

**Aus der Abteilung Anaesthesiologie  
(Prof. Dr. med. M. Quintel)  
im Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

---

**Einfluss perioperativer Statintherapie auf die postoperative Hämodynamik nach  
herzchirurgischen Operationen  
mit Herz-Lungenmaschine**

**INAUGURAL – DISSERTATION**

**zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen**

**vorgelegt von  
Philipp Gehoff  
aus Hildesheim  
Göttingen 2010**

**Dekan** : **Prof. Dr. med. C. Frömmel**

**I. Berichterstatter/in** : **Priv.-Doz. Dr. med. J. Hinz**

**II. Berichterstatter/in** : **Priv.-Doz. Dr. med. C. Dellas**

**III. Berichterstatter/in** : **Prof. Dr. med. M. Oppermann**

**Tag der mündlichen Prüfung** : **05.07.2011**

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1.    Geschichte der Statine	1
1.2.    Pharmakologie	2
1.2.1.    Wirkmechanismus	2
1.2.2.    Pharmakokinetik	3
1.2.3.    Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelinteraktionen	4
1.3.    Anwendungsgebiete	5
1.3.1.    Systemische Inflammation	7
1.3.2.    Systemische Inflammation bei Herz-Lungenmaschinen-Patienten	8
1.3.3.    Postoperatives Vorhofflimmern	9
1.3.4.    Postoperative Morbidität und Mortalität	11
1.4.    Auswirkung von systemischer Inflammation auf das Herz-Kreislauf-System	14
<b>2. Zielsetzung</b> .....	<b>18</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>19</b>
3.1.    Studiendesign und Patientenauswahl	19
3.2.    Datensammlung	19
3.2.1.    Klinische und demographische Daten	20
3.2.2.    Perioperative Daten	23
3.2.3.    Postoperative Daten	28
3.3.    Statistische Analyse	29
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
4.1.    Klinische und demographische Daten	30
4.2.    Statinpräparate und Dosierungen	32
4.3.    Perioperative Daten	33
4.4.    Postoperative Daten	36
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>37</b>
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>48</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>50</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>60</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aortokoronarer-Venenbypass
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
CI	Cardiac Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom P450
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HDL	High-Density-Lipoprotein
HLM	Herz-Lungenmaschine
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IL	Interleukin
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low-Density-Lipoprotein
MAP	Mittlerer Arterieller Druck
PAP	Pulmonalarterieller Druck
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCWP	Pulmonalarterienverschlussdruck
PPSB	Prothrombinkonzentrat

PRIND	Prolongierte reversible Ischämie mit neurologischem Defizit
PVR / PVRI	Pulmonaler Gefäßwiderstand
RIFLE-Score	Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney Score
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SVR / SVRI	Systemischer Gefäßwiderstand
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
T <sub>H</sub>	T-Helferzelle
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-Alpha
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
ZVD	Zentraler Venendruck

### 1. Einleitung

#### 1.1. Geschichte der Statine

Der japanische Biochemiker Akira Endo stellte in den 1970er Jahren die Hypothese auf, dass Pilze durch Produktion eines chemischen Stoffes die Cholesterolsynthese von Parasiten blockieren können, um sich so vor ihnen zu schützen. Die parasitären Organismen benötigen Cholesterin zur Produktion von Ergosterol, ein überlebenswichtiger Zellwandbestandteil. 1973 gelang Endo die Isolation des Antibiotikums Citrinin aus dem Schimmelpilz *Penicillium citrinum* (Endo und Kuroda 1976). Endo und Kuroda zeigten, dass Citrinin die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (kurz HMG-CoA-Reduktase), das Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese, irreversibel hemmt und damit eine Senkung des Cholesteringehaltes innerhalb der Zellen einhergeht. Nach entsprechender Aufbereitung dieses Stoffes entstand Mevastatin, das erste Statin. Im Jahr 1987 wurde Lovastatin, ein Derivat des Mevastatins, zur Behandlung von Hypercholesterinämien durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) zugelassen (Endo 1992).

In den darauffolgenden Jahren nahm der therapeutische Einsatz von Statinen deutlich zu. Laut Arzneiverordnungs-Report 2009 gehörten die Statine im Jahr 2008 in Deutschland mit 1237 Millionen verschriebenen definierten Tagesdosen zu den am häufigsten verordneten Medikamenten und erzielten einen Umsatz von 673,6 Millionen Euro (Schwabe und Paffrath 2009). Aus diesen Zahlen geht deutlich hervor, dass die Statintherapie einen großen wirtschaftlichen Stellenwert im Rahmen von politischen Diskussionen zur Kostenoptimierung im Gesundheitssystem einnimmt.

### 1.2. Pharmakologie

#### 1.2.1. Wirkungsmechanismus

Statine gehören der Substanzklasse der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase- (kurz HMG-CoA-Reduktase) Inhibitoren an. Ihre pharmakologische Wirkungsweise erreichen sie durch die kompetitive und reversible Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterinbiosynthese, der HMG-CoA-Reduktase auf der Stufe der Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonsäure. Auf diese Weise wird ein intrazellulärer Mangel an Cholesterin erzeugt, welcher mit einer erhöhten Expression und Funktion von LDL (Low Density Lipoprotein)-Rezeptoren auf der Zelloberfläche kompensiert wird. Folgen sind eine vermehrte Aufnahme von LDL-Partikeln aus dem Plasma und eine Senkung des Cholesterinspiegels (McKenney 2003). Die Plasmakonzentration und die intrazelluläre Synthese von LDL-Cholesterin, sowie des Gesamtcholesterins können somit abhängig von der Statindosis um bis zu 50%, der Plasmagehalt von Triglyceriden um bis 25% gesenkt werden (Third Report of the National Cholesterol Education Program 2002). Der lipidsenkende Effekt ist umso ausgeprägter, je höher der Ausgangswert des LDL-Cholesterins ist (Grundy et al. 2004).

