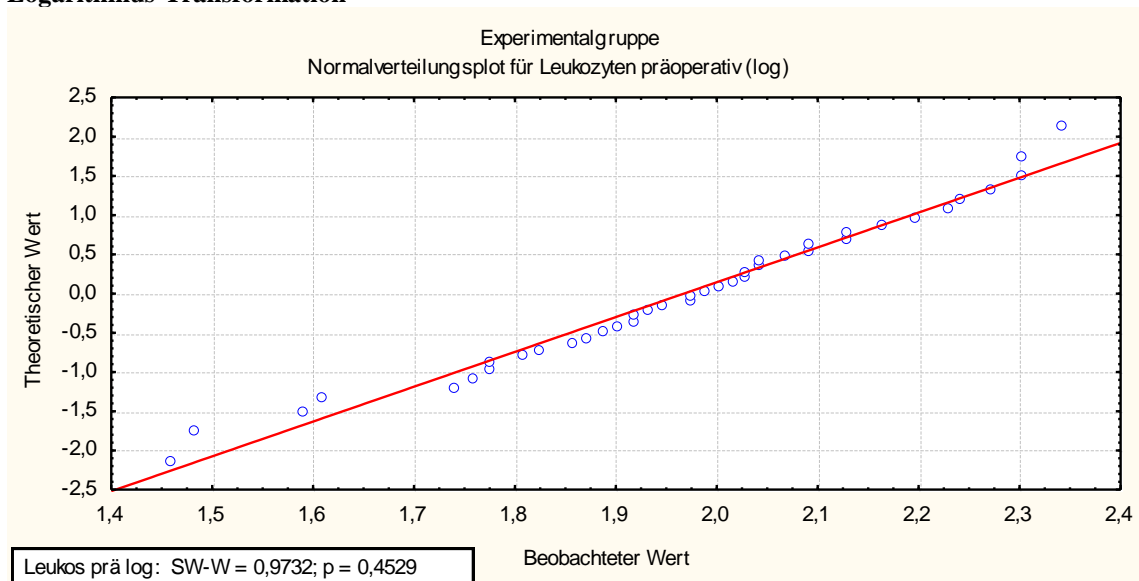


Abbildung 4: Testung der Leukozyten präoperativ auf Normalverteilung in der Experimentalgruppe nach Logarithmus-Transformation



Für die Logarithmus-Transformierten Daten des C-reaktiven Proteins präoperativ ergibt sich in der Kontrollgruppe ein $p = 0,7642$ und für die Experimentalgruppe ein $p = 0,1382$, wie in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt ist.

Abbildung 5: Testung des C-reaktiven Proteins präoperativ auf Normalverteilung in der Kontrollgruppe nach Logarithmus-Transformation

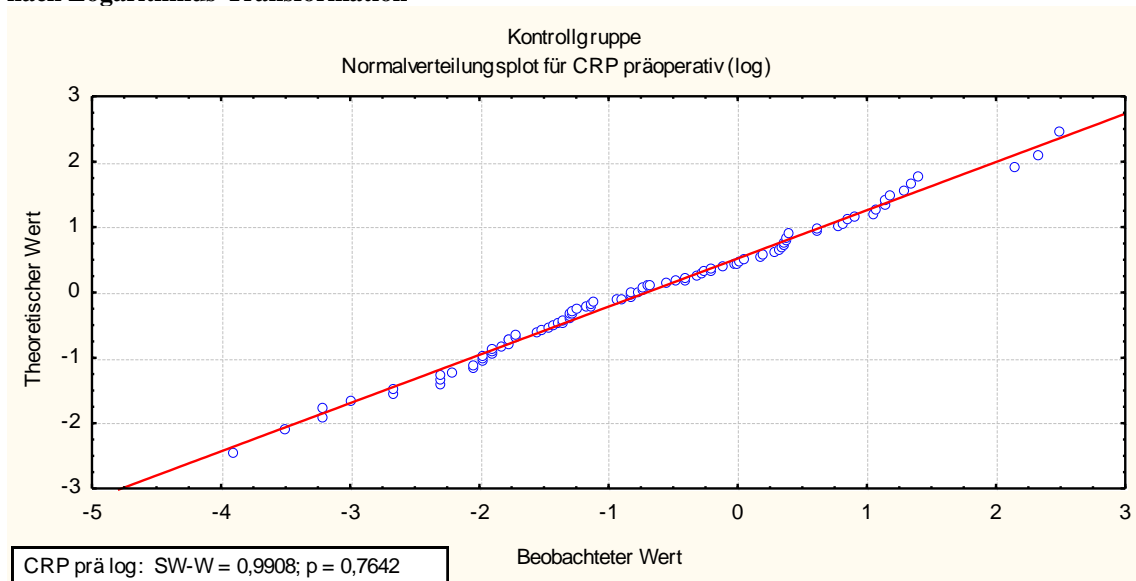
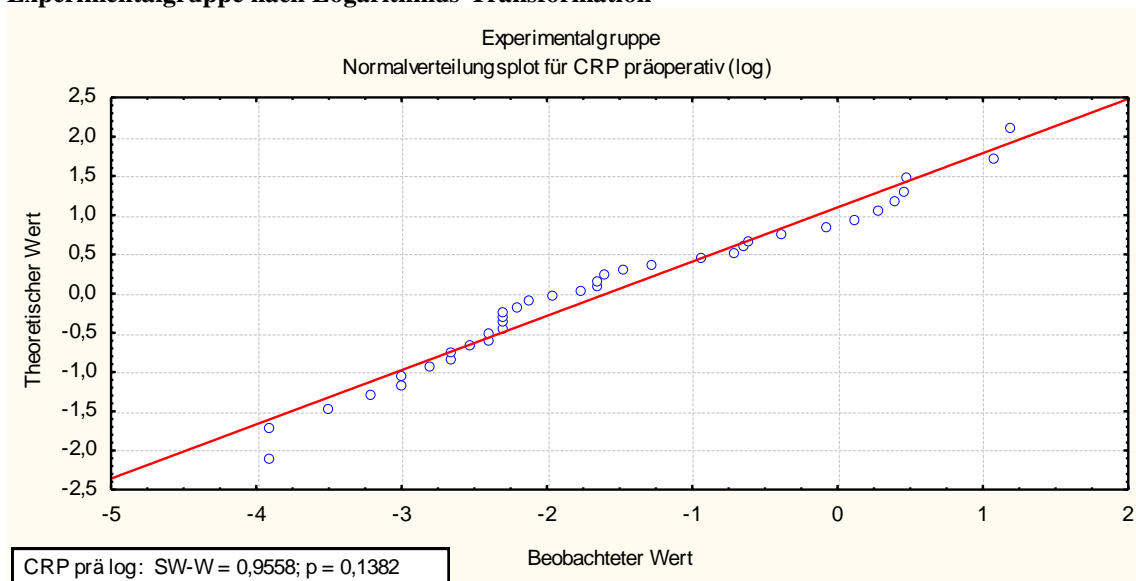


Abbildung 6: Testung des C-reaktiven Proteins präoperativ auf Normalverteilung in der Experimentalgruppe nach Logarithmus-Transformation



In der Abbildung 7 zeigen sich die Logarithmus-Transformierten Daten des C-reaktiven Proteins vor Entlassung der Kontrollgruppe. Hier berechnet der Shapiro-Wilks W-Test ein p von $p = 0,9079$. In Abbildung 8 sind dazu die Daten der Experimentalgruppe abgebildet. In dieser Kohorte liegt der p -Wert bei $p = 0,6656$.

Abbildung 7: Testung des C-reaktiven Proteins vor Entlassung auf Normalverteilung in der Kontrollgruppe nach Logarithmus-Transformation

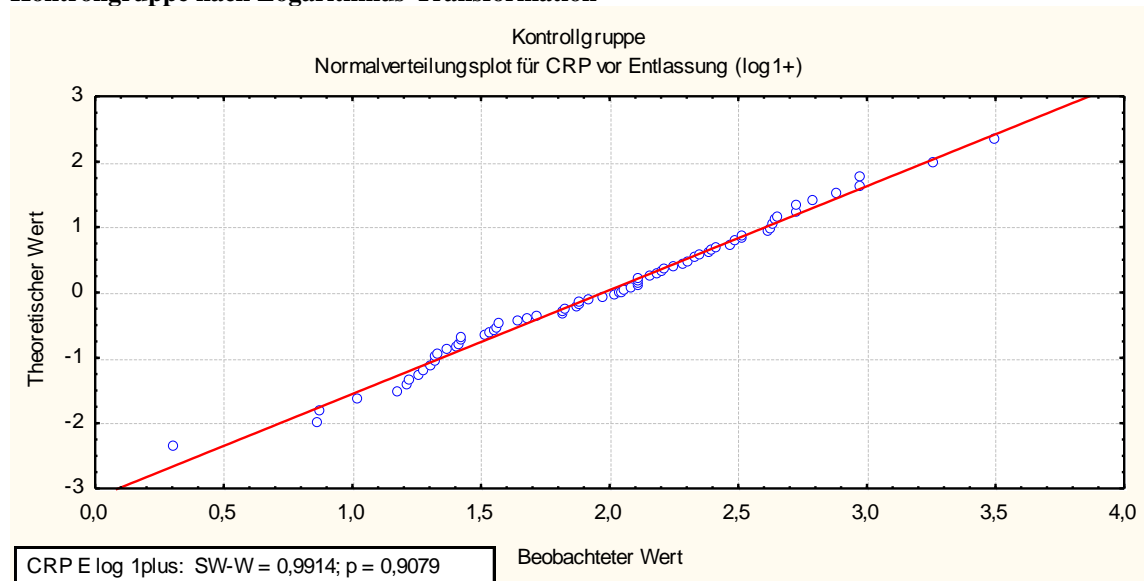
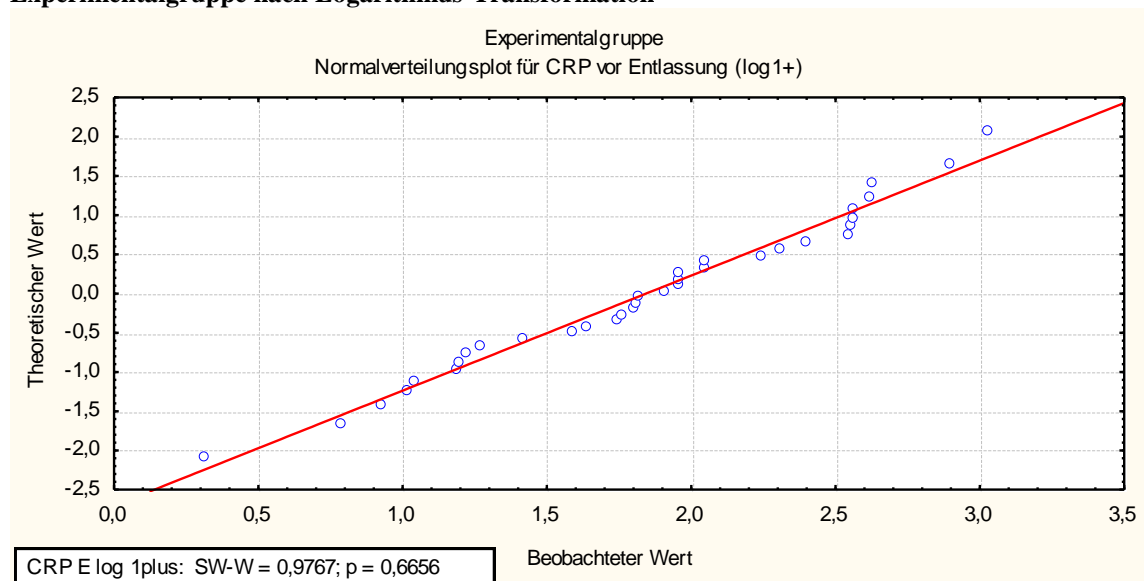


Abbildung 8: Testung des C-reaktiven Proteins vor Entlassung auf Normalverteilung in der Experimentalgruppe nach Logarithmus-Transformation



In den letzten beiden Abbildungen 9 und 10 zur Testung auf Normalverteilung ist das Procalcitonin nach 2 Tagen in Logarithmus-Transformierter Form in den beiden Kohorten dargestellt. In der Kontrollgruppe liegt der p-Wert nach Testung mit dem Shapiro-Wilks W-Test bei $p = 0,1150$ und in der Experimentalgruppe ist $p = 0,4116$.

Abbildung 9: Testung des Procalcitonins nach 2 Tagen auf Normalverteilung in der Kontrollgruppe nach Logarithmus-Transformation

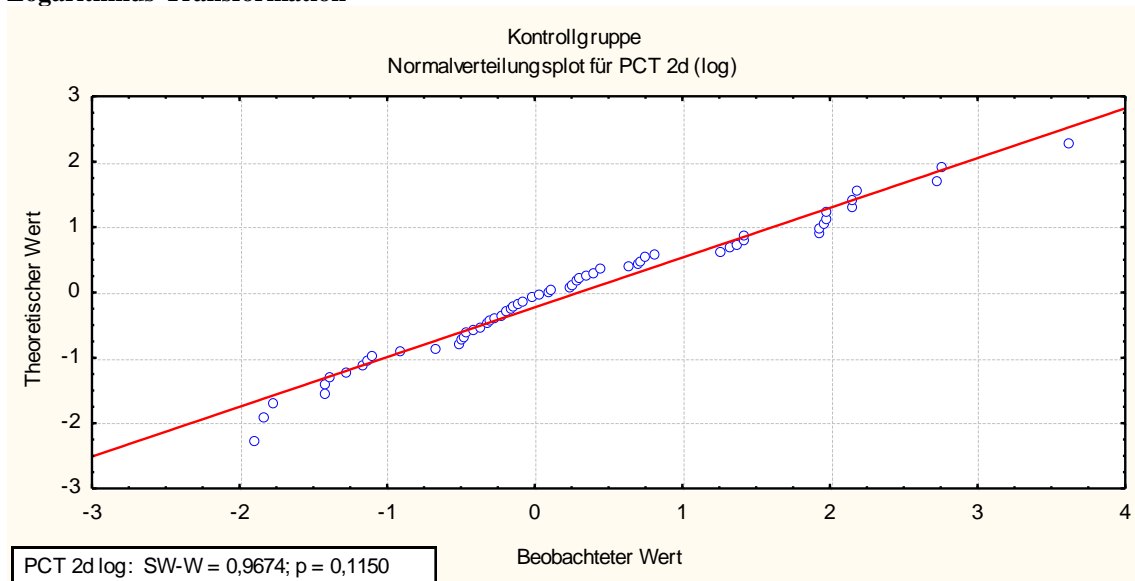
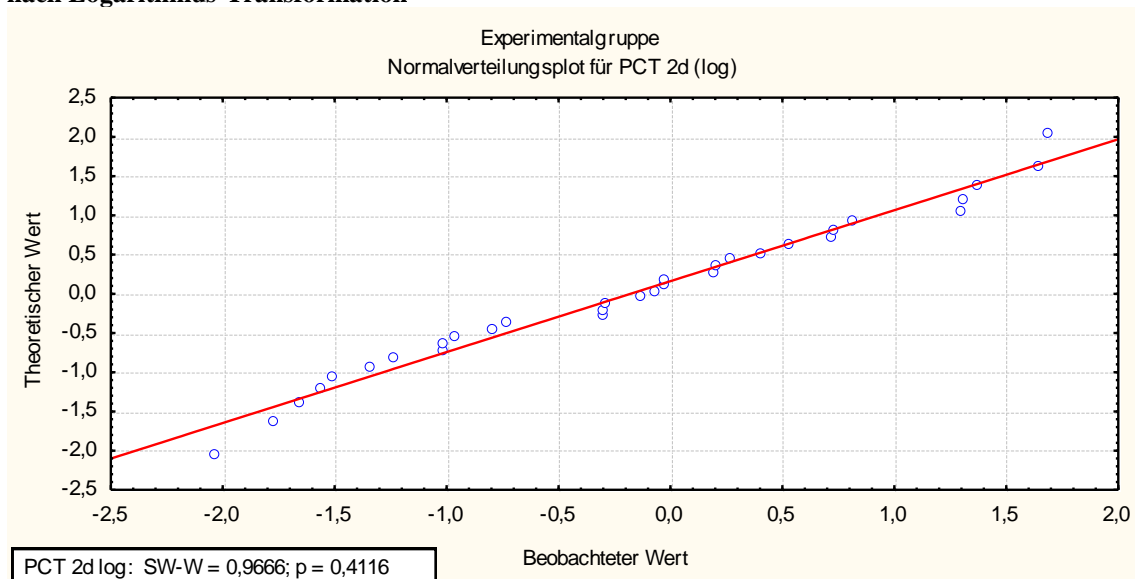


Abbildung 10: Testung des Procalcitonins nach 2 Tagen auf Normalverteilung in der Experimentalgruppe nach Logarithmus-Transformation



In den im Anhang dargestellten Normalverteilungsplots der übrigen Daten liegt keine Normalverteilung in beiden Kohorten zum gleichen Zeitpunkt vor. Dabei wurden ebenso sowohl die ursprünglichen als auch die transformierten Daten getestet. Der p-Wert des Shapiro-Wilks W-Test liegt dabei mindestens in einer der beiden Kohorten unter dem Wert von $p = 0,05$. Es kann daher für diese Daten nicht der t-Test angewendet werden.

3.3 Untersuchung auf Unabhängigkeit

Da die Studie ohne Verblindung durchgeführt wurde, werden vorab die präoperativ erhobenen Daten auf signifikante Unterschiede getestet. Dabei werden die normalverteilten präoperativ erhobenen Daten, wie in Tabelle 5 dargestellt, mit dem t-Test und die nicht normalverteilten Daten, wie in Tabelle 6 gezeigt, mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet.

Tabelle 5: Testung der präoperativ erhobenen normalverteilten Daten auf signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe mit dem t-Test

Variable	t-Tests; Gruppen: Gruppe1: Kontrollgruppe Gruppe2: Experimentalgruppe										
	Mittelw. K	Mittelw. E	t-Wert	FG	p	Gült. N K	Gült. N E	Stdabw. K	Stdabw. E	F-Quot. Varianzen	p
Leukozyten präoperativ log	2,055841	1,96743	1,810988	134	0,072383	96	40	0,275112	0,216478	1,615054	-0,707107
CRP präoperativ log	-0,704871	-1,58868	3,419027	130	0,000840	94	38	1,330646	1,379402	1,074628	0,707107

Tabelle 6: Testung der präoperativ erhobenen nicht-normalverteilten Daten auf signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe mit dem Mann-Whitney-U-Test

Variable	Mann-Whitney U-Test: Gruppen Gruppe1: Kontrollgruppe Gruppe 2: Experimentalgruppe						
	Rgsumme K	Rgsumme E	U	Z	p-Niveau	Gült. N K	Gült. N E
PCT präoperativ	1306,500	584,500	308,500	1,91223	0,055846	38	23

Dabei zeigt sich ein präoperativ bestehender signifikanter Unterschied im CRP-Wert zwischen der Kontrollgruppe und der Experimentalgruppe mit $p = 0,000840$. In der graphischen Darstellung der Daten mittels Boxplots wird deutlich, wie in Abbildung 12 zu sehen, dass das CRP in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt präoperativ höher ist als in der Experimentalgruppe. Ansonsten bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten vor der Operation in Bezug auf die Infektionsparameter. Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten hinsichtlich der Leukozyten präoperativ liegt bei einem p-Wert von $p = 0,072383$. Dies wurde getestet mit dem t-Test. In der Abbildung 11 sind die Daten graphisch dargestellt. Die Leukozyten der Kontrollgruppe liegen etwas höher als die der Experimentalgruppe. Ebenso liegt kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe hinsichtlich des Procalcitonins präoperativ auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ vor. Für das Procalcitonin präoperativ ist $p = 0,055846$, mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet. Graphisch dargestellt sind die Werte des Procalcitonins präoperativ in der Abbildung 13. Die Daten der beiden Kohorten sind sich sehr ähnlich, abgesehen von einigen Ausreißern bzw. Extremwerten in der Kontrollgruppe.