### 1.2.2. Pharmakokinetik

Zu den in Deutschland durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) derzeit sechs zugelassenen Statinen gehören Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin. Lovastatin und Simvastatin sind Prodrugs und müssen, um ihre therapeutische Wirkung zu erzielen, zunächst in der Leber durch unspezifische Esterasen zur aktiven Säureform hydrolysiert werden. Die übrigen Statine liegen bereits in der aktiven Säureform vor. Intravenöse Statinpräparate sind aktuell noch nicht erhältlich, so dass die Gabe enteral erfolgen muss. Nach oraler Zufuhr erfolgt die zügige Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt mit anschließendem hohem hepatischem First-Pass-Effekt, wodurch die Wirkung der Statine vor allem auf die Leber beschränkt wird und so die Bioverfügbarkeit zwischen 5 und 30% liegt. Über organische Anionen transportierende Polypeptide erfolgt die Aufnahme der Statine aus dem Blut in die Leber, wo sie anschließend durch die Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems (CYP) metabolisiert werden. Der Abbau der Statine erfolgt hauptsächlich über CYP3A4, wohingegen Fluvastatin und Rosuvastatin größtenteils über CYP2C9 metabolisiert werden. Lovastatin und Simvastatin werden neben CYP3A4 zusätzlich über CYP2D6 abgebaut. Pravastatin wird unabhängig von den CYP-Enzymen metabolisiert. Die maximale Plasmakonzentration aller Statine wird nach zwei bis vier Stunden erreicht (Igel et al. 2002). Die Pharmakokinetik der Statine unterliegt starken interindividuellen Schwankungen, so dass die verabreichte Menge eines Statins bei verschiedenen Personen zu großen Differenzen im Verlauf der Plasmakonzentrationen führen kann. Dies liegt unter anderem an der variablen Expression der CYP-Enzyme in der menschlichen Population. Darüber hinaus empfiehlt es sich, Statine abends einzunehmen, da nachts die Steroidsynthese verstärkt abläuft und somit die lipidsenkende Wirkung



ausgeprägter ist. Mit einem maximalen Wirkeffekt der Statine ist vier bis sechs Wochen nach Therapiebeginn zu rechnen (Frishman und Horn 2008).

### **1.2.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelinteraktionen**

Statine zeichnen sich im Allgemeinen durch eine gute Verträglichkeit aus. Zu den beschriebenen möglichen Nebenwirkungen gehören Muskelschmerzen, gastrointestinale Beschwerden und ein Transaminasenanstieg. Von enormer Wichtigkeit sind die Interaktionen am CYP-System mit anderen Medikamenten, wodurch die Konzentration von Statinen im Plasma erhöht werden und zu schweren Wechselwirkungen führen kann. Zu den schwersten zählt die Rhabdomyolyse mit der Gefahr eines akuten Nierenversagens bei gleichzeitiger Einnahme von Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin und CYP3A4 Inhibitoren. Zu diesen Inhibitoren zählen Pharmaka wie Antibiotika vom Makrolid-Typ, Antimykotika vom Azoltyp, HIV-Protease-Inhibitoren oder der Calcineurin-Inhibitor Cyclosporin A (Paoletti et al. 2002; Frishman und Horn 2008). Eine weitere Arzneimittelinteraktion wurde bei einem gemeinsamen therapeutischen Einsatz von Fibraten, ebenfalls Lipidsenker, und Statinen beobachtet. Fenofibrat ist ein Inhibitor von CYP2C9 und sollte aus diesem Grund nicht in Kombination mit Fluvastatin, welches über CYP2C9 verstoffwechselt wird, eingenommen werden (Frishman und Horn 2008). Kontraindiziert sind Statine dementsprechend bei Leber- und Muskelerkrankungen, sowie grundsätzlich in der Schwangerschaft und Stillzeit. Bei Kindern sollte die Therapie mit Statinen nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen (Igel et al. 2002; Paoletti et al. 2002).

### 1.3. Anwendungsgebiete

Seit mehr als zwanzig Jahren haben sich die Statine in der klinischen Anwendung zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bewährt (Collins et al. 2003; Grundy et al. 2004). Das Cholesterin im Plasma wird zusammen mit bestimmten Proteinen, den Lipoproteinen, als sogenannte Partikel transportiert. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cholesterin, vor allem LDL-Cholesterin, aber auch die cholesterinreichen VLDL (Very Low Density Lipoproteins)-Partikel, spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose. Sie bedingen die Entstehung fibröser Plaques im Gefäßsystem. Das HDL (High Density Lipoproteins)-Cholesterin hat dagegen bei erhöhten Plasmaspiegeln eine protektive Wirkung bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen (Levine et al. 1995; Third Report of the National Cholesterol Education Program 2002). Ursachen, die zu hohen LDL- und VLDL-Cholesterinwerten und/oder niedrigen HDL-Cholesterinspiegeln führen können und somit zur Entstehung von Atherosklerose beitragen, sind zum einen genetische Prädispositionen, zum anderen bestimmte Risikofaktoren. Zu den genetischen Prädispositionen zählen unter anderem die verschiedenen familiären Hypercholesterinämien und der Diabetes mellitus. Fettreiche Ernährung und Rauchen sind dagegen einige der beschriebenen Risikofaktoren (Lusis 2000). In jüngster Vergangenheit hat sich auf Grund der Wichtigkeit einer genauen Regulation des Cholesterinstoffwechsels eine Vielzahl von Studien mit Auswirkungen der Statintherapie auf die Koronare Herzkrankheit (KHK) und das Langzeitüberleben beschäftigt. Im Rahmen der Primärprävention, damit sind Maßnahmen gemeint, die bereits den Beginn einer Erkrankung verhindern, konnte den Statinen ein signifikanter Effekt zur Vermeidung der Entstehung einer Koronaren Herzkrankheit zugeschrieben werden (Downs et al. 1998). Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass Statine als Sekundärprävention (damit sind

Früherkennung und Maßnahmen gemeint, die einer rechtzeitigen Behandlung der Erkrankung dienen) die Progression der Atherosklerose in den Koronargefäßen aufhalten und sogar zur Regression dieser führen können. Damit einhergehend kann auch das Auftreten kardiovaskulärer Folgeereignisse, wie der Myokardinfarkt, verringert und das Langzeitüberleben gesteigert werden (Sacks et al. 1996; LIPID Study Group 1998; Liao 2005).