Abbildung 11: Leukozyten präoperativ in der Kontroll- und der Experimentalgruppe

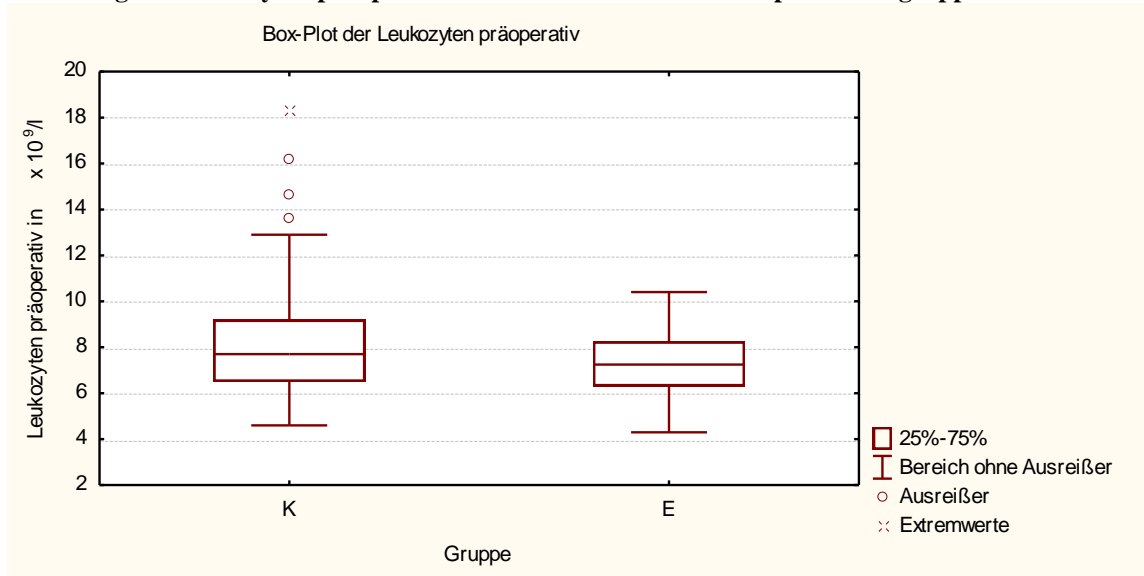


Abbildung 12: C-reaktives Protein präoperativ in der Kontroll- und der Experimentalgruppe

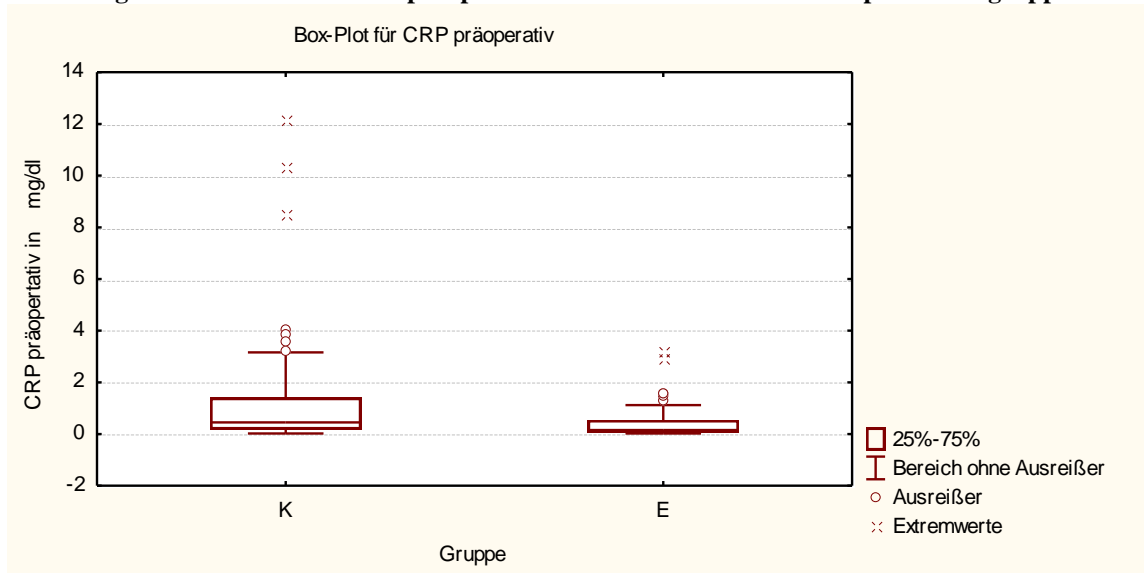
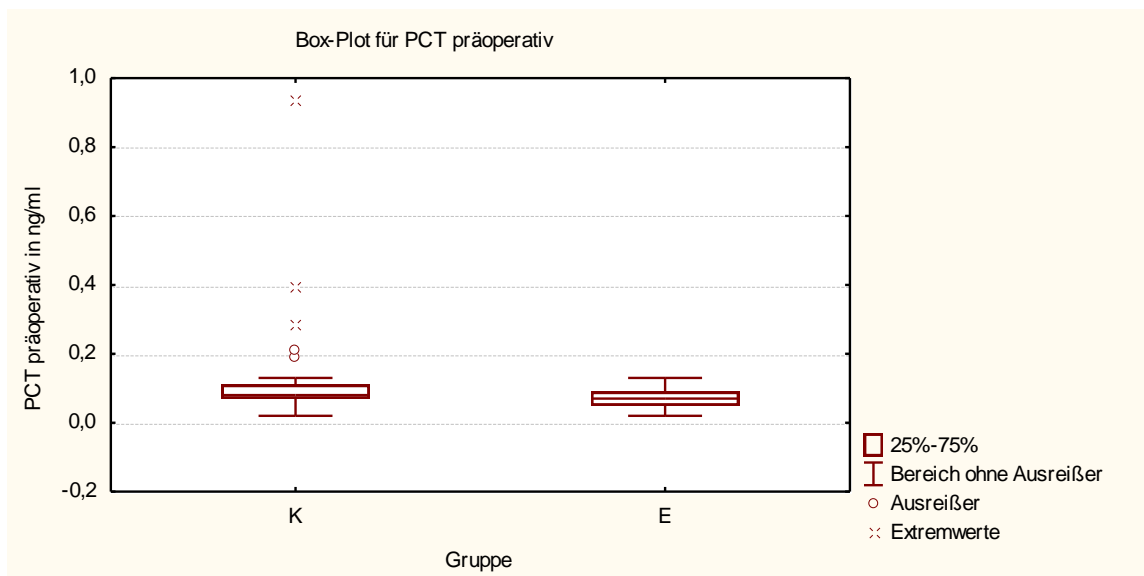


Abbildung 13: Procalcitonin präoperativ in der Kontroll- und der Experimentalgruppe



3.4 Untersuchung der Infektionsparameter im postoperativen Verlauf

3.4.1 Leukozytenzahl im postoperativen Verlauf

Wie schon die Übersicht über die Leukozytenzahlen als Infektionsparameter im klinischen Verlauf in Abbildung 14 zeigt, bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Kohorten zu den verschiedenen Zeitpunkten. In den detaillierten Darstellungen zu den jeweiligen Zeitpunkten, Abbildung 15 bis Abbildung 17, sieht man ebenfalls, dass nur geringfügige Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe vorhanden sind. Diese durch die graphische Darstellung entstandene Vermutung wird durch die Testung auf Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test bestätigt. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Leukozytenzahl auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$. Zum Zeitpunkt 6 Stunden nach der Operation ist $p = 0,3647$, 2 Tage postoperativ ist $p = 0,0684$ und vor der Entlassung existiert ein p-Wert von $p = 0,3336$, wie der Tabelle 7 zu entnehmen.

Abbildung 14: Leukozytenzahlen im klinischen Verlauf – Übersicht

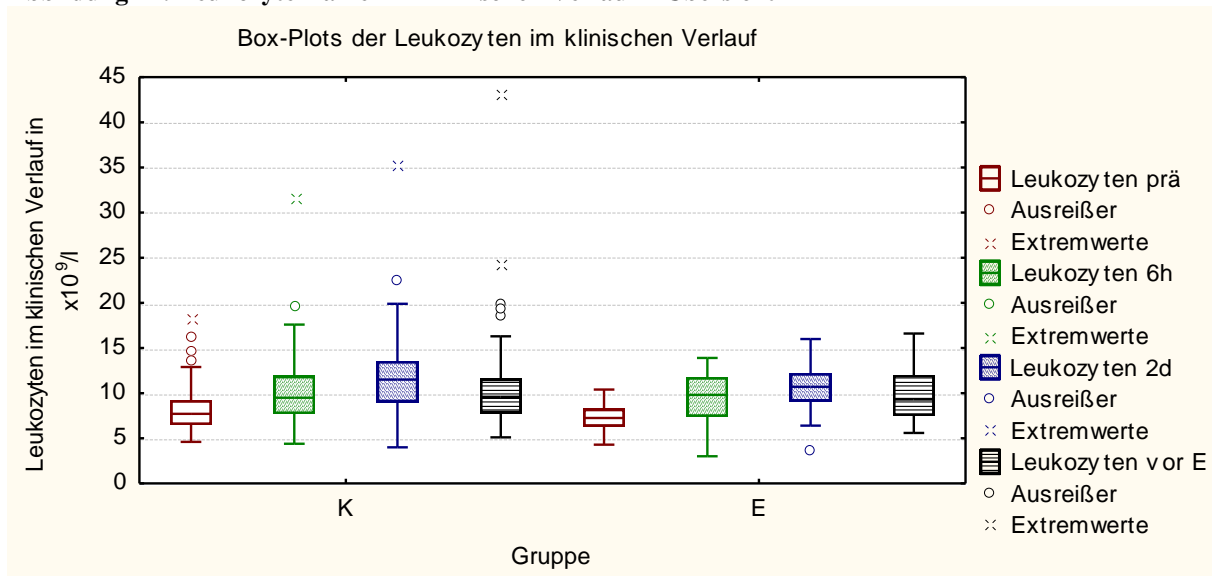


Abbildung 15: Leukozytenzahlen 6 Stunden nach Ende der Operation

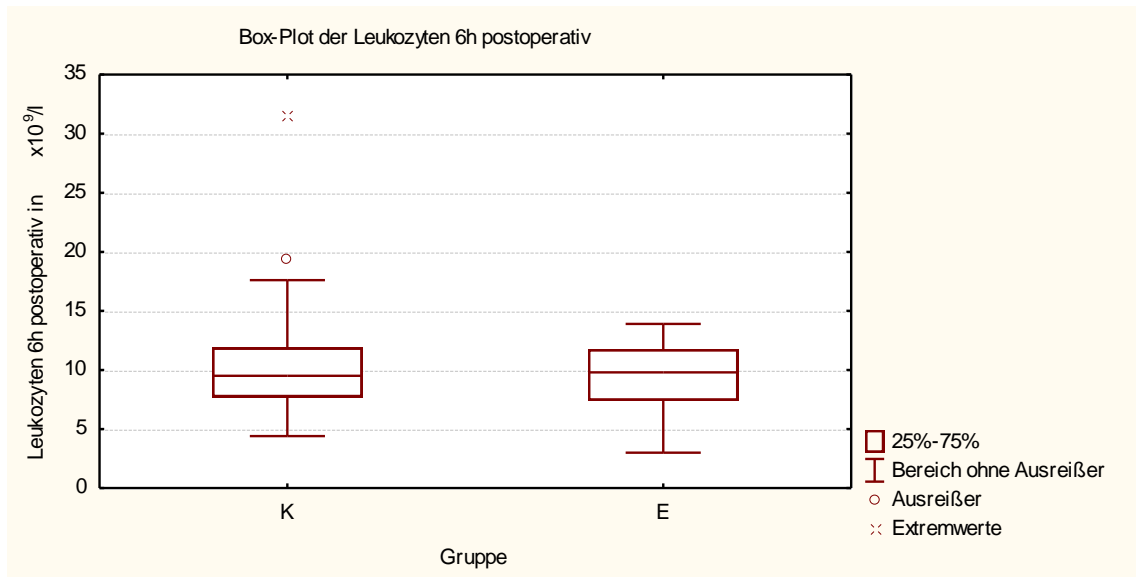


Abbildung 16: Leukozytenzahlen 2 Tage postoperativ

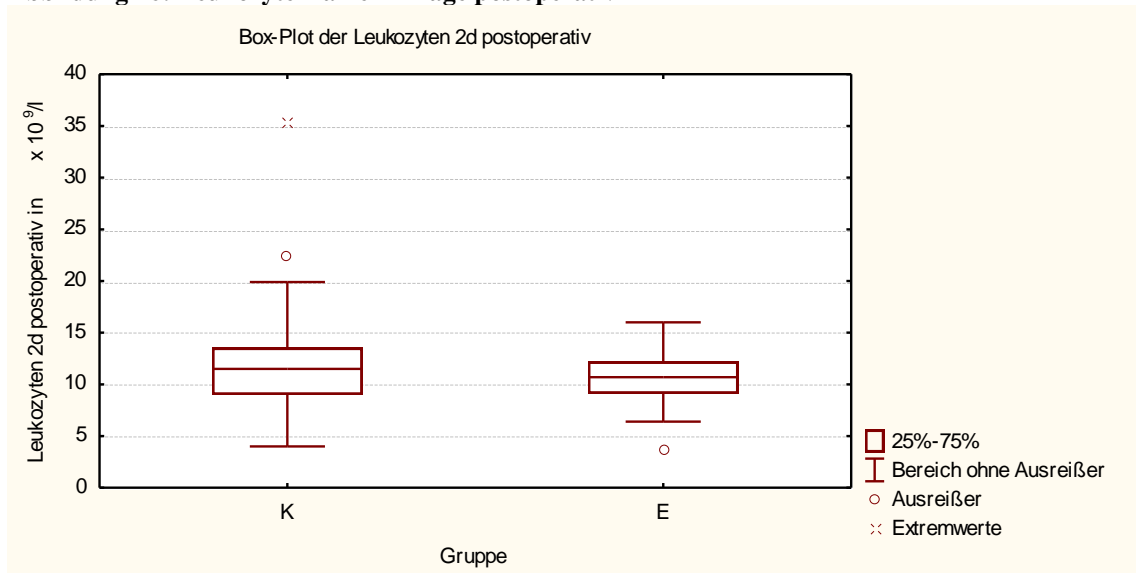


Abbildung 17: Leukozytenzahlen vor der Entlassung

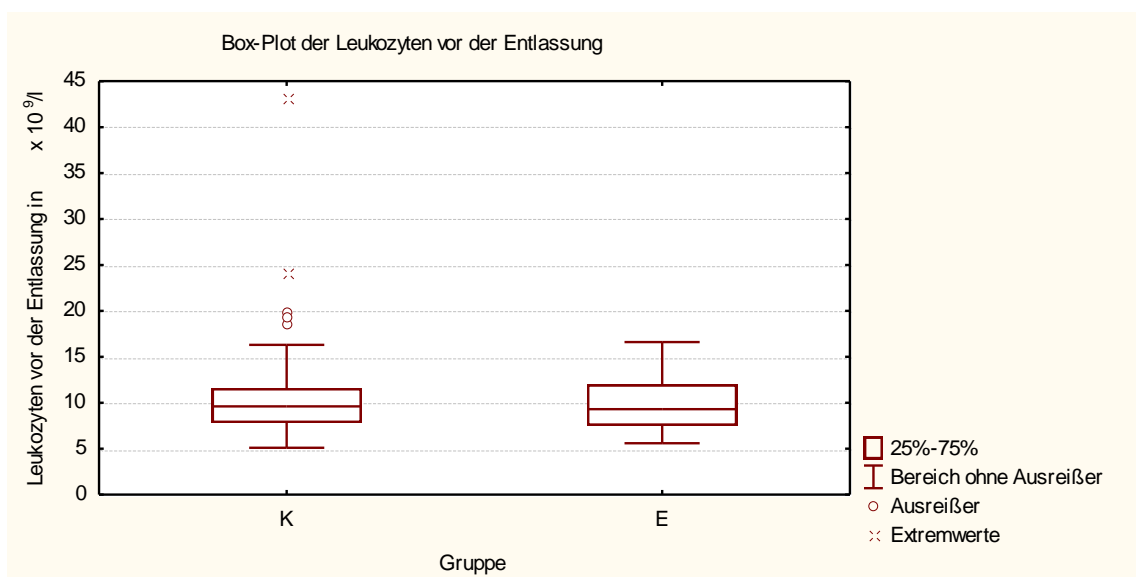


Tabelle 7: Testung der im klinischen Verlauf erhobenen Leukozytenzahlen auf signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe zu den verschiedenen Zeitpunkten mit dem Mann-Whitney-U-Test

Variable	Mann-Whitney U-Test, einseitig: Gruppen						
	Rgsumme K	Rgsumme E	U	Z	p-Niveau	Gült. N K	Gült. N E
Leukozyten 6h	6766,000	2687,000	1867,000	0,345588	0,3647	97	40
Leukozyten 2d	6887,500	2428,500	1608,500	1,487725	0,0684	96	40
Leukozyten vor E	6666,000	2650,000	1830,000	0,429840	0,3336	96	40

3.4.2 C-reaktives Protein im postoperativen Verlauf

Präoperativ hat sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe bei dem C-reaktiven Protein gezeigt. In den graphischen Darstellungen der Abbildung 18 und 19 wird deutlich, dass auch der 6-Stunden-Wert des CRPs in der Kontrollgruppe deutlich über dem der Experimentalgruppe liegt. Bei der Testung auf Signifikanz mittels Mann Whitney U-Test zeigt sich eine Signifikanz von $p = 0,0002$ zwischen den beiden Gruppen, wie in der Tabelle 8 zu sehen. Zu den Zeitpunkten 2 Tage postoperativ und vor der Entlassung der Patienten zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede. In den Abbildungen 20 und 21 wird ebenfalls deutlich, dass sich die CRP-Werte der beiden Kohorten im klinischen Verlauf wieder einander annähern. Der p-Wert zum Zeitpunkt 2 Tage postoperativ liegt bei $p = 0,0743$ und der vor der Entlassung bei $p = 0,1544$. Dies wurde mit dem t-Test getestet, wie in der Tabelle 9 gezeigt.