Neuesten Studien zufolge besitzen Statine neben den beschriebenen Cholesterin senkenden Eigenschaften, auch von der Cholesterinsenkung unabhängige, sogenannte pleiotrope (vielseitig wirkende) Eigenschaften (Halcox und Deanfield 2004; Ito et al. 2006). Im Tiermodell konnten Youssef et al. bereits zeigen, dass die Immunantwort im Rahmen bestimmter entzündlicher Erkrankungen durch eine gleichzeitige Statintherapie beeinflusst wird. So fanden sie heraus, dass durch eine Gabe von Atorvastatin bei der autoimmunen Enzephalomyelitis die Sekretion von Interleukinen und weiteren Zytokinen, den Botenstoffen des Immunsystems, reguliert wurde. Es fand eine verminderte Sekretion von Interleukinen mit pro-inflammatorischer Wirkung der  $T_H1$ -Zellen statt, im Gegensatz dazu wurde die Sekretion anti-inflammatorischer Interleukine der  $T_H2$ -Zellen hochreguliert. Im Endeffekt konnte so bei den untersuchten Tiermodellen eine verminderte Entzündungsreaktion beobachtet werden (Youssef et al. 2002). Es stellt sich nun die Frage, inwieweit diese tierexperimentellen Ergebnisse auf eine systemische Entzündungsreaktion im menschlichen Organismus Anwendung finden können.

### 1.3.1. Systemische Inflammation

Die systemisch-inflammatorische Reaktion, hervorgerufen durch eine infektiöse oder nichtinfektiöse Ursache, wird unter dem Begriff Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) zusammengefasst und kann unbehandelt im Multiorganversagen enden (Bone et al. 1992). Als wichtigste Mediatoren des SIRS gelten die Zytokine Interleukin-6 (IL-6) und der Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- $\alpha$ ). IL-6 induziert die Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen und verstärkt die Immunantwort. TNF- $\alpha$  verursacht Veränderungen im Gefäßsystem und ist an der Auslösung von Fieber beteiligt (Nathan 2002). Mehrere Studien haben bei Patienten mit Hypercholesterinämien und Statinbehandlung eine signifikante Verringerung von TNF- $\alpha$  und IL-6 im Sinne einer anti-entzündlichen Wirkung gezeigt (Jialal et al. 2001; Musial et al. 2001). Ebenso wurde der Einfluss von Statinen auf das C-reaktive Protein (CRP), ein Akute-Phase-Protein, untersucht und eine Verminderung dieses Entzündungsmarkers beschrieben (Jialal et al. 2001). Auch Patienten ohne erhöhte Cholesterinwerte profitieren von der beschriebenen anti-inflammatorischen Statinwirkung. Ridker et al. zeigten in ihrer Studie mit 17.802 Patienten, die einen LDL-Cholesterinwert  $<130$  mg/dl und einen erhöhten CRP-Spiegel aufwiesen, dass der CRP-Wert als Zeichen für eine Inflammation unter einer Statintherapie nach 12 Monaten um 37% ( $p < 0,001$ ) abgefallen ist (Ridker et al. 2008). Weitere in der aktuellen Literatur erwähnte potente Mechanismen der Statine, die mit ihrem anti-inflammatorischen Effekt im Zusammenhang stehen, sind die anti-oxidative Wirkung und die Stabilisierung atherosklerotischer Plaques (Steinberg und Lewis 1997; Girona et al. 1999).

### 1.3.2. Systemische Inflammation bei Herz-Lungen-Maschinen-Patienten

Die beschriebene anti-inflammatorische Wirkung der Statine kann im Rahmen kardiochirurgischer Operationen von großem Nutzen sein, da 2 bis 10% der Patienten, die intraoperativ durch eine Herz-Lungenmaschine (HLM) versorgt wurden, postoperativ ein SIRS zeigen (Casey 1993; Frering et al. 1994). Ursächlich für das postoperativ auftretende SIRS ist zum einen der Kontakt des Blutes mit nicht physiologischen Oberflächen der HLM, wodurch es zur Aktivierung des Komplementsystems, des Gerinnungssystems und des fibrinolytischen Systems kommt. Dies wiederum führt zu einer Aktivierung des Immunsystems, insbesondere der Leukozyten. Zum anderen induziert auch das chirurgische Trauma postoperativ eine systemische Inflammation (Hess 2005). Durch Aktivierung des Immunsystems werden wiederum unter anderem pro-inflammatorische Zytokine, wie zum Beispiel TNF- $\alpha$  und IL-6 freigesetzt (Hill 1998). Folglich setzen sich viele Studien mit der Auswirkung einer präoperativen Statintherapie auf die systemische Inflammation nach kardiochirurgischen Eingriffen mit HLM auseinander. So konnte gezeigt werden, dass nach oben beschriebenem Eingriff eine erhöhte Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-8 beobachtet wurde (Boyle et al. 1997; Paparella et al. 2002). Zytokine verursachen eine verstärkte Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, welche durch Verschiebung von Koronar- und Pulmonalgefäßen und Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies und proteolytischen Enzymen einen Endothelschaden hervorrufen (Partrick et al. 1999). Chello et al. konnten in ihren zwei Studien postoperativ eine signifikante Verringerung von IL-6 und IL-8, sowie TNF- $\alpha$  zeigen (Chello et al. 2006, Chello et al. 2007). In der ersten Studie erhielt drei Wochen vor einem kardiochirurgischen Eingriff die eine Hälfte der 40 Patienten 20 mg/d Atorvastatin und die andere Hälfte ein Placebopräparat. Postoperativ zeigten sich