Abbildung 18: C-reaktives Protein im klinischen Verlauf – Übersicht

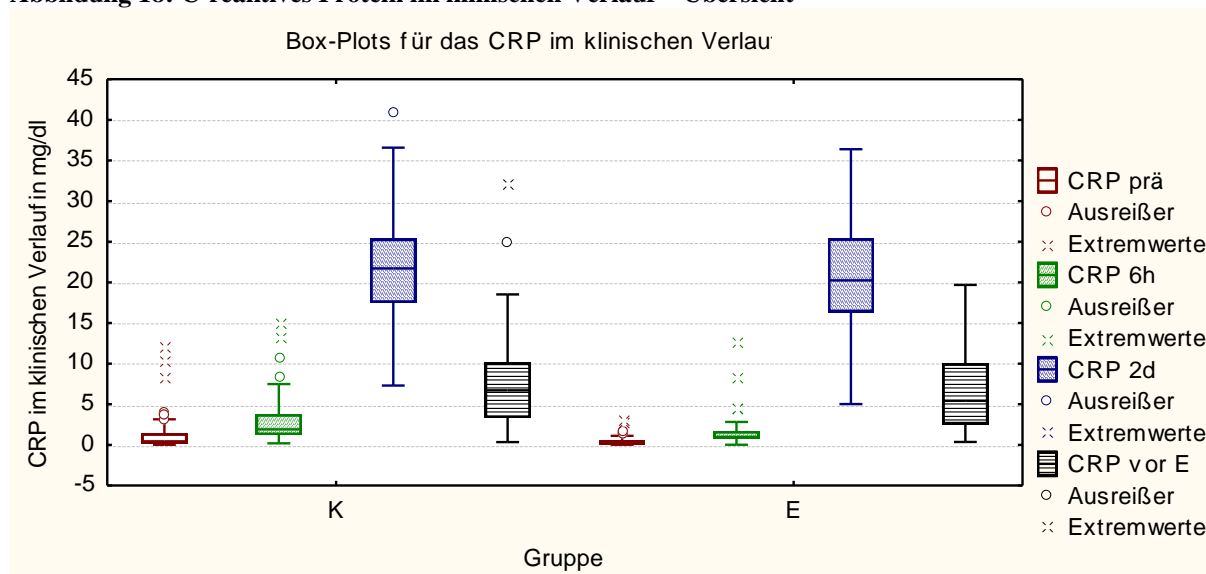


Abbildung 19: C-reaktives Protein 6 Stunden nach Ende der Operation

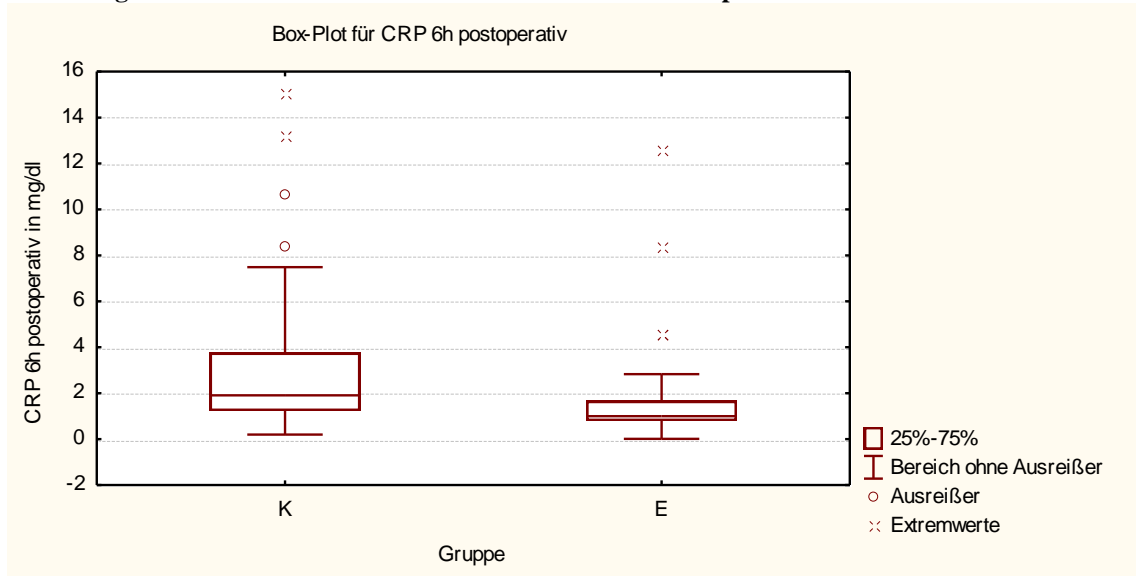


Abbildung 20: C-reaktives Protein 2 Tage postoperativ

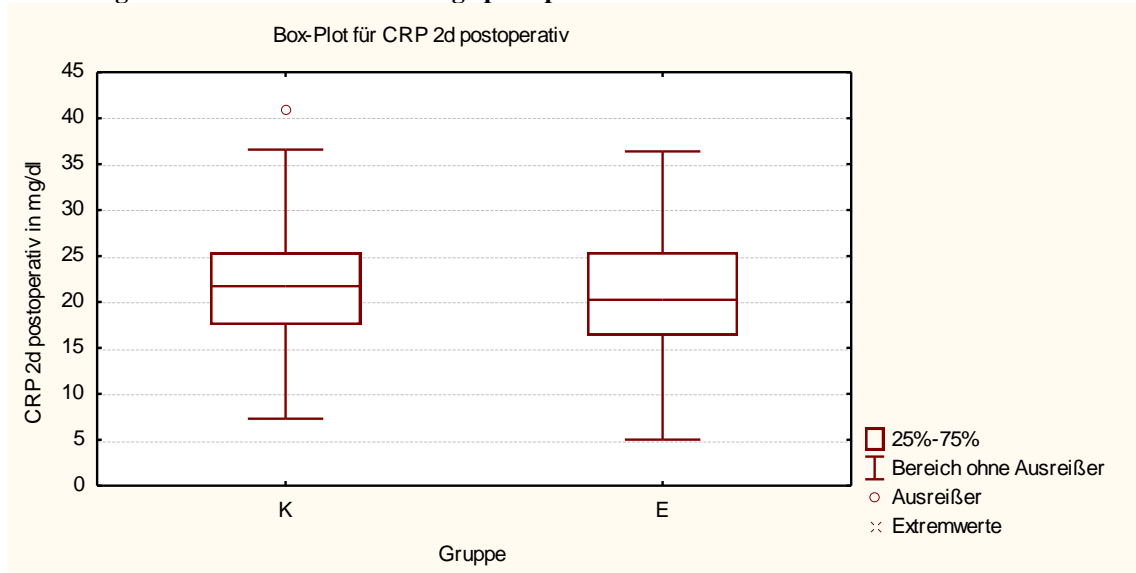


Abbildung 21: C-reaktives Protein vor der Entlassung

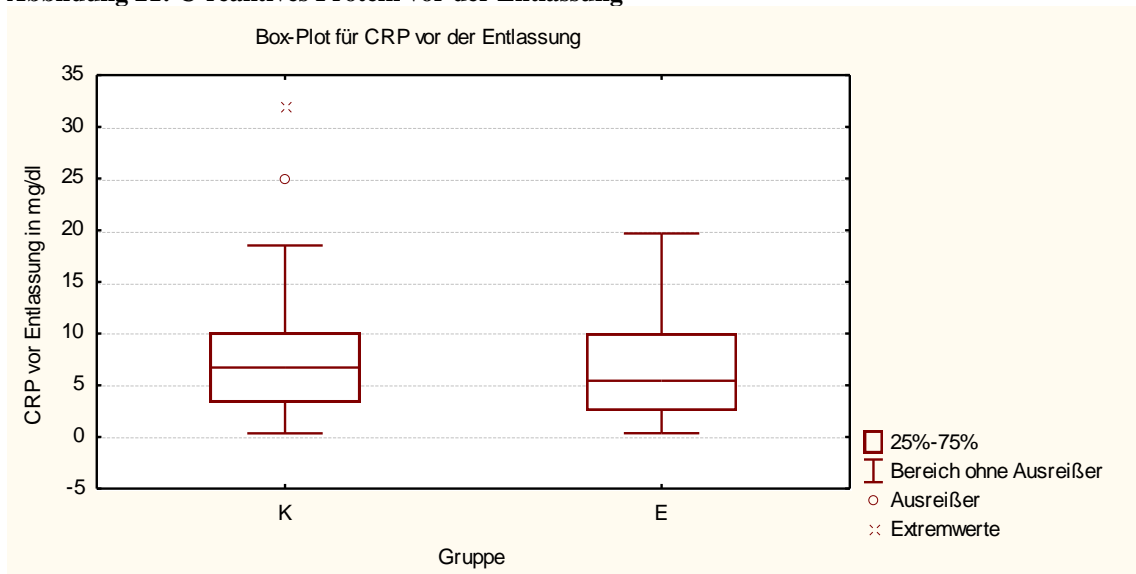


Tabelle 8: Testung des C-reaktiven Protein-Wertes 6 Stunden postoperativ auf signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe mit dem t-Test

	Mann-Whitney U-Test, einseitig: Gruppen Gruppe1: Kontrollgruppe Gruppe2: Experimentalgruppe						
Variable	Rgsumme K	Rgsumme E	U	Z	p-Niveau	Gült. N K	Gült. N E
CRP 6h	5165,500	1389,500	794,500	3,502594	0,0002	80	34

Tabelle 9: Testung des C-reaktiven Protein-Wertes 2 Tage postoperativ und vor Entlassung auf signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe mit dem t-Test

	t-Tests; Gruppen: Gruppe1: Kontrollgruppe Gruppe2: Experimentalgruppe										
Variable	Mittelw. K	Mittelw. E	t-Wert	FG	p	Gült. N K	Gült. N E	Stdabw. K	Stdabw. E	F-Quot. Varianzen	p Varianzen
CRP 2d	22,14957	20,28686	1,455627	102	0,0743	69	35	6,113702	6,270743	1,052033	0,838774
CRP E log+1	1,97729	1,84379	1,022564	104	0,1544	72	34	0,614773	0,653687	1,130606	0,653251

3.4.3 Procalcitonin im postoperativen Verlauf

Das Procalcitonin zeigt graphisch Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe sowohl 6 Stunden nach Ende der Operation, als auch in dem Wert 2 Tage postoperativ. Die Erhöhung des Procalcitonins liegt auf Seiten der Kontrollgruppe, wie in der Abbildung 22, 23 und 24 zu sehen ist. Vor der Entlassung ist das PCT der Kontrollgruppe immer noch höher als das der Experimentalgruppe, allerdings ist der Unterschied weniger ausgeprägt, was die Abbildung 25 zeigt. In den Tabellen 10 bis 12 wurden die Testungen auf Signifikanz mittels Mann-Whitney-U- bzw. t-Test durchgeführt. Diese bestätigen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten in dem Wert 6 Stunden nach der Operation und 2 Tage postoperativ auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$. Der p-Wert 6 Stunden postoperativ beträgt 0,0308 und der 2 Tage postoperativ $p = 0,0366$. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zum Zeitpunkt vor der Entlassung ist nicht signifikant. Der p-Wert liegt zu diesem Zeitpunkt bei $p = 0,0782$.

Abbildung 22: Procalcitonin im klinischen Verlauf – Übersicht

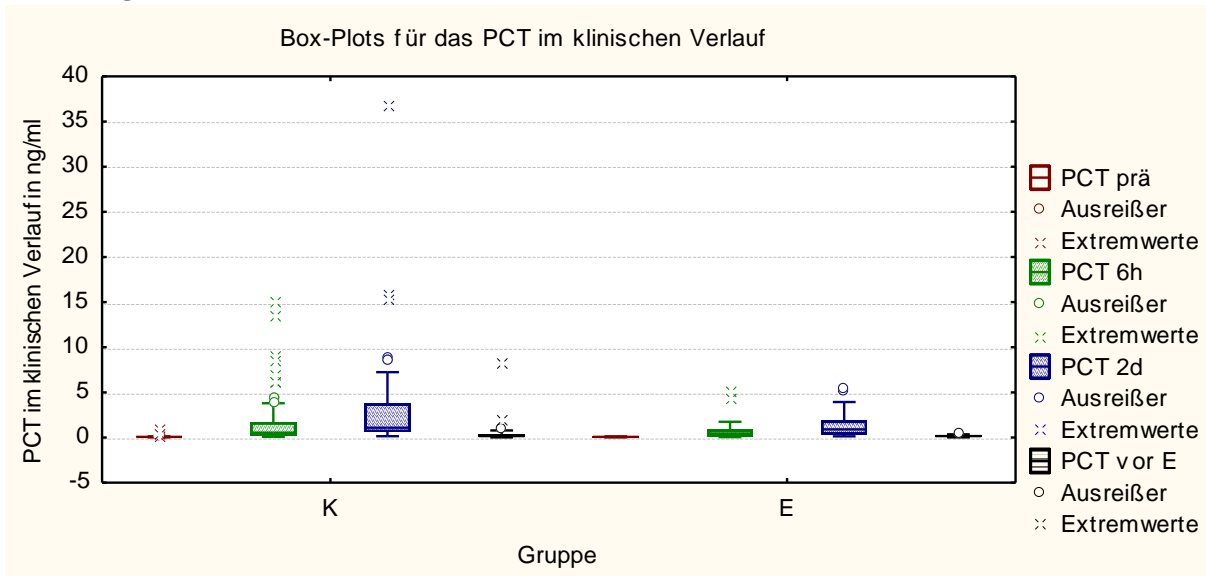


Abbildung 23: Procalcitonin 6 Stunden nach Ende der Operation

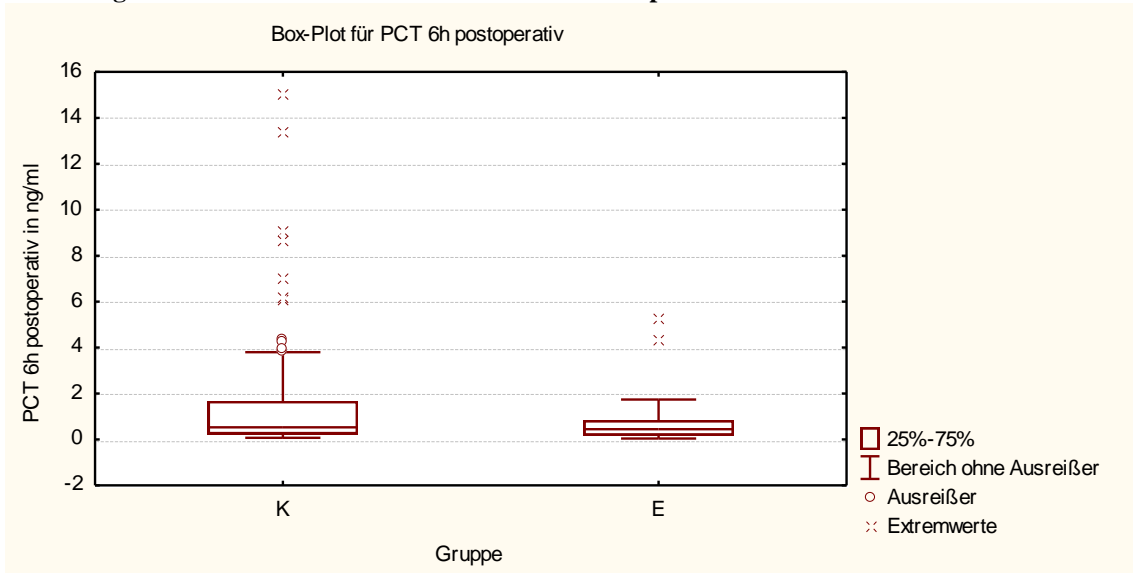


Abbildung 24: Procalcitonin 2 Tage postoperativ

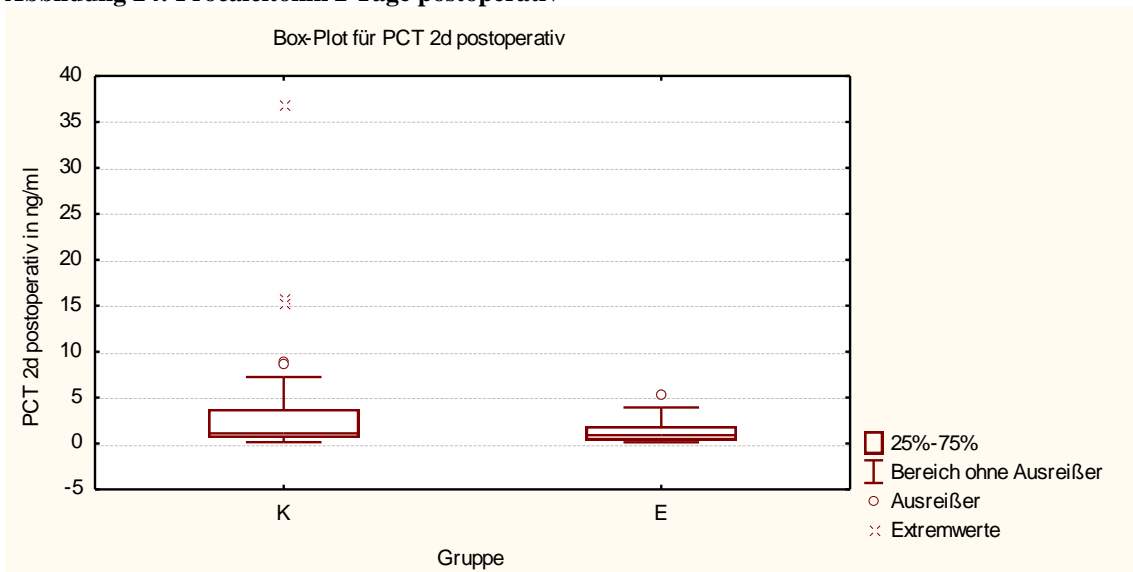


Abbildung 25: Procalcitonin vor der Entlassung

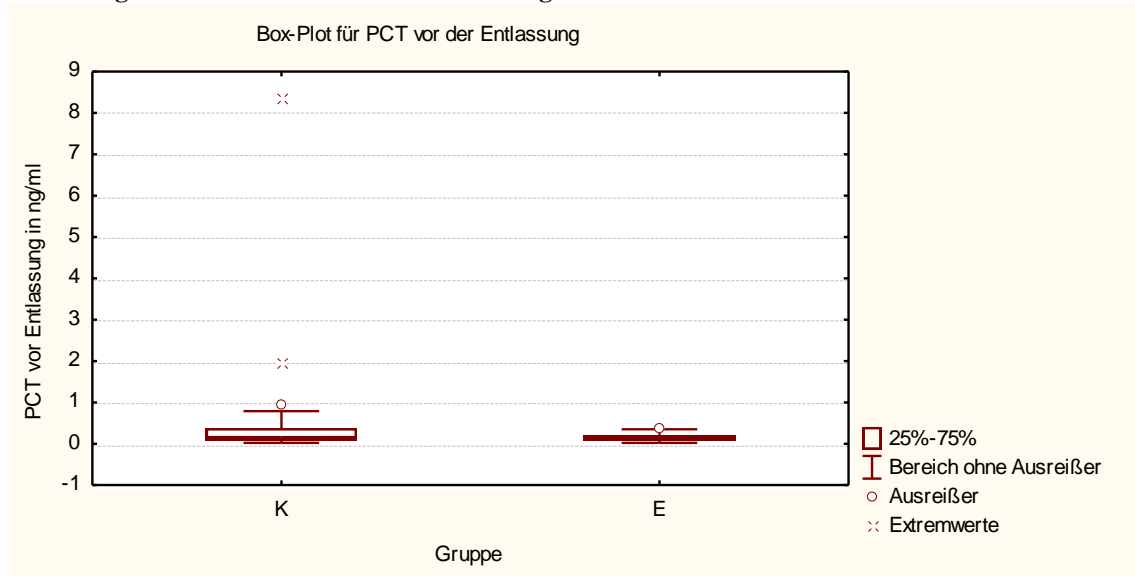


Tabelle 10: Testung des Procalcitonin-Wertes 6 Stunden postoperativ auf signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe mit dem Mann-Whitney-U-Test

Mann-Whitney U-Test, einseitig: Gruppen Gruppe1: Kontrollgruppe Gruppe2: Experimentalgruppe							
Variable	Rgsumme K	Rgsumme E	U	Z	p-Niveau	Gült. N K	Gült. N E
PCT 6h	4947,500	1722,500	1092,500	1,869075	0,0308	80	35

Tabelle 11: Testung des Procalcitonin-Wertes 2 Tage postoperativ auf signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe mit dem t-Test

t-Tests; Gruppen: Gruppe1: Kontrollgruppe Gruppe2: Experimentalgruppe											
Variable	Mittelw. K	Mittelw. E	t-Wert	FG	p	Gült. N K	Gült. N E	Stdabw. K	Stdabw. E	F-Quot. Varianzen	p Varianzen
PCT 2d lo	0,29946	-0,17772	1,812723	89	0,0366	59	32	1,267914	1,058172	1,435713	0,276721

Tabelle 12: Testung des Procalcitonin-Wertes vor Entlassung auf signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe mit dem Mann-Whitney-U-Test

Mann-Whitney U-Test, einseitig: Gruppen Gruppe1: Kontrollgruppe Gruppe2: Experimentalgruppe							
Variable	Rgsumme K	Rgsumme E	U	Z	p-Niveau	Gült. N K	Gült. N E
PCT vor E	2246,500	993,500	587,500	1,417241	0,0782	52	28

3.5 Untersuchungen zur Beurteilung des klinischen Outcomes

3.5.1 Liegezeiten postoperativ

In der graphischen Darstellung der Liegezeiten postoperativ auf der Intensivstation, Abbildung 26, zeigen sich geringfügige Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe. Die Patienten der Kontrollgruppe liegen länger als die Patienten, die die Substanzen erhalten haben. Bei der Testung, ob dieser Unterschied signifikant ist, wird der Mann-Whitney U-Test angewandt, da die Liegezeiten keine Normalverteilung aufweisen. Dabei zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Testung auf Signifikanz ist der Tabelle 13 zu entnehmen. Der mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnete p-Wert lautet $p = 0,1234$.