signifikante erniedrigte Plasmaspiegel von IL-6 ( $p=0,02$ ) und IL-8 ( $p=0,02$ ) (Chello et al. 2006). In ihrer zweiten Studie wurden jeweils drei Wochen präoperativ 15 Patienten mit 40 mg/d Simvastatin behandelt, 15 weitere Patienten erhielten ein Placebopräparat pro Tag. Postoperativ konnten eine signifikante Verringerung der pro-inflammatorischen Zytokine IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$  nachgewiesen werden. Zusätzlich konnten Chello et al. eine höhere Apoptoserate von neutrophilen Granulozyten unter Statintherapie ( $p<0,05$ ) aufzeigen, so dass diese keine verlängernde Wirkung auf die systemische Inflammation durch Freisetzung pro-inflammatorischer Enzyme wie z. B. Proteasen haben können (Chello et al. 2007). Zu vergleichbaren Ergebnissen bezüglich geringerer Freisetzung von IL-6 kamen auch Martínez-Comendador et al. (Martínez-Comendador et al. 2009). Diese Ergebnisse lassen die Annahme zu, dass die präoperative Statintherapie durch Verringerung der plasmatischen Zytokinspiegel einen supprimierenden Effekt auf das systemische inflammatorische Response-Syndrom haben kann.

### **1.3.3. Postoperatives Vorhofflimmern**

Ein weiterer pleiotroper Effekt, der unter einer perioperativen Statintherapie beschrieben wird, ist die Verminderung von postoperativem Vorhofflimmern nach herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungenmaschine. Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit vorübergehender oder dauerhafter unkoordinierter Vorhofaktivität und damit einhergehender Leistungsminderung der mechanischen Aktivität (Fuster et al. 2006). Im nicht-operativen Bereich wurde bereits das verringerte Auftreten von Vorhofflimmern unter Statintherapie nachgewiesen (Siu et al. 2003; Tveit et al. 2004).

Einen ebenfalls großen Stellenwert nimmt das postoperative Vorhofflimmern ein, denn nach kardiochirurgischen Operationen ist es eine bekannte und mit einer Inzidenz von 20 bis 40% häufige Komplikation (Mathew et al. 2004; Hogue et al. 2005). Es geht bei Patienten mit verlängerten Beatmungszeiten, einem erhöhten Katecholaminverbrauch, verlängerten Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Morbidität einher (Ommen et al. 1997; Mathew et al. 2004; Hogue et al. 2005). Es stehen mehrere Faktoren zur Diskussion, die als potentielle Gründe für ein postoperatives Vorhofflimmern angeführt werden können: Das operative Trauma, lokale Inflammation, temporäre Druckerhöhung in den Vorhöfen, Sympathikusaktivierung und eine Medikamenten-induzierte atriale Stimulation. Die rasche Temperaturänderung durch die kardioplegische Lösung im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen mit HLM wird ebenfalls als möglicher Auslöser für ein postoperatives Vorhofflimmern beschrieben (Hogue et al. 2005). Mit der ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery)-Studie untersuchten Patti et al. den Einfluss einer präoperativen Statintherapie auf postoperatives Vorhofflimmern. Bei dieser prospektiven Studie erhielten 101 Patienten 40 mg/d Atorvastatin und 99 Patienten ein Placebopräparat, jeweils sieben Tage lang vor dem kardiochirurgischen Eingriff, sowie postoperativ bis zur Krankenhausentlassung. Postoperativ zeigten die Patienten unter Statintherapie eine Risikoreduzierung von 61% ( $p=0,017$ ) für postoperatives Vorhofflimmern. Ebenso gaben Patti et al. an, dass Patienten mit Vorhofflimmern die höchsten postoperativen CRP-Spiegel aufwiesen, so dass hier als möglicher Grund für eine Reduktion von Vorhofflimmern die anti-inflammatorische Wirkung der Statine angeführt werden kann (Patti et al. 2006). Zumal ebenfalls histologische Untersuchungen von Myokardzellen aus dem Vorhof bei Patienten mit Vorhofflimmern entzündliche Veränderungen aufzeigten (Frustaci et al. 1997). Liakopoulos et al. wiesen ebenfalls anhand eines größeren Patientenkollektivs nach, dass

eine präoperative Statintherapie mit einer Reduktion von Vorhofflimmern nach kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert ist. Anhand ihrer Metaanalyse aus 13 Studien mit insgesamt 17.643 Patienten wiesen in der Patientengruppe mit präoperativer Statintherapie eine postoperative Risikoreduktion von Vorhofflimmern in Höhe von 5,5% ( $p < 0,0001$ ) nach, obwohl sie die Ergebnisse der ARMYDA-3 Studie, aufgrund des geringen Patientenkollektivs von nur 200 Personen, ein wenig relativieren (Liakopoulos et al. 2009).

### **1.3.4. Postoperative Morbidität und Mortalität**

Der pleiotrope Effekt der Statine in Bezug auf die Verringerung von Morbidität und Mortalität konnte bei nicht-kardiochirurgischen Patienten bereits belegt werden. So konnte eine signifikante Senkung von Myokardinfarkten und Re-Infarkten bei Patienten unter Statintherapie mit normalen Cholesterinwerten gezeigt werden (Sacks et al. 1996; Downs et al. 1998). Bezüglich der Mortalität konnte die LIPID Study Group in ihrer Studie mit 9014 Patienten eine deutliche Senkung der Mortalitätsraten aufzeigen. In den Patientengruppen ohne Statintherapie waren sowohl die Anzahl der Todesfälle als Folge einer koronaren Herzkrankheit (KHK) ( $p < 0,001$ ), als auch davon unabhängige, allgemeine Todesfälle erhöht ( $p < 0,001$ ) (LIPID Study Group 1998). Amarenco et al. belegten in einer großen randomisierten multizentrischen Studie zur Schlaganfallprävention mit über 4700 Patienten den positiven Effekt einer Statintherapie. Durch Atorvastatin konnte die Rate an Schlaganfällen signifikant gesenkt werden (265 vs. 311 Patienten,  $p = 0,03$ ) (Amarenco et al. 2006). Ein möglicher Grund für die Senkung von Schlaganfallraten, könnte der Einfluss der Statine auf die Hämostase sein. In der Literatur wird sowohl eine Thrombinhemmung, als auch eine Thrombozytenaggregationshemmung unter Statintherapie beschrieben



(Williams und Harken 2008). Der Einfluss der Statine nach kardiochirurgischen Eingriffen auf die postoperative Morbidität und Mortalität wird dagegen noch kontrovers diskutiert. Liakopoulos et al. befassten sich im Rahmen ihrer Metaanalyse, die insgesamt 30.000 Patienten einschließt, mit den postoperativen Folgen nach kardiochirurgischen Operationen. Bezüglich der Rate von Schlaganfällen zeigte die Patientengruppe unter perioperativer Statintherapie ein signifikant niedrigeres Auftreten (2,1 vs. 2,9%,  $p=0,001$ ) dieses Krankheitsbildes. Keinen positiven Effekt gab es bei Patienten mit Statinmedikation und dem Auftreten von postoperativen Myokardinfarkten (4,2 vs. 3,9%,  $p=0,373$ ) oder postoperativem akuten Nierenversagen (3,9 vs. 4,5%,  $p=0,275$ ) (Liakopoulos et al. 2008). Weitere Studien konnten jedoch bezüglich der postoperativen Morbidität keinen positiven Effekt einer perioperativen Statintherapie nachweisen. Pan et al. untersuchten ein Patientenkollektiv von 1663 kardiochirurgischen Patienten im Hinblick auf die postoperative Morbidität und Mortalität. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne Statintherapie bezüglich postoperativer Myokardinfarkte, Schlaganfälle oder akuten Nierenversagens (Pan et al. 2004).

Studien zur Auswirkung einer perioperativen Statintherapie auf die postoperative Mortalität zeigen dagegen deutlich homogenere Ergebnisse. Collard et al. gaben an, dass die perioperative Statintherapie die Sterblichkeit innerhalb der ersten drei postoperativen Tage bei ihrem Patientenkollektiv von 2666 Personen deutlich senkt (0,3 vs. 1,4%,  $p<0,03$ ), darüber hinaus zeigten sie, dass eine postoperative Beendigung der Statintherapie zu einer Erhöhung der Mortalität führen kann (2,64 vs. 0,60%,  $p<0,01$ ) (Collard et al. 2006). Die oben angeführte Arbeit von Pan et al. zeigt unter einer perioperativen Statintherapie eine deutliche Reduktion der postoperativen 30-Tages-Sterblichkeit (3,75 vs. 1,8%,  $p<0,05$ ) (Pan et al. 2004). Eine Verringerung der Ein-Jahres-Sterblichkeit bei

präoperativer Statintherapie konnten Dotani et al. bei 323 Patienten mit ihrer Studie nachweisen (0 vs. 8 Patienten,  $p=0,05$ ) (Dotani et al. 2000).

Es kann festgehalten werden, dass zum Einfluss der perioperativen Statintherapie auf die postoperative Morbidität verschiedene Meinungen in der aktuellen Literatur existieren, so dass die angeführten Ergebnisse als vorzeitig anzusehen sind und dieser Themenkomplex nach relevanten Langzeitstudien verlangt. Die Studienresultate hinsichtlich der Auswirkung der perioperativen Statintherapie auf die postoperative Mortalität erlauben dagegen jedoch, schon den Statinen einen positiven Effekt im Rahmen ihrer Pleiotropie zuzusprechen, obwohl sie nicht den genauen Grund für eine verringerte Mortalität aufzeigen. Somit bleibt bis zum jetzigen Zeitpunkt unverstanden, wie der Zusammenhang zwischen der Mortalitätsreduktion und perioperativer Statintherapie definiert ist.

### 1.4. Auswirkung von systemischer Inflammation auf das Herz-Kreislauf-System

Die Auswirkung auf eine systemische Inflammation ist ein zentraler Punkt in der Diskussion um die pleiotropen Effekte der Statintherapie. Im Folgenden wird auf die SIRS-bedingten Veränderungen hämodynamischer Parameter eingegangen. So soll im Rahmen dieser Dissertation der anti-inflammatorische Effekt der Statine an der Veränderung hämodynamischer Parameter gemessen werden. Wie weiter oben beschrieben werden im Rahmen einer systemischen Inflammation bestimmte Zytokine freigesetzt, wie TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-8, die durch ihre vasoaktive Wirkung in der Summe eine Vasodilatation mit Herabsetzung des peripheren Widerstandes hervorrufen. Gleichzeitig wird eine Zunahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens, als Zeichen eines Kompensationsmechanismus, beobachtet. Dieser Vorgang wird als hyperzirkulatorische Kreislaufumstellung beschrieben (Wilson und Thal 1965). Die Konsensuskonferenz von 1991 hat die Kriterien zur Diagnose von SIRS, welche heute nach wie vor Gültigkeit besitzen, konkret festgelegt (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference 1992; Reinhart et al. 2010). Demnach ist SIRS eine systemisch-entzündliche Reaktion auf verschiedene klinische Insulte, zum Beispiel nach Anschluss an eine Herz-Lungen-Maschine bei einer kardiochirurgischen Operation, charakterisiert durch zwei oder mehr der folgenden Symptome:

1. Körpertemperatur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  oder  $\leq 36^{\circ}\text{C}$
2. Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$
3. Atemfrequenz  $> 20/\text{min}$
4. Leukozyten  $> 12.000/\text{mm}^3$  oder  $< 4.000/\text{mm}^3$ , oder  $> 10\%$  unreife (stabförmige)

Formen

Von einer Sepsis wird dann gesprochen, wenn die systemisch-inflammatorische Reaktion durch eine gesicherte infektiöse Ursache, zum Beispiel der mikrobiologische Erregernachweis, verursacht wird. Die inflammationsinduzierte Hypotonie wird durch einen systolischen Blutdruck  $<90$  mmHg oder eine Reduktion um  $>40$  mmHg des Ausgangswertes, trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution (Pulmonalarterienverschlussdruck, PCWP  $> 15$ mmHg, zentral-venöser Druck, ZVD  $> 10$ mmHg), definiert (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference 1992).