Abbildung 26: Liegezeiten postoperativ auf Intensivstation

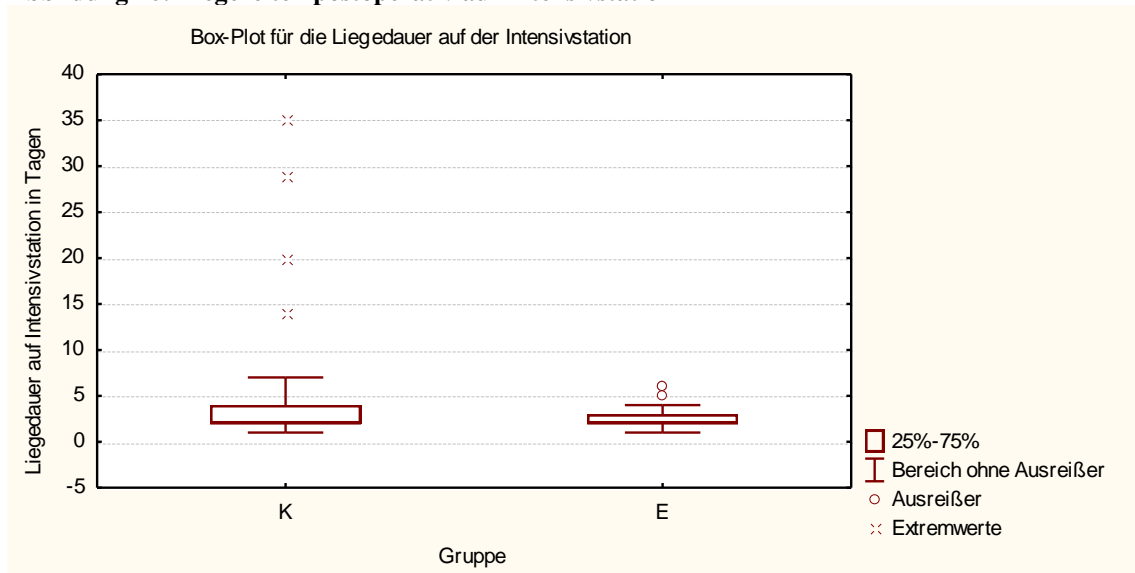


Tabelle 13: Testung der postoperativen Liegezeiten auf Intensivstation auf Signifikanz zwischen den beiden Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test

Variable	Mann-Whitney U-Test, einseitig: Gruppen							
	Gruppe1: Kontrollgruppe		Gruppe2: Experimentalgruppe		U	Z	p-Niveau	Gült. N
	K	E						
Liegedauer auf Inten:	4547,500	1668,500	1107,500	1,158089	0,1234	78	33	

Bei der Untersuchung der Liegezeiten insgesamt postoperativ verhalten sich die Daten der Patienten in den beiden Kohorten ähnlich wie die Liegezeiten auf Intensivstation. Dies ist in der Abbildung 27 zu sehen. Allerdings liegt auch hier keine Signifikanz vor. Der p-Wert liegt bei $p = 0,0593$. Die Testung ist der Tabelle 14 zu entnehmen.

Abbildung 27: Liegezeiten postoperativ insgesamt

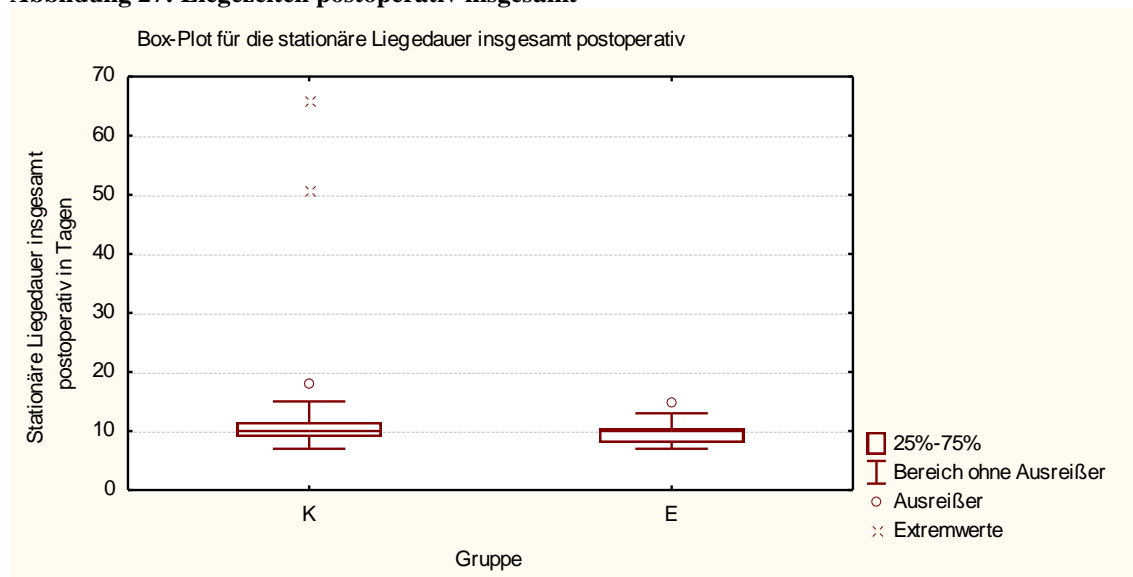


Tabelle 14: Testung der postoperativen Liegezeiten insgesamt auf Signifikanz zwischen den beiden Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test

		Mann-Whitney U-Test, einseitig: Gruppen					
		Gruppe1: Kontrollgruppe					
		Gruppe2: Experimentalgruppe					
Variable	Rgsumme	Rgsumme	U	Z	p-Niveau	Gült. N	Gült. N
	K	E				K	E
Liegedauer insgesamt	4941,500	1844,500	1178,500	1,560534	0,0593	80	36

3.5.2 Notwendigkeit einer Antibiotika-Therapie

Es wurde die Notwendigkeit einer postoperativen Antibiotika-Therapie erfasst. Damit wurde untersucht, ob in der einer Kohorte signifikant häufiger behandlungsbedürftigen Infektionen auftraten als in der anderen, also ob das klinische Outcome in einer Kohorte schlechter ist als in der anderen. Die Testung auf signifikante Unterschiede erfolgte mit dem Fishers exakten Test auf Unabhängigkeit, wie in den Tabellen 15 und 16 zu sehen ist. Es besteht keine Signifikanz hinsichtlich der Notwendigkeit einer antimikrobiellen Therapie nach der Operation zwischen den Patienten der Kontroll- und der Experimentalgruppe. Die Häufigkeiten der beiden Kohorten weichen nicht von den erwarteten Häufigkeiten ab. Der berechnete p-Wert lautet $p = 0,819325$.

Tabelle 15: Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in der Notwendigkeit einer antimikrobiellen Therapie mit dem Fishers exakten Test – Häufigkeiten in den Gruppe

Häufigkeitstabelle			
Tab.: Antibiotische Therapie			
	Kontrollgruppe	Experimentalgruppe	Zeile Gesamt
Keine Antibiotische Thera	86	36	122
Antibiotische Therapie	11	4	15
Alle	97	40	137

Tabelle 16: Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in der Notwendigkeit einer antimikrobiellen Therapie mit dem Fishers exakten Test – Erwartete Häufigkeiten

Tabelle: Erwartete Häufigkeiten			
Pearsons Chi-Quadr: ,052173, FG=1, p=,819325			
	Kontrollgruppe	Experimentalgruppe	Zeile Gesamt
Keine Antibiotische Therapie	86,37956	35,62044	122,0000
Antibiotische Therapie	10,62044	4,37956	15,0000
Alle	97,00000	40,00000	137,0000

3.5.3 Kreislaufinstabilität

3.5.3.1 Vasopressorenbedarf

Ein hoher Katecholaminbedarf tritt auf, wenn die Patienten postoperativ ohne Unterstützung nicht kreislaufstabil sind. Hier wurde mit dem Pearson und ML-Chi-Quadrat-Test, wie den Tabellen 17 und 18 zu entnehmen, getestet. Die Häufigkeiten der Patienten in der klinischen Studie weichen von den erwarteten Häufigkeiten in Tabelle 18 mit einem p-Wert von $p = 0,199910$ ab. Es zeigen sich also keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 17: Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in dem Katecholaminbedarf mit dem Pearsons und ML-Chi-Quadrat-Test – Häufigkeiten in den Gruppen

Häufigkeitstabelle			
Tab.: Katecholaminbedarf			
	Kontrollgruppe	Experimentalgruppe	Zeile Gesamt
Kein Katecholaminbedarf	52	21	73
Geringer Katecholaminbedarf	19	13	32
Hoher Katecholaminbedarf	21	5	26
Alle	92	39	131

Tabelle 18: Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in dem Katecholaminbedarf mit dem Pearsons und ML-Chi-Quadrat-Test – Erwartete Häufigkeiten

Tabelle: Erwartete Häufigkeiten			
Pearsons Chi-Quadr: 3,21983, FG=2, p=,199910			
	Kontrollgruppe	Experimentalgruppe	Zeile Gesamt
Kein Katecholaminbedarf	51,26718	21,73282	73,0000
Geringer Katecholaminbedarf	22,47328	9,52672	32,0000
Hoher Katecholaminbedarf	18,25954	7,74046	26,0000
Alle	92,00000	39,00000	131,0000

3.5.3.2 Reanimationspflichtigkeit

Des Weiteren wurde die Reanimationspflichtigkeit als Beurteilungskriterium der Kreislaufinstabilität herangezogen. Diese wurde mit Fishers exaktem Test getestet, was der Tabelle 19 und der Tabelle 20 zu entnehmen ist. Der p-Wert ist dabei $p = 0,260745$. Es besteht bei der Reanimationspflichtigkeit also ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe.

Tabelle 19: Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in dem Auftreten einer Reanimationspflichtigkeit mit dem Fishers exakten Test – Häufigkeiten in den Gruppen

Häufigkeitstabelle Tab.: Reanimationspflichtigkeit			
	Kontrollgruppe	Experimentalgruppe	Zeile Gesamt
Keine Reanimationspflichtigkeit	94	40	134
Reanimationspflichtigkeit	3	0	3
Alle	97	40	137

Tabelle 20: Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in dem Auftreten einer Reanimationspflichtigkeit mit dem Fishers exakten Test – Erwartete Häufigkeiten

Tabelle: Erwartete Häufigkeiten Pearsons Chi-Quadr: 1,26481, FG=1, p=,260745			
	Kontrollgruppe	Experimentalgruppe	Zeile Gesamt
Keine Reanimationspflichtigkeit	94,87591	39,12409	134,0000
Reanimationspflichtigkeit	2,12409	0,87591	3,0000
Alle	97,00000	40,00000	137,0000

3.5.3.3 Beatmungsdauer

Die Patienten der Kontrollgruppe werden länger beatmet als die Patienten der Experimentalgruppe, was die Abbildung 28 veranschaulicht. Bei der Testung auf Signifikanz dieser Unterschiede zeigt sich allerdings, dass der p-Wert mit $p = 0,246829$ nicht signifikant ist. Die Testung mit Hilfe des Mann-Whitney U-Tests ist der Tabelle 21 zu entnehmen.

Abbildung 28: Beatmungsdauer postoperativ

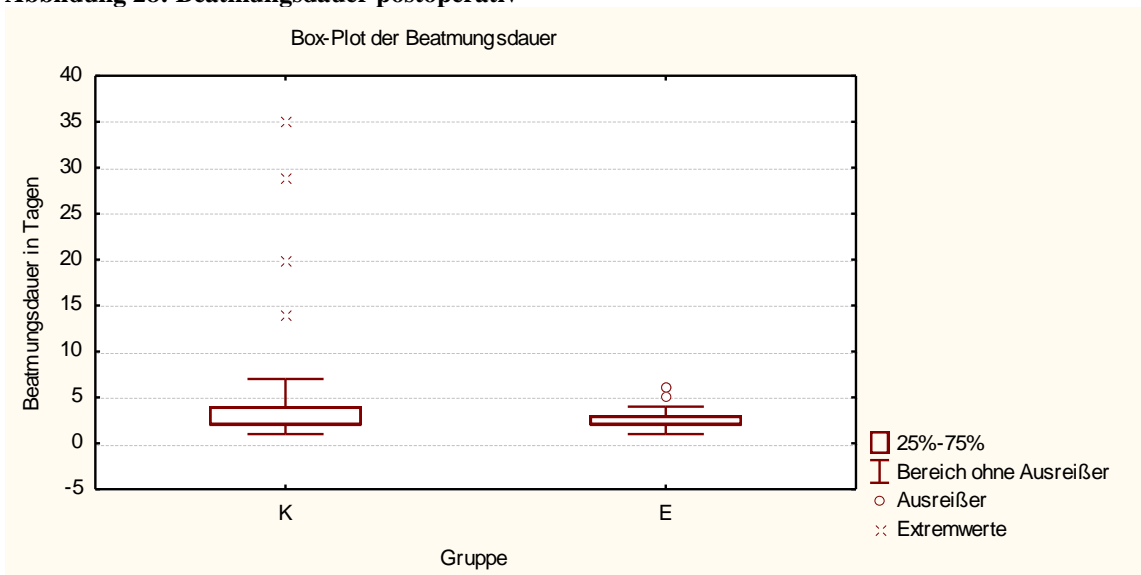


Tabelle 21: Testung der Beatmungsdauer postoperativen auf Signifikanz zwischen den beiden Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test

Variable	Mann-Whitney U-Test Gruppe1: Kontrollgruppe Gruppe2: Experimentalgruppe								
	Rgsumme K	Rgsumme E	U	Z	p-Niveau	Z korr.	p-Niveau	Gült. N K	Gült. N E
	Beatmungszeit	4547,500	1668,500	1107,500	1,158085	0,246829	1,209745	0,226375	78

3.5.4 Häufige Komplikationen

Zu den häufigsten Komplikationen der kardiochirurgischen Patienten gehören das Auftreten einer Tachyarrhythmia absoluta, die Notwendigkeit einer Re-Thorakotomie sowie das Auftreten neurologischer Komplikationen. Es wird mit Fishers exaktem Test auf Signifikanz getestet.

3.5.4.1 Tachyarrhythmia absoluta

In den Tabellen 22 und 23 wurde auf signifikante Unterschiede getestet. Auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ sind keine Unterschiede auf die Häufigkeit des Auftretens dieser Komplikationen nachzuweisen. Der Fishers exakte Test berechnet ein p von $p = 0,700717$.

Tabelle 22: Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in dem Auftreten einer Tachyarrhythmia absoluta mit dem Fishers exakten Test – Häufigkeiten in den Gruppen

Häufigkeitstabelle Tab.: Tachyarrhythmia absoluta			
	Kontrollgruppe	Experimentalgruppe	Zeile Gesamt
Keine Tachyarrhythmia absoluta	78	31	109
Tachyarrhythmia absoluta	19	9	28
Alle	97	40	137

Tabelle 23: Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in dem Auftreten einer Tachyarrhythmia absoluta mit dem Fishers exakten Test – Erwartete Häufigkeiten

Tabelle: Erwartete Häufigkeiten Pearsons Chi-Quadr: ,147727, FG=1, p=,700717			
	Kontrollgruppe	Experimentalgruppe	Zeile Gesamt
Keine Tachyarrhythmia absoluta	77,17518	31,82482	109,0000
Tachyarrhythmia absoluta	19,82482	8,17518	28,0000
Alle	97,00000	40,00000	137,0000

3.5.4.2 Re-Thorakotomie

Bei schwerwiegenden Komplikationen nach einer ACVB-Operation muss gegebenenfalls eine Re-Thorakotomie durchgeführt werden. Daher wird diese Maßnahme als Marker für schwerwiegende Komplikationen in dieser Studie herangezogen. In den folgenden Tabellen 24 und 25 wurde erneut mit dem Fishers exakten Test auf Unabhängigkeit getestet. Der p -Wert liegt bei $p = 0,132906$. Es bestehen folglich Unterschiede zwischen den beiden Kohorten, diese sind jedoch nicht signifikant auf einem Niveau von $p \leq 0,05$.

Tabelle 24: Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in der Notwendigkeit einer Re-Thorakotomie mit dem Fishers exakten Test – Häufigkeiten in den Gruppen

Häufigkeitstabelle Tab.: Rethorakotomie			
	Kontrollgruppe	Experimentalgruppe	Zeile Gesamt
Keine Re-Thorakotom	92	35	127
Re-Thorakotomie	5	5	10
Alle	97	40	137

Tabelle 25: Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in der Notwendigkeit einer Re-Thorakotomie mit dem Fishers exakten Test – Erwartete Häufigkeiten

Tabelle: Erwartete Häufigkeiten Pearsons Chi-Quadr: 2,25826, FG=1, p=,132906			
	Kontrollgruppe	Experimentalgruppe	Zeile Gesamt
Keine Re-Thorakotom	89,91971	37,08029	127,00000
Re-Thorakotomie	7,08029	2,91971	10,00000
Alle	97,00000	40,00000	137,00000

3.5.4.3 Neurologische Komplikationen

Häufige und schwerwiegende Probleme nach einer koronaren Bypassoperation bereiten neurologische Komplikationen. In dieser Studie wurden sie mit einbezogen zur Beurteilung des klinischen Outcomes. Bei der Testung auf Signifikanz mit dem Fishers exakten Test, wie in den Tabellen 26 und 27 zu sehen ist, lassen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Der p-Wert der Testung liegt bei $p = 0,805646$. Es existieren also keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten hinsichtlich des Auftretens neurologischer Komplikationen.

Tabelle 26: Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in dem Auftreten neurologischer Komplikationen mit dem Fishers exakten Test – Häufigkeiten in den Gruppen

Häufigkeitstabelle Tab.: Neurol./Psychiatr. Komplikationen			
	Kontrollgruppe	Experimentalgruppe	Zeile Gesamt
Keine Neurol./Psychiatr. Komplikati	84	34	118
Neurol./Psychiatr. Komplikationen	13	6	19
Alle	97	40	137

Tabelle 27: Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in dem Auftreten neurologischer Komplikationen mit dem Fishers exakten Test – Häufigkeiten in den Gruppen

Tabelle: Erwartete Häufigkeiten Pearsons Chi-Quadr: ,060539, FG=1, p=,805646			
	Kontrollgruppe	Experimentalgruppe	Zeile Gesamt
Keine Neurol./Psychiatr. Komplikator	83,54745	34,45255	118,00000
Neurol./Psychiatr. Komplikationen	13,45255	5,54745	19,00000
Alle	97,00000	40,00000	137,00000

4 Diskussion

Die Hypothese dieser Studie lautet, dass kardiochirurgische Patienten, die einer aortokoronaren Bypass-Operation unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine zugeführt werden, von einer Immunonutrition mit Glutamin, ω -3-Fettsäuren und antioxidativ wirksamen Vitaminen profitieren. In der hier durchgeführten Studie wurde die Anzahl der Infektionen an der Erhöhung des Procalcitonins in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Experimentalgruppe ausgemacht. Die Kontrollgruppe wies eine deutlich höhere Inzidenz für Infektionen auf als die Kohorte, die die Immunonutrition erhalten hat. Dieses Ergebnis steht mit der Studie [74] im Einklang, in der die Patienten ebenfalls eine Immunonutrition mit Glutamin, enteral verabreicht, bekommen haben. Daraufhin war in dieser Studie [74] eine Reduktion in der 15-Tage-Inzidenz von Pneumonie, Bakteriämie und schwerer Sepsis festzustellen. Bei den untersuchten Patienten handelt es sich um Verbrennungspatienten. Verbrennungen sind häufig assoziiert mit schwerwiegenden gastrointestinalen Schäden, gefolgt von bakterieller Translokation, die zu einer sekundären Infektion und Multiorganversagen führt [51][52][53][54][55]. In experimentellen und klinischen Studien hat sich gezeigt, dass sowohl enteral als auch parenteral verabreichtes Glutamin die Integrität der gastrointestinalen Mukosa wiederherstellt und die bakterielle Translokation verringert [50][56][57][58][59]. Enteral verabreichtes Glutamin zeigte dabei einen größeren Nutzen als parenterale verabreichtes, da es selektiv die Durchblutung in der Mukosa des Gastrointestinaltraktes erhöht [60].

Als weitere Parameter für das Auftreten eines infektiösen Geschehens postoperativ wurde die Leukozytenzahl und das C-reaktive Protein (CRP) untersucht. Hinsichtlich des CRPs gab es ebenfalls Hinweise auf eine höhere Infektionsrate in der Kontrollgruppe, allerdings lagen bei diesem Parameter bereits vor der Operation und vor Beginn der Immunonutrition Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor. Es fällt zusätzlich ein Unterschied in dem 6-Stunden-Wert postoperativ auf. Da sich die CRP-Plasmakonzentration aber die ersten 6 Stunden unbeeinflusst zeigt [75], spielt das CRP in dieser Studie hinsichtlich des Auftretens einer postoperativen Infektion eine zu vernachlässigende Rolle. Das CRP hat aber ohnehin einen deutlich schlechteren Bezug zum klinischen Verlauf eines septischen Geschehens als das Procalcitonin [76]. Es ist unspezifisch und steigt bei systemischen Reaktionen des Organismus auf akute Entzündungen Infektionen, Verbrennungen, Gewebnekrosen unterschiedlichster Genese und bei neoplastischem Wachstum an [76]. Der Procalcitonin (PCT) Wert hingegen ist deutlich relevanter. Erste Berichte über ansteigende PCT-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit einer bakteriellen Entzündung und Sepsis wurden von Nylen und Assicot 1993 veröffentlicht [75][77]. Studien, unter anderem von Dandona,

konnten bereits 2 - 3 Stunden nach der intravenösen Injektion von Endotoxinen gramnegativer Erreger erhöhte PCT-Werte nachweisen [78]. Bisherige Studienergebnisse zeigten, dass das operative Trauma selbst keine oder eben nur eine sehr geringe Bildung des PCTs induziert [79]. Diese Tatsache ist für die Bewertung des Parameters in der von uns durchgeführten Studie an den kardiochirurgischen Patienten wichtig. Wäre dem nicht so, dann hätte das PCT bezüglich der Aussage zum Auftreten einer postoperativen Infektion eine geringe Aussagekraft. Die Werte ermöglichen nicht nur eine Differenzierung zwischen bakteriellen und nicht bakteriell bedingten Inflammationen, sondern spiegeln auch mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität den Schweregrad der bakteriellen Inflammation wider. Somit ist PCT ein prognostisch hoch relevanter Parameter [80][81][82][83]. Die PCT-Spiegel steigen erstmals 2 Stunden nach einem Ereignis an und erreichen nach 6-12 Stunden ihre Maxima. Eine Rückbildung zeigte sich in den Studien [78][84][85][86], bei denen bakterielle Endotoxine injiziert wurden, nach 48 - 72 Stunden. In der hier durchgeführten Studie treten Unterschiede in den PCT-Werten nach 6 Stunden und nach 2 Tagen postoperativ auf. Das spricht in sehr hohem Maße dafür, dass eine durch die koronare Bypass-Operation an der Herz-Lungenmaschine folgende infektiöse Komplikation ursächlich dafür ist. In einer Studie [87] an kardiochirurgischen Patienten konnte gezeigt werden, dass eine postoperative PCT-Erhöhung auf $\geq 0,5$ ng/ml einen wichtigen Hinweis auf eine beginnende Infektion darstellt. CRP-Wert-Veränderungen haben in dieser Studie [87] hingegen keinen oder nur einen geringen Nutzen zur Beurteilung postoperativer Infektionen gezeigt. Folglich zeigt der PCT-Wert in unserer Studie, dass die kardiochirurgischen Patienten, die keine Immunonutrition erhalten haben, eine höhere Inzidenz für postoperative Infektionen aufweisen.

Obwohl mehr Infektionen in der Kohorte, die keine Immunonutrition erhalten hat, im Rahmen dieser Studie aufgetreten sind, zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie. Dazu im Gegensatz steht der Artikel [88], der einen Überblick über verschiedene Studien zu dem Thema der Immunonutrition gibt. Darin zeigt sich ein geringerer Bedarf an Antibiotika bei Patienten, die immunmodulierende Substanzen erhalten haben. Es wurden Patienten untersucht, die einer elektiven Operation eines kolorektalen Karzinoms zugeführt wurden [89]. Allerdings wurde in dieser Studie eine Immunonutrition mit Arginin und ω -3-Fettsäuren verabreicht, was die Unterschiede in den Ergebnissen erklären kann. Auch eine Studie [90] an elektiven kardiochirurgischen Patienten, die einer Bypass-Operation zugeführt wurden, deutet auf eine Verbesserung des Auftretens postoperativer Infektionen bei Immunonutrition hin. Die Patienten erhielten allerdings wieder eine Nutrition mit Arginin, RNA Nukleotiden und ω -3-Fettsäuren und nicht wie bei der von uns durchgeführten Studie Glutamin, ω -3-Fettsäuren und antioxidativ wirksame Vitamine.

In einer Metaanalyse [91] zu dem Thema der Immunonutrition mit Glutamin zeigen sich ebenfalls positive Effekte auf Messwerte des klinischen Outcomes wie Infektionen, der Notwendigkeit einer Antibiotika-Therapie und Liegedauer im Krankenhaus. Es wurden dabei die Effekte auf chirurgische und kritisch kranke Patienten untersucht. Im Gegensatz dazu traten bei der von uns durchgeführten Studien an Patienten, die einer koronaren Bypass-Operation zugeführt wurden, keine Vorteile hinsichtlich der Liegedauer im Krankenhaus postoperativ auf. Die Kohorte, die die Immunonutrition erhalten hat, zeigte keine kürzere Liegedauer. Damit unterscheidet sich die Studie von der Metaanalyse [91], obwohl in beiden Studien chirurgische Patienten untersucht wurden und in beiden Studien Glutamin verabreicht wurde.

Einige Studien [92][93] zu der Immunonutrition mit ω -3-Fettsäuren berichten von kürzeren Liegedauern postoperativ auf Intensivstation sowie nach Verlegung auf eine periphere Station, aber es bestehen keine Unterschiede in der Infektionsanfälligkeit oder Mortalität. Es wurden dabei allerdings die ω -3-Fettsäuren parenteral verabreicht und nicht enteral, wie in der von uns durchgeführten Studie. Tsekos et al. [94] berichteten, dass die perioperative Nutrition mit ω -3-Fettsäuren zu einer Verringerung der Beatmungsdauer, der Mortalität, der Liegedauer und zu weniger Wiederaufnahme auf Intensivstation führt. Ähnliches wurde bei 230 von mehr als 650 eingeschlossenen Patienten festgestellt, die im Rahmen einer Studie postoperativ untersucht wurden [95]. In unserer Studie hatte die kombinierte Gabe von Glutamin, ω -3-Fettsäuren und antioxidativen Vitaminen dagegen keine Auswirkung auf die Beatmungsdauer der kardiochirurgischen Patienten.

Die Effekte einer Immunonutrition mit ω -3-Fettsäuren, parenteral appliziert, wurden auch an septischen Patienten untersucht [96][97]. Es zeigten sich antiinflammatorische Effekte, niedrigere Leukozytenzahlen, Serum-CRP und geringere Produktion inflammatorischer Cytokine eingeschlossen. In der Metaanalyse zur Immunonutrition von Paul E. Marik und Gary P. Zaloga [48] wurden bezüglich der Wirkung von ω -3-Fettsäuren die konstantesten und wesentlichsten Ergebnisse im Vergleich mit anderen immunmodulierenden Substanzen gefunden. Dabei zeigten Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) einen deutlich positiven Effekt auf Patienten der Intensivstation hinsichtlich der Mortalitätsrate, nosokomialer Infektionen und der Liegedauer. Diese Ergebnisse unterstützten die ausführliche experimentelle Literatur, die gezeigt hat, dass ω -3-Fettsäuren nicht nur die inflammatorische Antwort herunterreguliert, sondern auch die Immunreaktion insgesamt verbessert [63][64]. Sowohl EPA als auch DHA haben einen positiven Effekt auf die Membranstruktur und -funktion, sowie auf die Gentranskription [63][64]. In Tierversuchen zur Endotoxinämie hat

sich gezeigt, dass eine Immunonutrition mit Fischöl folgendes zur Folge hat: Eine verringerte Produktion proinflammatorischer Arachidonsäure bzw. deren Mediatoren, eine Verringerung endothelialer Schädigung, mikrovaskulärer Permeabilität und Gewebeschäden [65].

Eine CRP-Erniedrigung wurde ebenfalls von Wischmeyer et al. [57] an Verbrennungspatienten gezeigt. Allerdings wurde dabei eine parenterale Immunonutrition mit Glutamin durchgeführt. Es wurde daraus abgeleitet, dass weniger Infektionen auftraten. Als Ursache wird hier zum einen die verminderte Anzahl gramnegativer Bakteriämien in dieser Gruppe und zum anderen ein direkter Effekt von Glutamin auf die Ausschüttung proinflammatorischer Cytokine beschrieben. Solche Effekte wurden bei uns ebenfalls gesehen, auch wenn der Einfluss auf die Leukozyten sehr gering war. Das CRP ist in der hier durchgeführten Studie auch deutlich niedriger in der Experimentalgruppe, was allerdings nicht sicher auf die Immunonutrition zurückzuführen ist, wie schon im obigem Abschnitt näher erläutert. Das in unserer Studie sehr relevante PCT wurde in den genannten Studien [96][97][57] nicht untersucht, wodurch ein Vergleich der Auswirkungen untereinander hier nicht möglich ist.

Ein Unterschied der diskutierten Studien zu unserer Studie ist, dass dort die Immunonutrition meist über den parenteralen Weg erfolgte. Allerdings konnten in 2 kürzlich durchgeführten Studien [98][99], in denen ω -3-Fettsäuren akut kranken Patienten enteral verabreicht wurden, ebenfalls positive Effekte bezüglich Beatmungsdauer, kürzerer Intensivliegezeit und Organversagen gezeigt werden. In der von uns durchgeführten Studie an den Patienten, die einer aortokoronaren Bypassoperation zugeführt wurden, können diese Ergebnisse nicht bestätigt werden.

In einem Überblick [71] zu dem Thema der Immunonutrition wurden Studien zu antioxidativ wirkenden Vitaminen und Spurenelementen untersucht, die Zink, Kupfer, Selen, Vitamin E, Vitamin C und N-Acetyl-Cystein alleine oder in verschiedenen Kombinationen enthielten. In den in unserer Studie verabreichten Substanzen kamen die genannten Bestandteile ebenfalls vor, abgesehen von dem N-Acetyl-Cystein. In zahlreichen Studien konnte ein verbessertes klinisches Outcome mit weniger Infektionen bei Verbrennungspatienten [100][101] und weniger Infektionen und Organversagen bei Traumapatienten [102] gezeigt werden. Das stimmt mit den Ergebnissen in unserer Studie überein. Eine Metaanalyse [103] zeigte eine reduzierte Mortalität, jedoch ohne Reduktion der Infektionsrate, bei der parenteralen Gabe von Antioxidantien. Es liegt hier also ein Widerspruch zu den Ergebnissen der oben diskutierten Studien [100][101][102] vor, bei denen sehr wohl Effekte auf die Infektionsrate

zu vermerken waren. Bei enteraler Verabreichung zeigten sich in dieser Metaanalyse [103], wie auch bei der parenteralen Substitution, keine Effekte auf Infektionen. Diesmal war aber auch keine Auswirkung auf die Mortalität zu erkennen.

In einem anderen Überblick [104] über verschiedene Studien konnte gezeigt werden, dass ω -3-Fettsäuren antiarrhythmische Effekte aufweisen. Ebenfalls ein antiarrhythmischer Effekt wurde in der Studie [19] gesehen. In unserer Studie, in der die kardialen Arrhythmien eine der Hauptkomplikationen in der postoperativen Phase darstellt, konnten die Ergebnisse nicht bestätigt werden. In der von uns durchgeführten Studie an kardiochirurgischen Patienten sind keine Unterschiede, was die häufigsten Komplikationen angeht, zwischen den beiden Kohorten aufgefallen.

Die Hypothese dieser Arbeit, dass kardiochirurgische Patienten von einer Immunonutrition mit Glutamin, ω -3-Fettsäuren und antioxidativ wirksamen Vitaminen gemessen am klinischen Outcome profitieren, kann bestätigt werden. Hinsichtlich der Inzidenz für postoperative Infektionen profitiert die Kohorte, die die immunmodulierenden Substanzen perioperativ erhalten hat. Dieses Ergebnis steht mit der Literatur im Einklang. Allerdings haben sich in unserer Studie keine Vorteile bezüglich der Liegedauer auf Intensiv- und nach Verlegung auf Normalstation postoperativ, der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie und dem Auftreten der häufigsten Komplikationen sowie dem Vorkommen von Kreislaufinstabilitäten gezeigt. Dadurch unterscheiden sich die Ergebnisse unserer Studie von den meisten in der Literatur dargestellten Ergebnissen. Das kann damit zusammenhängen, dass ein Vergleich mit der aktuellen Literatur sowie mit den Metaanalysen [48][71][91] schwierig sind. Es existieren zwar viele Studien zum Thema der Immunonutrition, allerdings untersuchen diese schwer vergleichbare Patientenkollektive. Die Literaturrecherche wird zusätzlich durch sehr unterschiedliche Zusammensetzungen und Dosierungen der einzelnen Bestandteile der immunmodulierenden Substanzen erschwert. Selbst wenn in Studien die gleichen Substanzen, wie Glutamin und ω -3-Fettsäuren untersucht werden, kommen praktisch nie vergleichbare Dosierungen vor. Zusätzlich sind die Zusammensetzungen der Substanzen hinsichtlich der Spurenelemente und Vitamine sehr unterschiedlich. Ein weiterer Unterschied in den Studien besteht in der Dauer der Substitution. Zum Teil werden die Substanzen nur für 3 Tage verabreicht, zum Teil nur postoperativ oder aber auch für sehr lange Zeiträume. Des Weiteren werden in einigen Studien die immunmodulierenden Substanzen parenteral verabreicht und nicht enteral, wie in der von uns durchgeführten Studie. Demzufolge ist es schwierig, eine Vergleichbarkeit der Studien untereinander und zu der von uns durchgeführten Studie zu erhalten.

5 Zusammenfassung

Ob eine Immunonutrition einen Nutzen in der Versorgung schwer kranker oder chirurgischer Patienten bringt, ist Thema kontroverser Diskussionen. Dabei scheint unklar, welches Patientenklientel von welcher Zusammensetzung verschiedener immunmodulatorischer Substanzen am meisten profitiert. Zudem ist nicht einheitlich geklärt, zu welchen Zeitpunkten und über welche Zeiträume die Immunmodulation den größten Nutzen bringt.

Die hier durchgeführte Studie wurde konzipiert, um zu untersuchen, ob die Patienten, die einer aortokoronaren Bypassoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zugeführt werden, eine Verbesserung ihres klinischen Outcomes zeigen, wenn sie immunmodulatorische Substanzen perioperativ erhalten. Die konkreten Fragestellungen für diese Arbeit lauten daher:

- 1) Kann die Immunonutrition mit Glutamin, ω -3-Fettsäuren und antioxidativ wirksamen Vitaminen die Inzidenz von postoperativen Infektionen bei Patienten, die einer aortokoronaren Bypassoperation zugeführt werden, verringern?
- 2) Verkürzt sich die Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation und nach Verlegung auf Normalstation postoperativ bei regelmäßiger Einnahme der immunmodulierenden Substanzen über den Zeitraum des stationären Aufenthaltes?
- 3) Verbessert sich das klinische Outcome der Patienten durch die perioperative Substitution insgesamt, durch ein selteneres Auftreten von häufigen Komplikationen und Kreislaufinstabilitäten?

Zu diesem Zweck wurde eine Kohortenstudie mit 137 Patienten durchgeführt, wovon sich 97 Patienten in der Kontrollgruppe und 40 in der Experimentalgruppe befanden. Die Patienten der Experimentalgruppe erhielten ab dem Tag ihrer stationären Aufnahme 2 unterschiedliche Substanzen zur oralen Einnahme verabreicht. Die eine enthielt einen hohen Anteil an Glutamin und antioxidativ wirksamen Substanzen (Glutamine Plus[®]) und die andere einen hohen Gehalt an ω -3-Fettsäuren (Supportan[®] Drink). Das Glutamine Plus[®] wurde morgens und abends, der Supportan[®] Drink mittags verabreicht. Die Substitution erfolgte über den kompletten stationären Aufenthalt, abgesehen von dem Tag der Operation selber. Die Blutentnahmen für die entsprechenden infektiologischen Parameter erfolgten zu den Zeitpunkten präoperativ, 6 Stunden nach Ende der Operation, 2 Tage postoperativ und vor der Entlassung.

Es zeigte sich, dass die Patienten, die die Substanzen erhielten, weniger postoperative Infektionen entwickelt hatten, als die Patienten in der Kontrollgruppe. Das wurde aus einer signifikanten PCT-Erhöhung in der Kontrollgruppe abgeleitet. Allerdings hatte diese postoperative Komplikation keine Auswirkung auf die Liegezeit der Patienten auf der Intensivstation oder auf die Dauer des stationären Aufenthaltes nach Verlegung von der Intensivstation auf eine periphere Station zur Folge. Ebenfalls zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Kohorten in der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie, sowie im Auftreten von Kreislaufinstabilitäten oder den häufigsten Komplikationen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (2005): Leistungsbilanz der Herzchirurgie, DGTHG Hamburg 2005
- [2] Aranki S, Cutlip D, Aroesty JM. Early complications of coronary artery bypass graft surgery. *www.update.co* ; 2006
- [3] Foster ED, Fisher LD, Kaiser GC, Myers WO, principal investigators of CASS and their associates. Comparison of operative mortality and morbidity for initial and repeat coronary artery bypass grafting: the Coronary Artery Surgery Stud (CASS) registry experience. *Ann Thorac Surg.* 1984;38:563-570
- [4] Paparella D, Yau TM, Young E (2002): Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. *Europ J Cardio-Thorc Surg* 21: 232-44
- [5] Waltier DC, Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC (2002): The systemic inflammatory responses to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 97: 215-52
- [6] Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz AE, Reuter D, Nagy A, Schuetz A, Lamm P, Knoll A, Peter K (2003): Stress doses of hydrocortisone reduces severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 31: 1068-74
- [7] Franssen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W (1999): Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 116: 1233-9
- [8] Matinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina J, Fuentes T, Moro J (1997): Endogenous endotoxemia of intestinal origine during cardiopulmonary bypass. *Intens Care Med* 23: 1251-7
- [9] Mangano CM, Diamontstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT (1998): Renal dysfunction after myocardial revaskularization: Risk factors, adverse outcomes, and hospital utilization. *Ann Intern Med* 128: 194-203
- [10] Bacchetta MD, Ko W, Giardi LN, Mack CA, Krieger KH, Isom W, Lee LY (2003), Outcome of cardiac surgery in nonagenarians: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 75: 1215-20
- [11] MacBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM (1995): Cytokine balance and immunosuppression changes at cardiac surgery: Contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *B J Anaesth* 75: 724-33

- [12] Bennett-Guerrero E, Ayuso L, Hamilton-Davies C, White WD, Barclay R, Smith PK, King
- [13] Lacy JM, Wilmore DW (1990): Is Glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev* 48: 297-309
- [14] Simmy Thomas, MSc, Tamamoorthy Prabhu, MSc, and K. A. Balasubramanian, PhD (2005): Surgical manipulation of the intestine and distant organ damage – protection by oral glutamine supplementation. *Surgery* 137: 48-55
- [15] Clark EC, Patel SD, Chadwick PR, Warhurst G, Carlson GL (2003): Glutamine deprivation facilitates tumor necrosis factor induced bacterial translocation in caco-2 cells by depletion of enterocyte fuel substrate. *Gut* 52: 224
- [16] Dumaswala UJ, Zhuo L, Mahajan S, Nair PN, Shertzer HG, Dibello P, et al. (2001): Glutathione protects chemokine-scavenging and antioxidative defense functions in human RBCs. *Am J Physiol* 280: C867-73
- [17] Bulger EM, Maier RV (2001): Antioxidants in critical illness. *Arch Surg* 136: 1201-1207. doi:10.1001/archsurg.136.10.1201. [[PubMed](#)]
- [18] Roth E, Manhart N, Wessner B (2004): Assessing the antioxidative status in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7: 161-168. [[PubMed](#)]
- [19] Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE (2003): Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 107: 2646-52
- [20] Harris WS (1997): n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 65 (suppl): 1645S-54S
- [21] Sacks FM, Katan M (2002): Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med* 113 (suppl): 13S-24S
- [22] Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ (2002): Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 20: 1493-9
- [23] Calder PC (2001): Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids* 36: 1007-24
- [24] Lenzen MJ, Boersma E, Sholte OP, et al: Management and outcome of patients with established coronary artery disease (2005): The Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J*; 26:1169.[[Abstract/Free Full Text](#)]