Ein weiterer aussagekräftiger hämodynamischer Parameter ist der systemische Gefäßwiderstand (SVR / systemischer Gefäßwiderstandsindex, SVRI). Werte von  $500 - 200 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  (Referenzbereich SVR:  $800 - 1200 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) sind, aufgrund des Widerstandsverlustes infolge der Zytokin-induzierten Gefäßschädigung, hinweisend für eine systemische Inflammation (Pilz und Werdan 1990). Bereits 1965 beschrieben Wilson und Thal die Auswirkung einer systemischen Inflammation auf hämodynamische Parameter, indem sie eine Verringerung des systemischen Gefäßwiderstands zeigten (Wilson und Thal 1965). Als weiterer diagnostischer Parameter ist der Herzindex (CI) anzusehen. Er gibt das Herzminutenvolumen bezogen auf die Körperoberfläche an. Als Folge der beschriebenen Abnahme des SVRI zeigt der Herzindex bei einer systemischen Inflammation aufgrund der kompensatorischen Zunahme des Herzzeitvolumens erhöhte Werte (Kumar et al. 2001). Weitere Studien wie die von Cremer et al. bestätigen diese Erkenntnis. Die untersuchten Patienten zeigten nach kardiochirurgischen Eingriffen bei auftretendem SIRS einen erhöhten Herzindex und einen verringerten systemischen Gefäßwiderstand (Cremer et al. 1996). Die Bedeutung des pulmonalen Gefäßwiderstandes (pulmonaler Gefäßwiderstand, PVR / pulmonaler Gefäßwiderstandsindex, PVRI) im Rahmen systemischer Inflammation stellten Sibbald et al. mit ihrer Arbeit dar. Sie wiesen

eine Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes bei Patienten mit systemischer Inflammation nach (Sibbald et al. 1978).

Ebenfalls dem hämodynamischen Monitoring zugehörig ist der PCWP. Seine Messung gilt als bewährtes klinisches Verfahren zur Quantifizierung des linksventrikulären Füllungsdruckes (Calvin et al. 1981). Fang et al. konnten bei systemischer Inflammation eine Erhöhung des pulmonal-kapillären Verschlussdruckes gegenüber dem linksatrialen und dem linksventrikulären enddiastolischen Druckes nachweisen, so dass der PCWP als ein weiterer möglicher diagnostischer Parameter bei systemischer Inflammation zu sehen ist (Fang et al. 1996). Zusammenfassend kann eine systemische Inflammation anhand hämodynamischen Parameter im klinischen Alltag durch die Veränderung der folgenden Werte beschrieben werden: Die Erhöhung des PVRI, PCWP und des CI, sowie ein verringerter SVRI. Dementsprechend sollte auf diese Weise die anti-inflammatorische Wirkung der Statine aus dem hämodynamischen Monitoring interpretiert werden können.

Gemäß neueren Leitlinien besteht die Therapie des SIRS vordringlich aus der Behandlung der inflammatorisch bedingten Hypoperfusion, um eine ausreichende Gewebsoxygenierung zu gewährleisten. Folgende Werte wurden als Therapieziele formuliert:

- Zentraler Venendruck (ZVD) 8-12 mmHg
- Mittlerer arterieller Druck (MAP)  $\geq 65$  mmHg
- Urinausscheidung  $\geq 0,5$  ml/kg
- Zentralvenöse Sauerstoffsättigung  $\geq 70\%$

Durch eine Volumentherapie mit kolloidalen oder kristalloiden Infusionslösungen zur Steigerung des Herzzeitvolumens, Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einer Hämoglobinkonzentration  $< 7$  g/dl und der Gabe vasoaktiver Pharmaka sollen die oben beschriebenen Parameter eingehalten werden (Dellinger et al. 2004). Zu den vasoaktiven

Pharmaka werden die positiv inotropen Substanzen, wie die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dobutamin, aber auch Phosphodiesterasehemmer wie Enoximon, gezählt. Der Verbrauch von Blutprodukten und vasoaktiver Medikamente kann somit als weiterer Indikator für SIRS aufgefasst werden. In der speziellen Behandlung des SIRS nach kardiochirurgischen Eingriffen werden in vielen herzchirurgischen Zentren zusätzlich Kortikosteroide, sowie neuerdings Antikörper gegen Interleukine, Interleukin-Rezeptoren, TNF- $\alpha$  und Adhäsionsmoleküle eingesetzt (Lee et al. 1998; Rubens und Mesana 2004; Liu et al. 2007).

### **2. Zielsetzung**

Eine intensivierete präoperative Statintherapie bei herzchirurgischen Patienten wird in der Literatur kontrovers diskutiert, da diese einen Einfluss auf den postoperativen Verlauf zu haben scheint. Im Mittelpunkt dieser Dissertation steht die beobachtete systemische Inflammation nach herzchirurgischen Operationen mit Herz-Lungenmaschine. Im Tiermodell konnten bereits Youssef et al. eine Reduktion systemischer Inflammation anhand verminderter Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine, wie TNF- $\alpha$ , durch einen Statineinsatz zeigen. Auch erste klinische Studien konnten diesen Einfluss der Statine auf die Immunantwort belegen. Die systemische Inflammation lässt sich durch die Zytokin-induzierte Veränderung hämodynamischer Parameter nachweisen.