- [25] Mark DB, Nelson CL, Califf RM, et al (1994): Continuing evolution of therapy for coronary artery disease: Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation*; 89:2015.[Abstract/Free Full Text]
- [26] Green G. E., Stertz S. H., Gordon R. B., Tice D. A. (1970): Anastomosis of the internal mammary artery to the distal left anterior descending coronary artery. *Circulation* 41.
- [27] Moccetti T., Lichtlen P., Minale C., Halter J., Schonbeck M., Meier W., Senning A. (1972): Aorto-coronary bypass with graft of the saphenous vein. Clinical, angiographic and functional long-term results. *G. Ital. Cardiol.* 2.
- [28] Hammon JW. (2004): Risk factors for cardiac surgery: the high-risk patient. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.*
- [29] Boldt J., Knothe Ch., Welters J., Dapper FL., Hempelmann G. (1996): Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: Do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg*; 62: 130-135
- [30] Kirklin JK., Westaby S., Blackstone EH., Kirklin JW., Chenoweth DE., Pacifico AD. (1983): Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 86: 845-857
- [31] Roth J, Golub S, Cuckingnan R, et al (1981): Cell-mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*; 31: 350.[Abstract]
- [32] DePalma L, Yu M, McIntosh CL, et al (1991): Changes in lymphocyte subpopulations as a result of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 101:240.[Abstract]
- [33] Babior BM (2000): Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med*; 109:33.[Medline]
- [34] Pizzo SV, Wu SM: a-Macroglobulins and kinins, in Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al (eds) (2001): *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; p 367.
- [35] Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn DD (1998): Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase and bacterial killing. *Blood*; 92:3007.[Free Full Text]
- [36] Taggart DP, Sundaram S, McCartney C, et al (1994): Endotoxemia, complement, and white blood cell activation in cardiac surgery: a randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion. *Ann Thorac Surg*; 57: 376.[Abstract]
- [37] Roche DA, Gaffin SL, Wells MT, et al (1987): Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 93: 832.[Abstract]
- [38] Jansen NJG, van Oeveren W, Gu YJ, et al (1992): Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*; 54: 744.[Abstract]

- [39] Neuhof C, Wendling J, Friedhelm D, et al (2001): Endotoxemia and cytokine generation in cardiac surgery in relation to flow mode and duration of cardiopulmonary bypass. *Shock*; 16: 39.[Medline]
- [40] http://cardiacsurgery.ctsnetbooks.org/cgi/content/full/3/2008/465#Heart_Rate_and_Rhythm_Management
- [41] Khalpey Z li., Ganim R. Bi., Rawn J. Di. (2008): Postoperative Care of Cardiac Surgery Patients. Cohn Lh., ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill: 465-486.
- [42] Heinrich Kasper: *Ernährungsmedizin und Diätetik*. 10. Auflage. Urban & Fischer
- [43] Andreas Hirner, Kuno Weise (2004): *Chirurgie: Schnitt für Schnitt*. Georg Thieme Verlag, ISBN 3131308419, 9783131308412 954 Seiten
- [44] Heyland DK., Cook DJ., Griffith L., Keenan SP., Brun-Buisson C., for the Candian Critical Trials Group (1999): The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*; 159: 1249-1256
- [45] Digiovine B., Chenoweth C., Watts C., Higgins M. (1999): The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*; 160: 976-981
- [46] Fagon JY., Novara A., Stephan F., Girou E., Safar M. (1994): Morality attributable to nosocomial infections in the ICU. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 15: 428-434
- [47] Dempsey DT., Mullen JL., Buzby GP. (1988): The link between nutrition status and clinical outcome: can nutritional intervention modify it? *Am J Clin Nutr*; 47 (suppl 2): 352-356
- [48] Paul E. Marik, Gary P. Zaloga (2008): Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Medicine*
- [49] Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, Samson L, Dorais J, Champoux J, D'Elia M, Bernier J (2003): Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 31:2444–2449
- [50] Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, Wang XR, Ma EL, Wilmore D (2003): The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *JPEN* 27:241–245
- [51] Deitch EA (1990): Bacterial translocation of the gut flora. *J Trauma* 30:S184–S189

- [52] Deitch EA (1990) Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. *Surgery* 107:411–416
- [53] Ziegler TR, Smith RJ, O'Dwyer ST, Demling RH, Wilmore DW, Ziegler TR, Smith RJ, O'Dwyer ST, Demling RH, Wilmore DW (1988): Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Arch Surg* 123:1313–1319
- [54] Mainous MR, Tso P, Berg RD, Deitch EA (1991): Studies of the route, magnitude, and time course of bacterial translocation in a model of systemic inflammation. *Arch Surg* 126:33–37
- [55] Deitch EA (1990): The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 125:403–404
- [56] O'Dwyer ST, Smith RJ, Hwang TL, Wilmore DW (1989): Maintenance of small bowel mucosa with glutamine-enriched parenteral nutrition. *JPEN* 13:579–585
- [57] Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, Wolfson R, Riehm J, Gottlieb L, Kahana M (2001): Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med* 29:2075–2080
- [58] Gianotti L, Alexander JW, Gennari R, Pyles T, Babcock GF (1995): Oral glutamine decreases bacterial translocation and improves survival in experimental gut-origin sepsis. *JPEN* 19:69–74
- [59] Ameho CK, Adjei AA, Harrison EK, Takeshita K, Morioka T, Arakaki Y, Ito E, Suzuki I, Kulkarni AD, Kawajiri A, Yamamoto S (1997): Prophylactic effect of dietary glutamine supplementation on interleukin 8 and tumour necrosis factor alpha production in trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis. *Gut* 41:487–493
- [60] Houdijk AP, van Leeuwen PA, Boermeester MA, Van Lambalgen T, Teerlink T, Flinkerbusch EL, Sauerwein HP, Wesdorp RI (1994) Glutamine-enriched enteral diet increases splanchnic blood flow in the rat. *Am J Physiol* 267:G1035–G1040
- [61] Melis GC, Ter WN, Boelens PG, van Leeuwen PA (2004): Glutamine: recent developments in research on the clinical significance of glutamine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7:59–70
- [62] Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, Luo M, Fernandez-Estivariz C, Griffith DP, Galloway JR, Wischmeyer PE (2005): Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med* 31:1079–1086

- [63] Siddiqui RA, Shaikh SR, Sech LA, Yount HR, Stillwell W, Zaloga GP (2004): Omega 3-fatty acids: health benefits and cellular mechanisms of action. *Mini Rev Med Chem* 4:859–871
- [64] Mayer K, Seeger W (2008): Fish oil in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11:121–127
- [65] Mancuso P, Whelan J, DeMichele SJ, Snider CC, Guscza JA, Claycombe KJ, Smith GT, Gregory TJ, Karlstad MD (1997): Effects of eicosapentaenoic and gamma-linolenic acid on lung permeability and alveolar macrophage eicosanoid synthesis in endotoxic rats. *Crit Care Med* 25:523–532
- [66] Wilmore D. W., Shabert J. K. (1998): The role of glutamine in immunologic responses. *Nutrition* 14: 618-626.
- [67] Hall J. L., Hell K., McCauley R. (1996): Glutamine. *Br J Surg* 83: 305-312
- [68] Alexander J. W. (1998): Immunonutrition: the role of omega-3-fatty acids. *Nutrition* 14: 627-633
- [69] Wu D., Meydani S. N. (1998): n-3 polyunsaturated fatty acids and immune function. *Proc Nutr Soc* 57: 503-509
- [70] Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U (2001) Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 286:944–953
- [71] Calder P. C. (2007): Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *British Journal of Nutrition* 98: 133-139
- [72] Durante W., Sen A. K., Sunahwa F. A. (1988): Impairment of endothelial-dependent relaxation in aortae from spontaneously diabetic rats. *Br J Pharmacol* 94: 463-468
- [73] Lockette W., Otsuka Y., Carretero O. (1986): The loss of endothelium-dependent vascular relaxation in hypertension. *Hypertension* 8: II61-II66
- [74] Houdijk, AP, Rijnsburger, ER, Jansen, J, Wesdorp, RI, Weiss, JK, McCamish, MA, Teerlink, T, Meuwissen, SG, Haarman, HJ, Thijs, LG & van Leeuwen, PA (1998): Randomised trial of glutamine-enriched parenteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 352: 772–776.
- [75] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. (1993): High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*; 341(8844):515-518

- [76] Gressner AM, Thomas L, Greiling H, Gressner AM (1989): (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Proteinstoffwechsel. Schattauer, Stuttgart New York ed.
- [77] Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M et al. (1992): Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 24(9):439-443
- [78] Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al. (1994): Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79(6):1605-1608
- [79] Meisner M, Tschaikowsky K, Beier W, Schuttler J. (1996): Procalcitonin (PCT) - ein neuer Parameter zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von bakteriellen Entzündungen und Sepsis. *Anaesthesiologie und Intensivmedizin* 10 (37): 529-539
- [80] Pahlke M, Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Reinhart K. (1997): Procalcitonin - Eigenschaften eines neuen Parameters bei schweren bakteriellen Infektionen und Sepsis. *Intensivmed* 34: 381-387
- [81] Reith HB, Lehmkuhl P, Beier W, Högy B. (1995): Procalcitonin - ein prognostischer Infektionsparameter bei Peritonitis. *Chir Gastroenterol* 11(suppl 2): 47-50
- [82] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference(1992): Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20: 864-874
- [83] Al Nawas B, Krammer I, Shah PM (1996): Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1: 331-333
- [84] Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. (1998): Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 24(8): 888-889
- [85] Kormos RL, Murali S, Dew MA, Armitage JM, Hardesty RL, Borovetz HS et al. (1994): Chronic mechanical circulatory support: rehabilitation, low morbidity, and superior survival. *Ann Thorac Surg* 57(1): 51-57
- [86] Meisner M. (1999): Erfahrungen mit einer neuen Meßgröße für bakterielle Infektionen und systemische Inflammation. *J Lab Med* 23 (5): 263-272
- [87] Macrina F, Tritapepe L, Pompei F, Sciangula A, Evangelista E, Toscano F, Criniti A, Brancaccio G, Puddu PE. (2005): Procalcitonin is useful whereas C-reactive protein is not, to predict complications following coronary artery bypass surgery. *Perfusion*. 20(3): 169-75
- [88] Sacks, Gordon S. PharmD, BCNSP*; Genton, Laurence MD†; Kudsk, Kenneth A. MD, FACS† (2003): Controversy of immunonutrition for surgical critical-illness patients. *Lippincott Williams & Wilkins Volume* 9(4): 300-305

- [89] Braga M, Gianotti L, Vignali A, et al. (2002): Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 132:805–814
- [90] Tepaske R, te Velthuis H, Oudemans-van Straaten HM, et al. (2001): Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled. *Lancet* 358: 696–701
- [91] Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al. (2002): Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30: 2122–2029
- [92] Calder, PC (2004): N-3 fatty acids, inflammation and immunity – relevance to postsurgical and critically ill patients. *Lipids* 39: 1147–1161
- [93] Calder, PC (2006): Use of fish oil in parenteral nutrition: Rationale and reality. *Proc Nutr Soc* 65: 264–277
- [94] Tsekos, E, Reuter, C, Stehle, P & Boeden, G (2004): Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin Nutr* 23: 325–330
- [95] Koch, T & Heller, AR (2005): Auswirkungen einer parenteralen ernahrung mit n-3-fettsauren auf das therapieergebnis – eine multizentrische analyse bei 661 patienten. *Akt Ernahrungs* 30: 15–22
- [96] Mayer, K, Fegbeutel, C, Hattar, K, Sibelius, U, Kramer, HJ, Heuer, KU, Temmesfeld-Wollbruck, B, Gokorsch, S, Grimminger, F & Seeger, W (2003): ω -3 vs. ω -6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med* 29: 1472–1481
- [97] Mayer, K, Gokorsch, S, Fegbeutel, C, Hattar, K, Rosseau, S, Walmrath, D, Seeger, W & Grimminger, F (2003): Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Resp Crit Care Med* 167: 1321–1328
- [98] Singer, P, Theilla, M, Fisher, H, Gibstein, L, Grozovski, E & Cohen, J (2006): Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 34: 1033–1038
- [99] Pontes-Arruda, A, Aragão, AM & Albuquerque, JD (2006): Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 34: 2325–2333.
- [100] Berger, MM, Spertini, F, Shenkin, A, Wardle, C, Wiesner, L, Schindler, C & Chioloro, RL (1998): Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 68: 365–371

- [101] Porter, JM, Ivatury, RR, Azimuddin, K & Swami, R (1999): Antioxidant therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: early results of a prospective randomized study. *Am Surg* 65: 478–483
- [102] Tanaka, H, Matsuda, T, Miyagantani, Y, Yukioka, T, Matsuda, H & Shimazaki, S (2000): Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Arch Surg* 135: 326–331
- [103] Heyland, DK, Dhaliwal, R, Suchner, U & Berger, MM (2005): Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 31: 327–337
- [104] von Schacky C. (2008): Omega-3 fatty acids: antiarrhythmic, proarrhythmic or both? *Lippincott Williams & Wilkins* 11(2): 94–99

7 Anhang

7.1 Abstract

Fragestellung: Im Rahmen einer Kohortenstudie wurde der postoperative Verlauf von Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass (ACVB)-Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) unterziehen mussten und denen eine perioperative Nutrition, bestehend aus oralen Antioxidantien und Omega-3-Fettsäuren angeboten wurde, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne antioxidative Nutrition, analysiert. Ausgewertet wurde der postoperative klinische Verlauf (ICU-Aufenthalt, Antibiotika-Therapie) sowie der Verlauf infektiologischer Laborparameter.

Material, Methoden: Die Untersuchung erfolgte mit Information der Ethikkommission. Beginnend mit der stationären Aufnahme wurden 137 Patienten die Nahrungsergänzungsmittel Glutamine Plus (2x/die) und Supportan® Drink (1x/die) bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus angeboten. 40 Patienten erhielten die nutritive Intervention; 97 Patienten dienten als Kontrollgruppe. Die Laborparameter wurden den klinischen Routine-Blutentnahmen entsprechend zu den Zeitpunkten präoperativ, 6 Stunden nach Ende der Operation, 2 Tage postoperativ und vor der Entlassung entnommen. Folgende Indikatoren für das Vorliegen einer Infektion wurden ausgewertet: Leukozytenzahl, CRP und PCT sowie die Notwendigkeit einer antimikrobiellen Therapie. Ferner wurde das Auftreten einer Tachyarrhythmia absoluta, die Notwendigkeit einer Re-Thorakothomie, neurologische Komplikationen, Kreislaufinstabilitäten und der Vasopressorbedarf erfasst. Als ökonomische Outcome-Kriterien wurden die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Dauer der Behandlung auf der Intensivstation sowie die Beatmungsdauer erfasst. Die Daten wurden graphisch-deskriptiv sowie nach Testung auf Normalverteilung mittels t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test und Fishers exaktem Test analysiert.

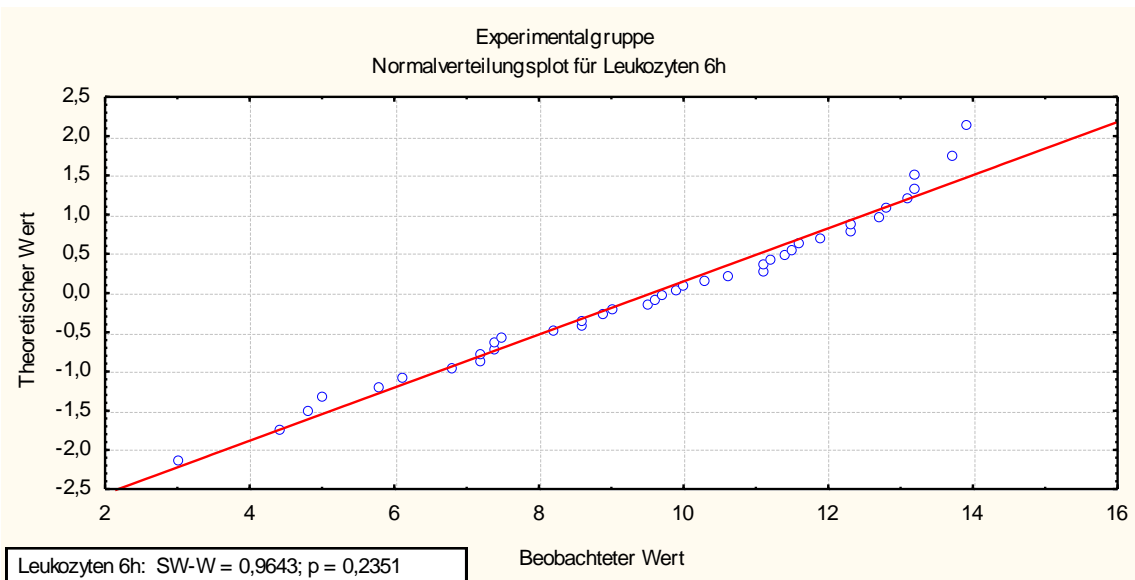
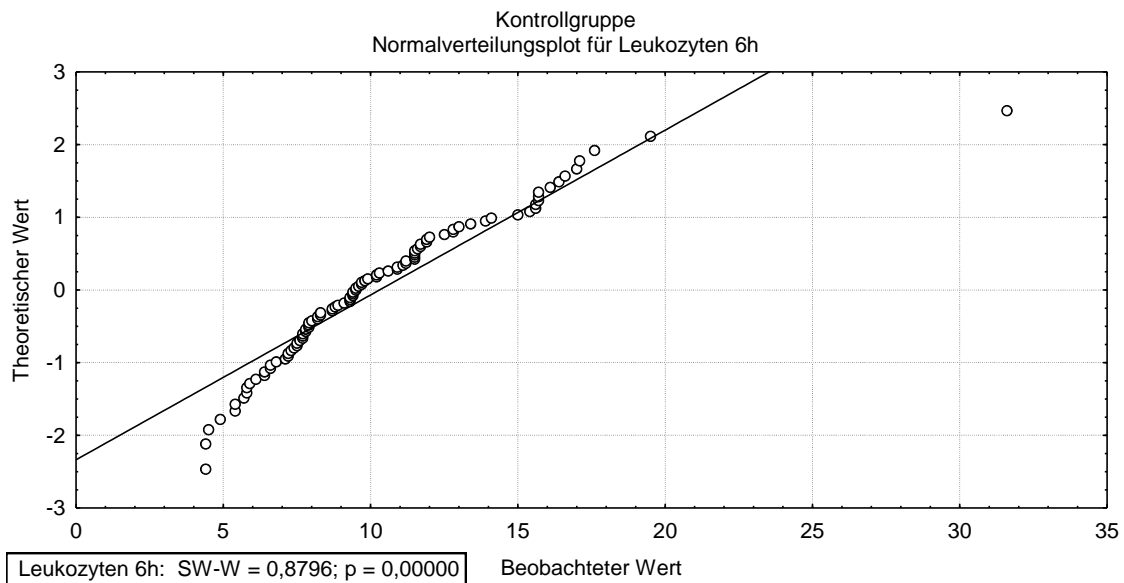
Ergebnisse: Ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen der Kontrollgruppe und der Experimentalgruppe fand sich lediglich im PCT-Wert nach 6 Stunden und 2 Tagen postoperativ.