In dieser Arbeit soll der Einfluss einer perioperativen Statintherapie auf die postoperative systemische Inflammation und Hämodynamik untersucht werden. Bei Annahme einer anti-inflammatorischen Wirkung der Statine sollte dies bei Patienten mit SIRS nach herzchirurgischen Operationen mit Herz-Lungenmaschine anhand eines erweiterten hämodynamischen Monitoring aufzeigbar sein und somit ein Rückschluss auf die postoperative Auswirkung der perioperativen Statintherapie gezogen werden können.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studiendesign und Patientenauswahl**

Diese klinische Studie umfasst 478 kardiochirurgische Patienten (312 Männer und 166 Frauen) kaukasischer Herkunft. Die Aufnahme dieser Patienten erfolgte zu elektiven, sowie auch zu Notfalloperationen im Zeitraum von Dezember 2005 bis Ende 2006. Bei den durchgeführten Operationen handelte es sich um Bypass-, Klappenvitien- oder Kombinationseingriffe mit Herz-Lungenmaschine, die in der Klinik für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) (Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. F.A. Schöndube) durchgeführt wurden. Die postoperative Versorgung und Überwachung der Patienten erfolgte im Zentrum für Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin der UMG (Direktor: Prof. Dr. med. M. Quintel) auf den Intensivstationen 0117 und 0118. Eine Aufklärung der Patienten geschah präoperativ mündlich, sowie auch schriftlich. Die Überprüfung und Bestätigung dieser Studie mit der Antragsnummer 30/7/05 erfolgte im Voraus durch die hiesige Ethik-Kommission der Georg-August-Universität Göttingen im Jahr 2005, sowie dessen Änderung im Jahr 2007.

#### **3.2. Datensammlung**

Die prä- und postoperativ erhobenen Daten wurden in einer auf Microsoft® Access und der Programmiersprache Microsoft® Visual Basic (Microsoft® - Redmond, USA) basierenden Datenbank eingetragen.



Es erfolgten zur Qualitätssicherung der Daten stetige interne Kontrollen. Die erhobenen Daten wurden in die drei folgenden Gruppen eingeteilt:

1. Klinische und demographische Daten
2. Perioperative Daten
3. Postoperative Daten.

#### **3.2.1. Klinische und demographische Daten**

Diese Gruppe beinhaltet demographische und präoperative klinische Daten. Die Datenerhebung erfolgte anhand von in der UMG durchgeführten Untersuchungen, von Befunden der einweisenden Krankenhäuser und von fremd- und eigenanamnestischen Angaben. Von besonderer Bedeutung für diese Studie waren die kardiale Anamnese, als auch die persönlichen kardiovaskulären Risikofaktoren. Es wurden Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten aufgenommen. Innerhalb der Datenbank wurden das Aufnahmedatum und das Entlassungsdatum aus der UMG, sowie der Aufnahme- und der Entlassungszeitpunkt von der Intensivstation erfasst. Gegebenenfalls erfolgte die Dokumentation des Todeszeitpunktes. Die Anonymisierung der Daten wurde anhand einer studienspezifischen Patientennummer durchgeführt, die jedem Patienten zugeteilt wurde.

#### 1. Risikofaktoren

- Body Mass Index: Angabe in  $\text{kg}/\text{m}^2$
- Rauchen: Als Raucher galten Patienten, die über einen Zeitraum von sechs Monaten geraucht haben
- Arterielle Hypertonie: Systolische Blutdruckwerte von  $>140$  mmHg und/oder diastolische Blutdruckwerte von  $>90$  mmHg, bzw. die Einnahme von Antihypertensiva
- Hypercholesterinämie: Serumcholesterinkonzentration von  $>240$  mg/dl (nüchtern), bzw. die Einnahme von Statinen
- Diabetes mellitus: Blutzuckerwerte bei zwei Blutentnahmen  $>140$  mg/dl, bzw. Einnahme von oralen Antidiabetika oder Insulinpflichtigkeit
- Positive Familienanamnese: Stattgehabter Myokardinfarkt oder andere kardiologische Ereignisse eines Verwandten 1. Grades
- Ejektionsfraktion (EF): Maß für die Herzfunktion; Schlagvolumen im Verhältnis zum Enddiastolischen Volumen in %
- pAVK (periphere Arterielle Verschlusskrankheit): Anamnestische Diagnose
- Zerebrale Ereignisse: Stattgehabter Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke (TIA), prolongierte reversible Ischämie mit neurologischem Defizit (PRIND)
- Pulmonale Hypertonie: Bei einer Herzkatheteruntersuchung oder in der Herzechokardiographie diagnostizierte pulmonale Hypertonie (pulmonal-arterieller Mitteldruck  $>20$  mmHg in Ruhe oder  $>30$  mmHg unter Belastung)
- COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease ): Anamnestische Diagnose, bzw. Einnahme von Bronchodilatoren und/oder permanente  $\text{O}_2$ -Gabe
- Dialyse: Patienten, die eine extrakorporale Dialyse benötigen

- Niereninsuffizienz: Anamnestische Diagnose, bzw. durchgeführte Nierenersatzbehandlung (Serum-Kreatinin > 1,2 mg/dl)

#### 2. Nierenfunktionsparameter

- Serum-Kreatinin (mg/dl)
- Serum-Harnstoff (mg/dl)
- Abgeschätzte Glomeruläre Filtrationsrate „eGFR“ (ml/min)
- Hämatokrit (%)

#### 3. Vormedikation

- $\beta$ -Blocker
- ACE-Hemmer
- Orale Nitrate
- Antiarrhythmika
- Koronartherapeutika
- Diuretika
- Antidiabetika
- Weitere Antihypertensiva
- Bronchodilatoren
- Antikoagulanzen (innerhalb der letzten sechs Monate eingenommen)
- Lipidsenker (Präparat und Dosierung; mindestens zweimonatige präoperative Einnahme)

#### **4. Dringlichkeit der Operation**

- Notfall: Operationen, die sofort und außerhalb des regulären Operationsplans (zum Beispiel nachts) durchgeführt worden

#### **5. Angewandte Operationstechniken**

- Aortokoronare-Venenbypass (ACVB) Operation
- Herzklappen-Operation
- Kombinierte Eingriffe (ACVB + Herzklappe)
- Andere Eingriffe

#### **6. EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)**

Dieses Punktesystem ermöglicht anhand bestimmter patientenspezifischer Angaben, wie Alter und Geschlecht, sowie bestimmter kardiovaskulärer Risikofaktoren, die Risikoberechnung für die operative Mortalität während eines kardiochirurgischen Eingriffes (Roques et al. 1999).