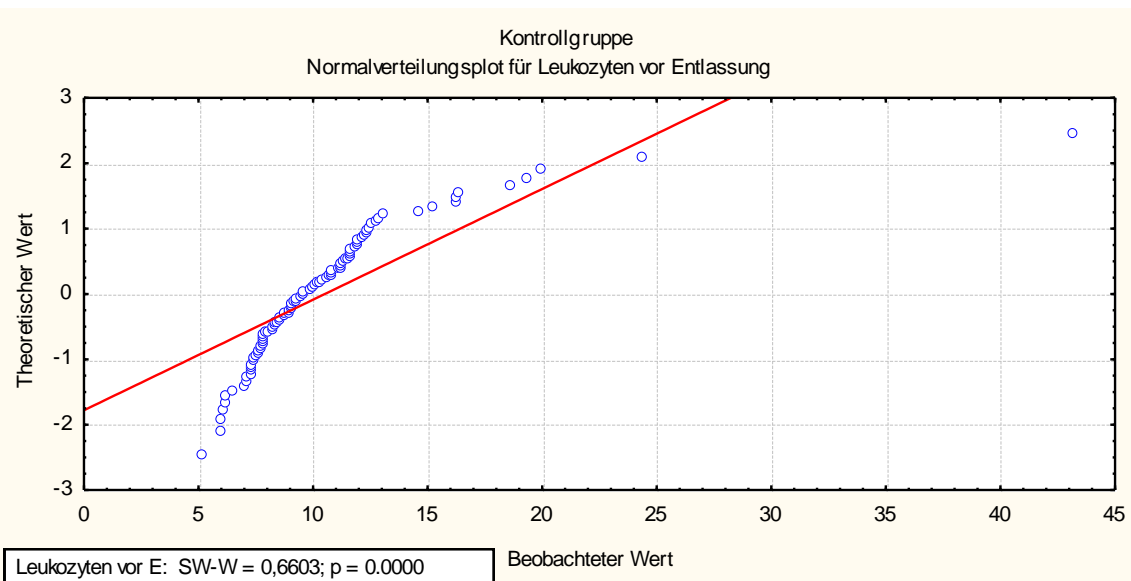
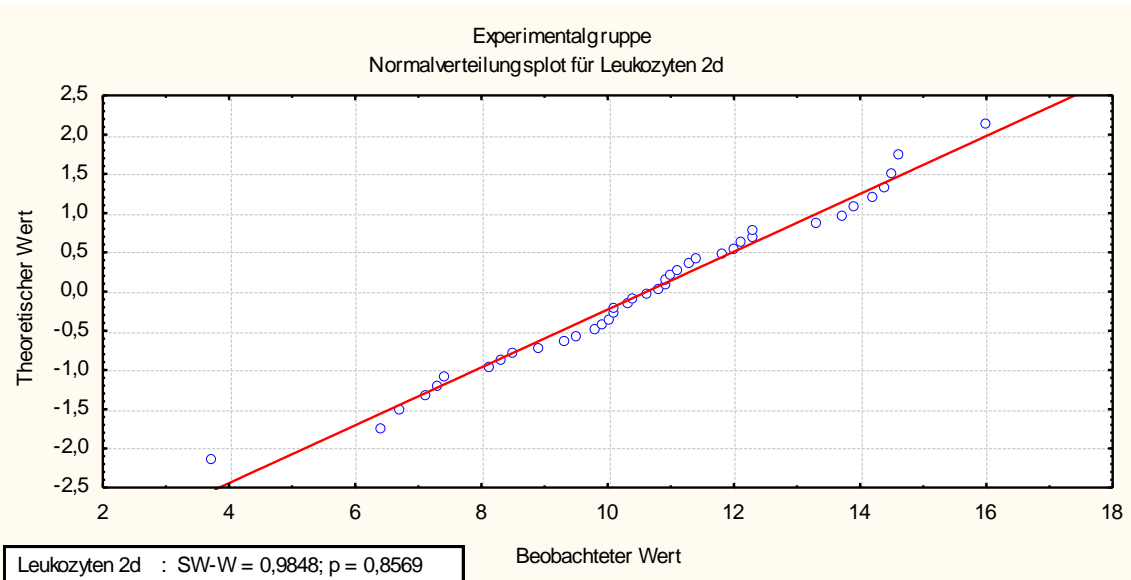
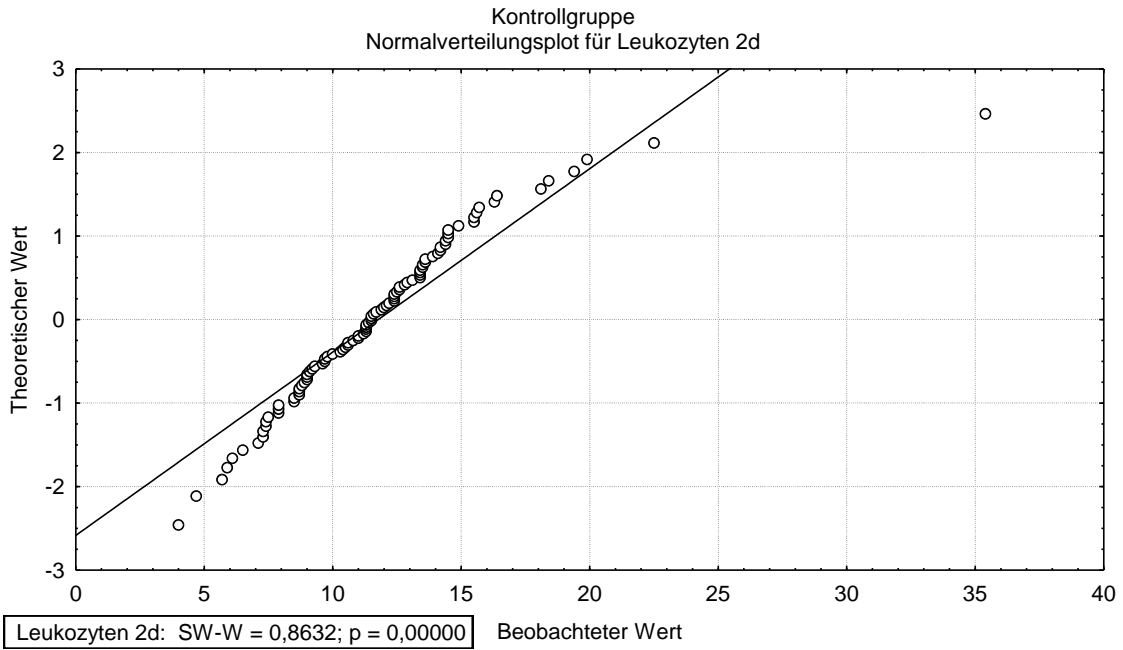
Schlussfolgerungen: Der Einsatz von Glutamin in Kombination mit Omega-3-Fettsäuren und antioxidativen Vitaminen könnte im Rahmen von ACVB-Operationen das Auftreten postoperativer Infektionen verringern. Diese Annahme wird gestützt durch die signifikante PCT-Erhöhung in der Kontrollgruppe postoperativ. Gleichwohl waren statistisch signifikante Unterschiede nur bei Surrogatparametern zu erheben. Vor dem Hintergrund einer fehlenden

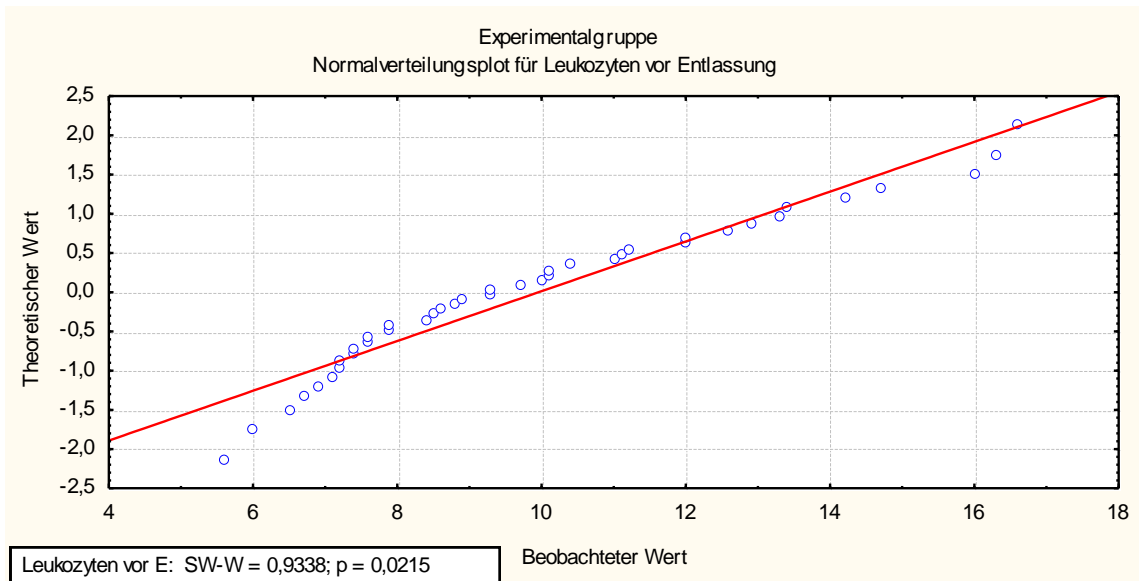
Randomisierung sind die Ergebnisse dieser Kohortenstudie jedoch eher hypothesengenerierend zu werten, und eine randomisierte, klinische Studie erscheint erforderlich, um die beobachteten Effekte zu bestätigen und zu quantifizieren.

7.2 Testung auf Normalverteilung: Darstellung der nicht normalverteilten Daten mittels Normalverteilungsplots

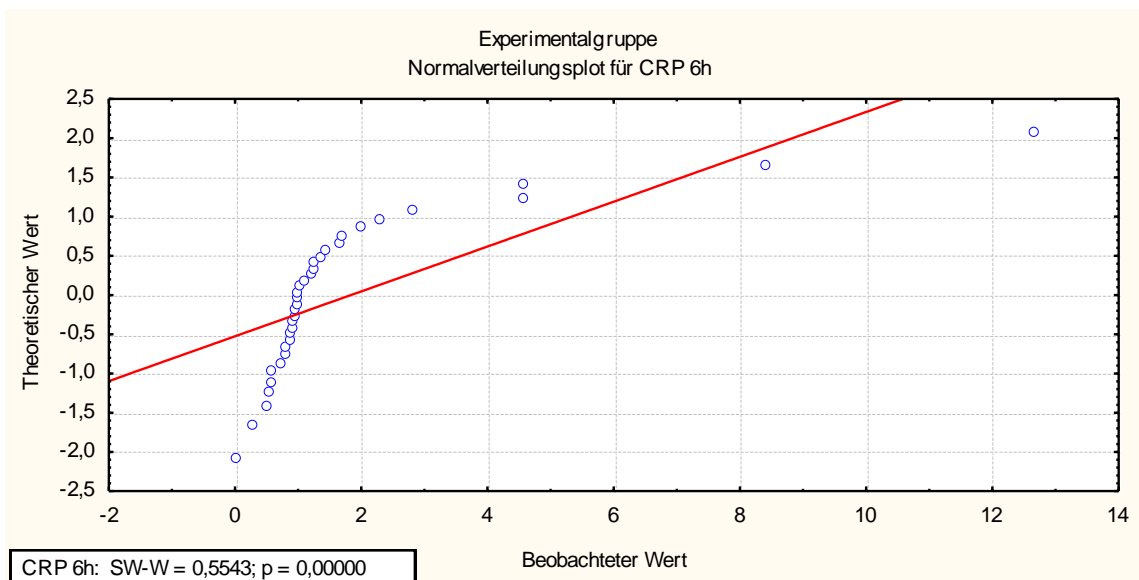
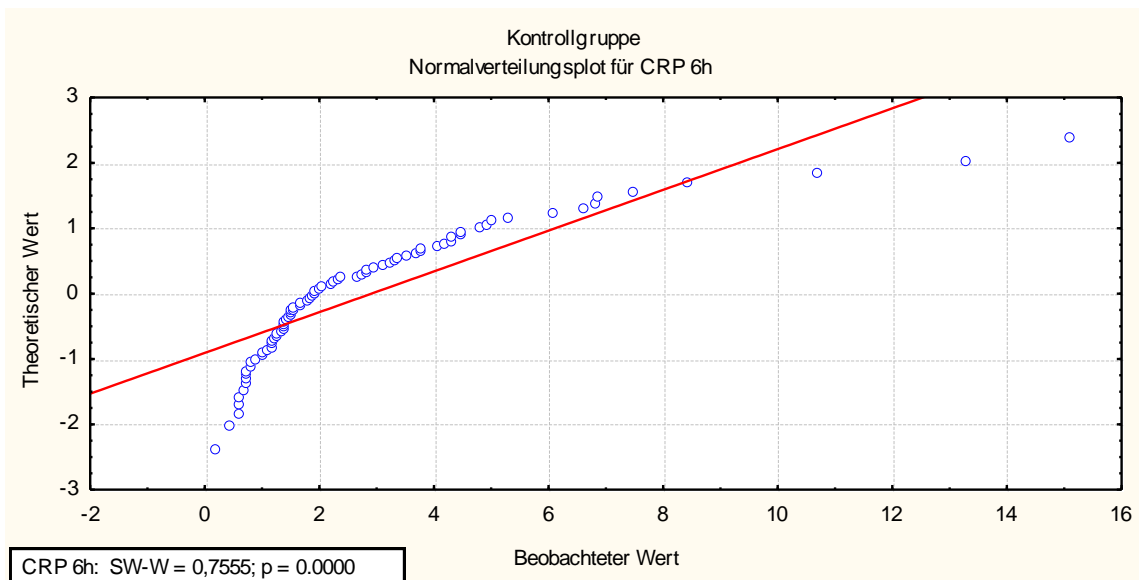
7.2.1 Leukozyten



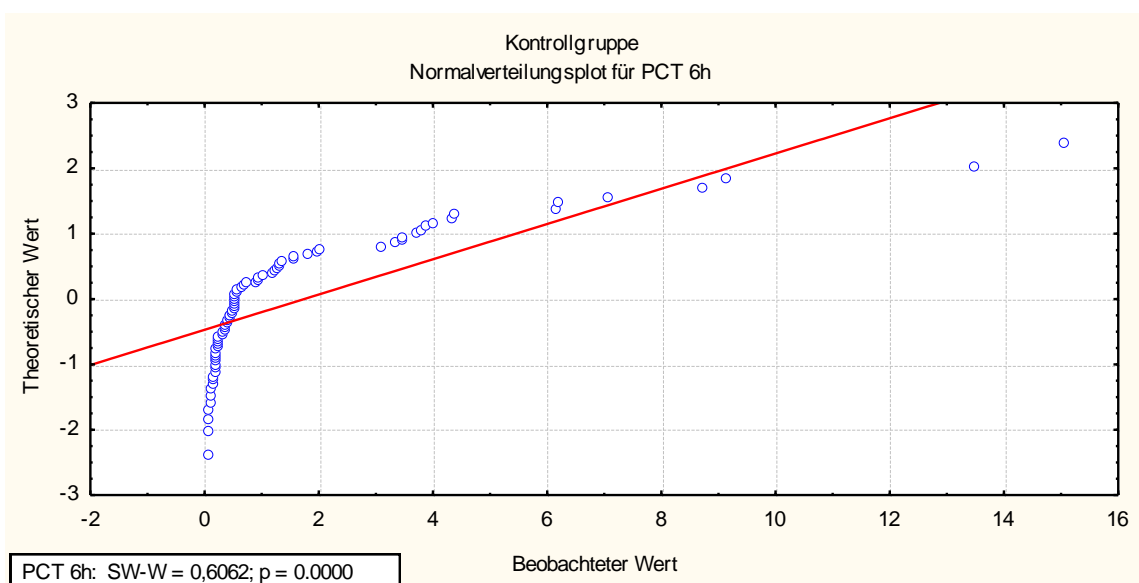
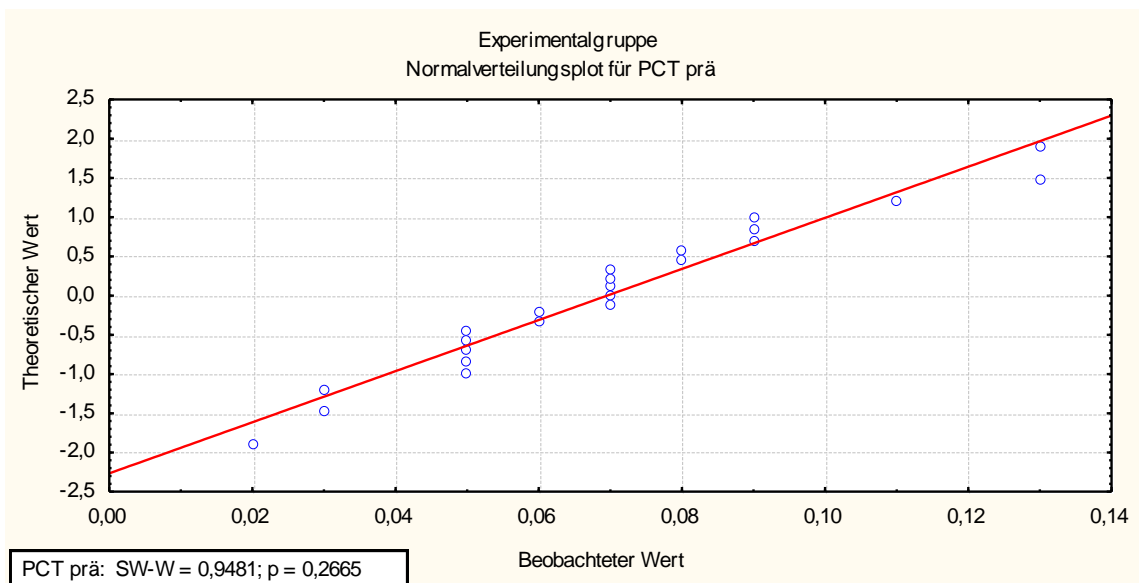
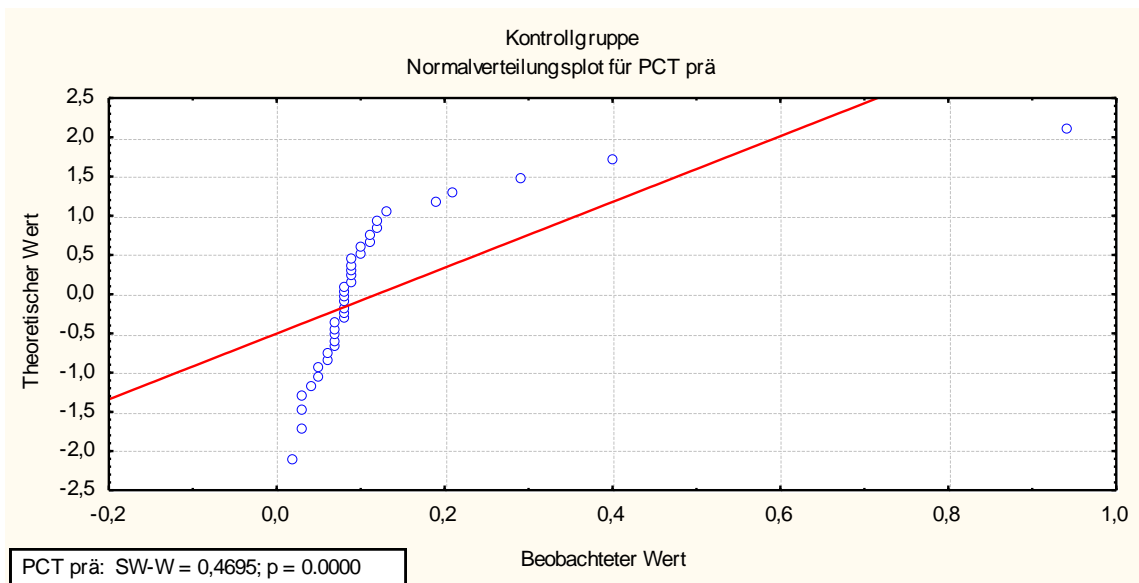


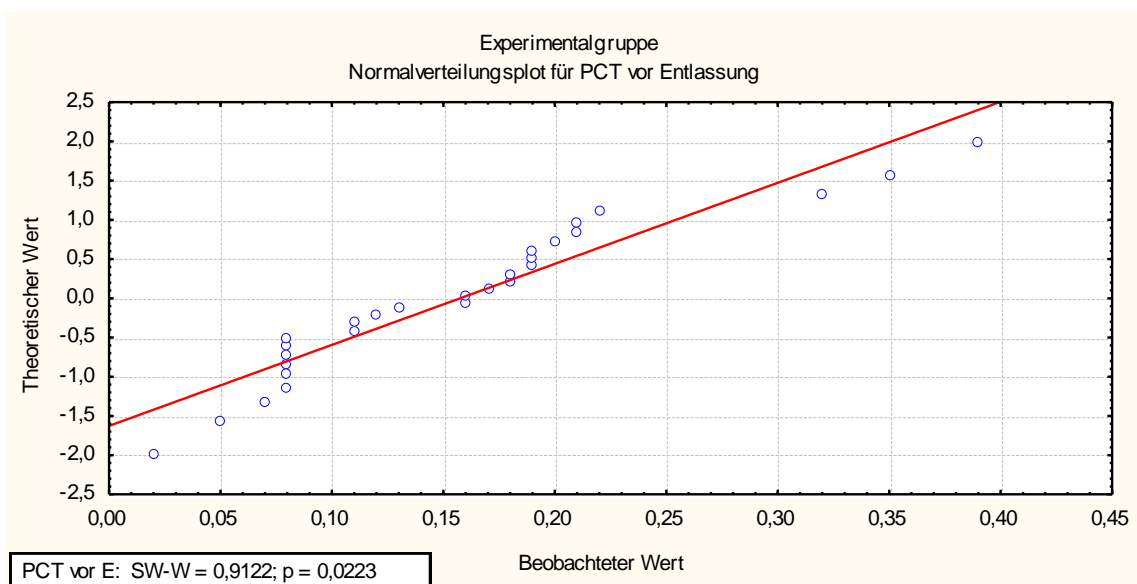
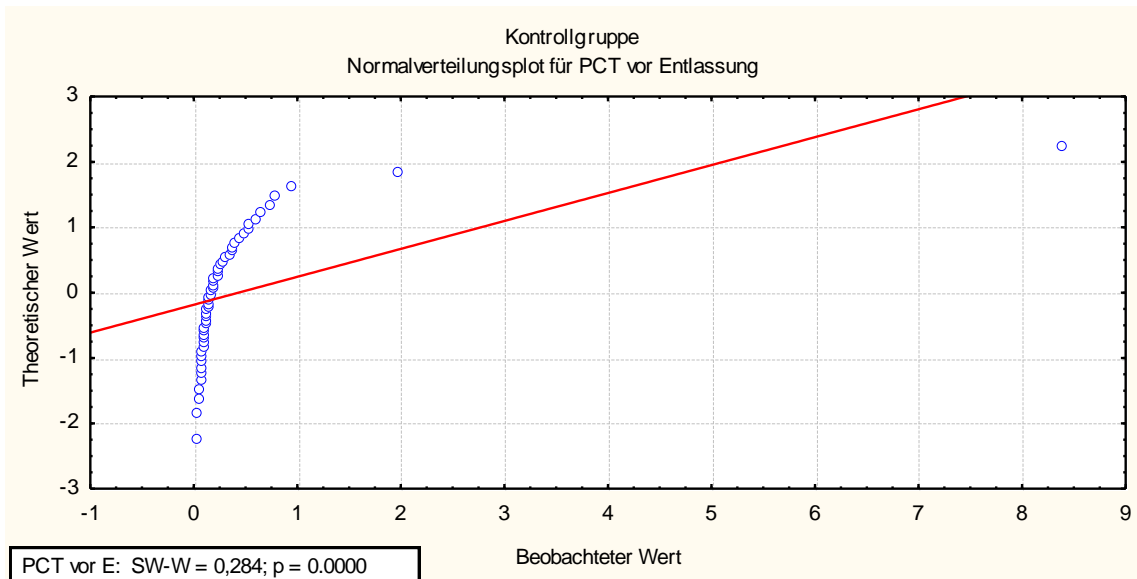
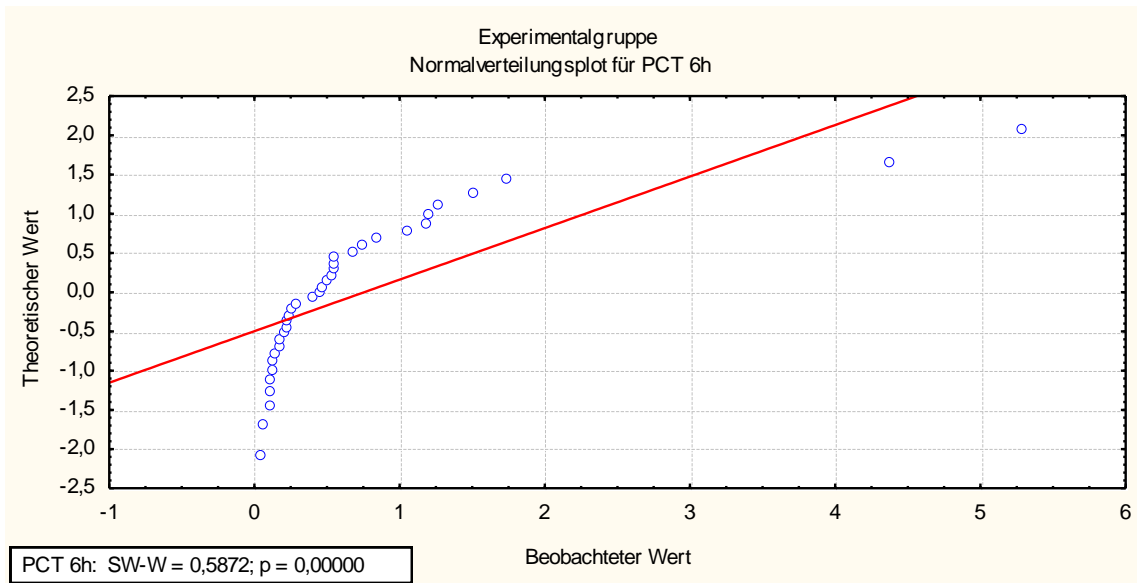


7.2.2 C-reaktives Protein

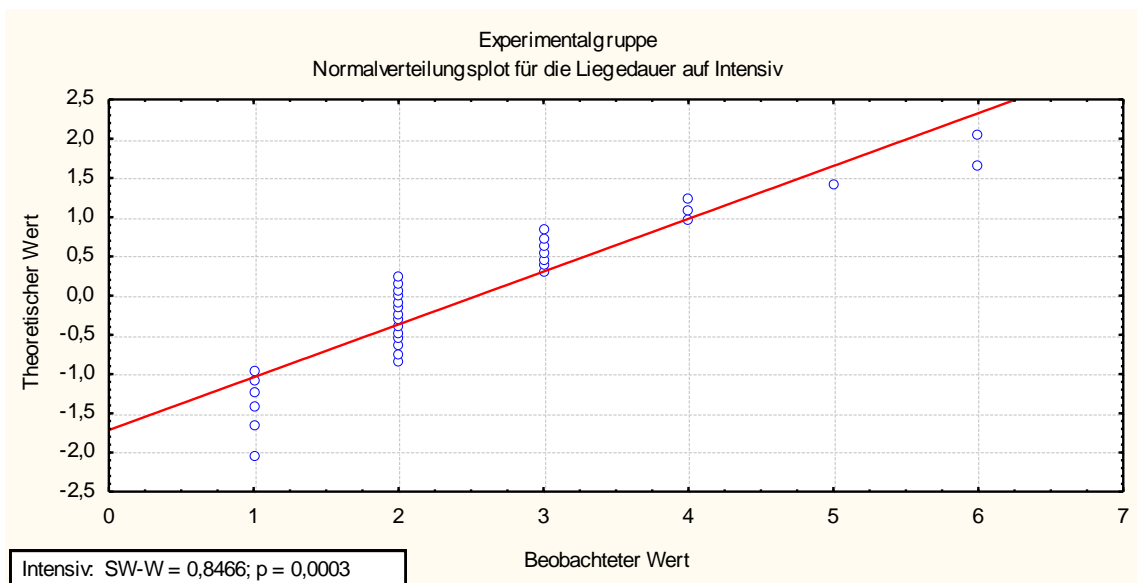
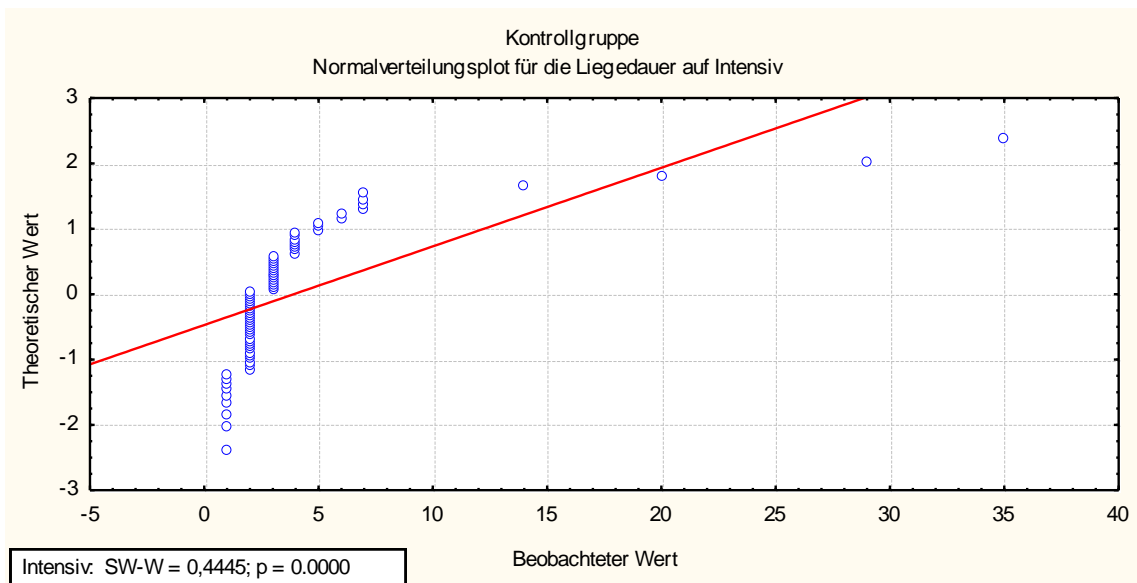


7.2.3 Procalcitonin

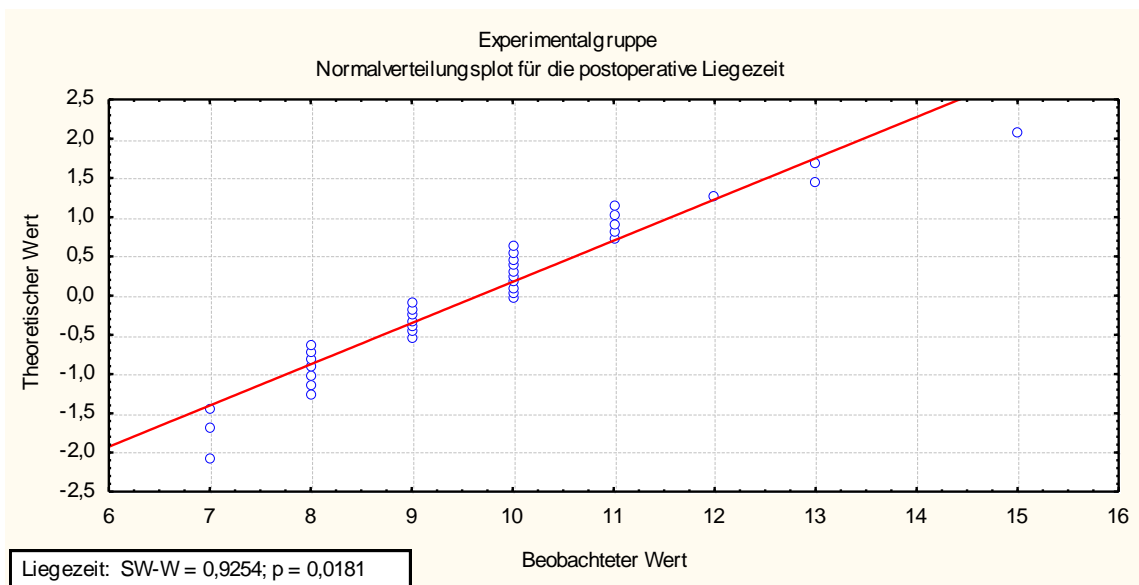
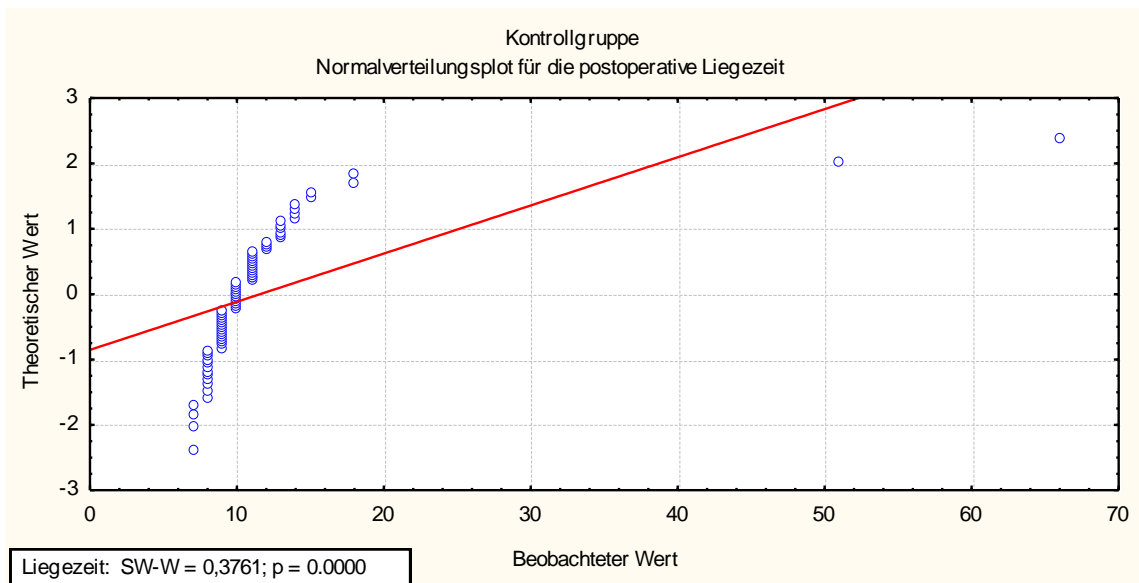




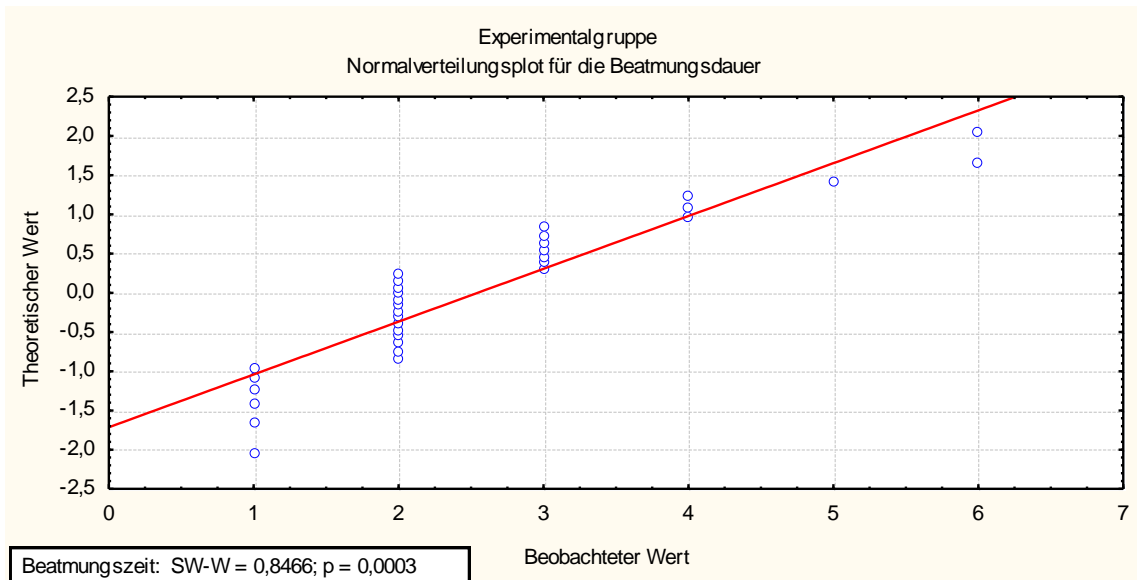
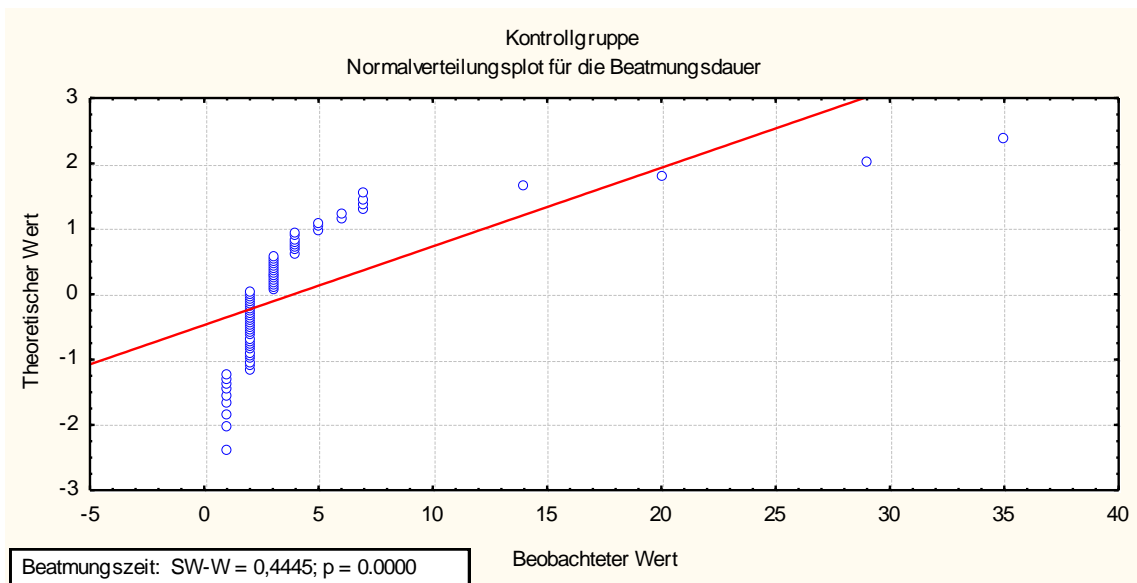
7.2.4 Liegezeiten auf Intensivstation



7.2.5 Liegedauer insgesamt postoperativ



7.2.6 Beatmungsdauer



Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand während sowie nach Abschluss meines Studiums an der medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians Universität Würzburg.

Herr Professor Dr. med. N. Roewer ermöglichte es mir, als Leiter der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, diese Arbeit in seiner Abteilung durchzuführen. Dafür bedanke ich mich recht herzlich bei ihm. Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. J. Broscheit, Oberarzt in der Abteilung und Betreuer dieser Arbeit, für die gute Zusammenarbeit und das nette Arbeitsklima über den gesamten Zeitraum hinweg.

Herrn PD Dr. med. M. Gasser, Oberarzt der Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Universitätsklinik Würzburg, danke ich für die Übernahme des zweiten Referats.

Mein Dank gilt auch all den Mitarbeitern der Universitätsklinik, die mich bei der Durchführung der Studie unterstützt haben, wobei ich ganz besonders das Pflegepersonal der peripheren kardiochirurgischen Station, sowie der Intensivstation der Universitätsklinik Würzburg erwähnen möchte.

Nicht zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern, die mir mein Medizinstudium ermöglicht haben.

Hamburg, 2011

Inga von der Heide

Lebenslauf

Name: *Inga von der Heide*

Geburtsdatum: *01.11.1983*

Geburtsort: *Hannover*

Eltern: *Werner Nehl-von der Heide*
Marianne von der Heide

Geschwister: *Nadine von der Heide*

Schulausbildung: *Grundschule Rodenberg, Gymnasium Bad Nenndorf*

Studium: *Studienbeginn: Sommersemester 2004*

Physikum: *Frühjahr 2006*

Auslandsaufenthalte: *Februar 2009 – Januar 2010 Malaysia*

Staatsexamen: *Juni 2010*

Arbeitsbeginn: *September 2011 als Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin in der Asklepiosklinik Altona in Hamburg*