#### **3.2.2. Perioperative Daten**

Der Erfassungszeitpunkt dieser Daten beginnt mit der HLM-Operation und endet nach den ersten 24 Stunden auf der Intensivstation. Die perioperativen Daten wurden sowohl anhand der Narkose- und Operationsprotokolle erstellt, als auch über die bettseitigen Monitoring-Systeme der Intensivstationen 0117/0118. Auf diese Weise konnten die Daten retrospektiv über 24 Stunden ausgewertet werden. Die kontinuierlichen

Messwerte, wie Herzfrequenz oder arterielle Blutdruckwerte wurden als täglicher Mittelwert erfasst.

#### 1. Laborparameter

- Serum-Kreatinin max. (mg/dl)
- Serum-Kreatinin Anstieg (%)
- Kreatinin-Clearance min. (ml/min)
- Kreatinin-Clearance Abnahme (%)
- Hämatokrit min. (%)
- Serum-Harnstoff max. (mg/dl)
- Furosemid Mittelwert (mg/d)
- S-CK (Serum-Kreatinkinase) (U/L)
- S-CK-MB (Serum-Kreatinkinase Myokardtyp) (U/L)
- Kalium (mmol/L)
- Lactat (mmol/L)
- Nierenersatztherapie während des Krankenhausaufenthaltes
- Leukozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ )

## 2. Risiko-Scores

- RIFLE Score (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney Score):

Die RIFLE-Klassifikation ermöglicht eine einheitliche Definition und Stadieneinteilung des akuten Nierenversagens anhand von Veränderungen des Serum-Kreatinins und der Urinausscheidung. Die Einteilung erfolgt in die drei Schweregrade Risiko, Schädigung und Versagen, sowie in die möglicherweise daraus resultierenden klinischen Erscheinungsbilder Nierenfunktionsverlust oder terminales Nierenversagen (Bellomo et al. 2004).

- APACHE II Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score):

Dieser Punktwert dient zur Ermittlung der Überlebenschance eines Patienten während seines Aufenthaltes auf der Intensivstation. Der APACHE II Score ergibt sich aus der Zusammensetzung dreier Datengruppen, deren Punktwerte addiert werden: APACHE-Score, Alterspunkte und chronische Erkrankungen. Es wurden die erforderlichen Daten der ersten 24 Stunden des intensivmedizinischen Aufenthaltes zusammengetragen, wobei der jeweils schlechteste gemessene Werte, gemeint ist der am meisten von der physiologischen Norm abweichende, verwendet wurde (Knaus et al. 1985).

- SAPS II Score (Simplified Acute Physiology Score):

Dieser Punktwert beschreibt den Zustand eines Patienten während der intensivmedizinischen Überwachung. Die benötigten Daten wurden innerhalb der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation gesammelt und addiert, wobei jeweils der schlechteste Wert verwendet wird (Le Gall et al. 1993).

#### 3. Messung der Hämodynamik

- Elektrokardiogramm (EKG):

Hieraus wurden die Herzfrequenz und der Herzrhythmus bestimmt.

- Arterielle Blutdruckmessung (invasiv und nicht-invasiv)

- Zentraler Venendruck in mmHg (ZVD):

Die Messung wurde über einen zentralen Venenkatheter oder einen Pulmonalkatheter innerhalb der Vena cava superior durchgeführt. Der ZVD dient als Maß für die rechtsventrikuläre Vorlast des Herzens. Normalwert: 2-8 mmHg.

- Pulmonalkatheter (Swan-Ganz-Katheter):

Die Erfassung der Messwerte erfolgt über die Thermodilutionsmethode. Nachdem der Thermistorkatheter perkutan über eine periphere Vene durch den rechten Vorhof und die rechte Herzkammer in den Stamm der Arteria pulmonalis vorgeschoben wurde, wird ein Bolus kalter Natriumchloridlösung in den rechten Vorhof injiziert. Die sich daraus ergebene Temperaturänderung wird über einen Thermistor gemessen.

Zu den auf diese Weise erfassten hämodynamischen Parametern gehörten:

- Pulmonalarterienverschlussdruck (PCWP = Wedge-Druck; mmHg; Normalwert: 6-15)
- Pulmonalarteriendruck (PAP; mmHg; Normalwert Mitteldruck: 9-16)
- Herzindex (HI, l/min/m<sup>2</sup>; Normalwert: 2,5-4)
- systemische Gefäßwiderstand (SVRI; dyn·s·m<sup>2</sup>·cm<sup>-5</sup>; Normalwert: 1400-2000)
- pulmonale Gefäßwiderstand (PVRI, dyn·s·m<sup>2</sup>·cm<sup>-5</sup>; Normalwert: 70-170).

- **Medikation:**

Es wurden alle hämodynamischen relevanten Medikamente und deren verabreichte Menge über 24 Stunden dokumentiert.

- |                                |                                   |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| - Adrenalin (z.B. Suprarenin®) | - Noradrenalin (z.B. Arterenol ®) |
| - Enoximon (z.B. Perfano ®)    | - Dobutamin                       |
| - Nitroglycerin                | - Amiodaron (z.B. Cordarex ®)     |
| - Kortison                     |                                   |

#### **4. Operative Zeitangaben**

- **Aortenklemmzeit (min):**

Dauer, die die Aorta intraoperativ abgeklemmt gewesen ist.

- **Herz-Lungenmaschinen-Dauer (min):**

Zeitraum, in dem die Herz-Lungenmaschine, als apparativer extrakorporaler Kreislauf, vorübergehend die Herz- und Lungenfunktion übernommen hat.



#### **3.2.3. Postoperative Daten**

Zur Beurteilung des postoperativen Zustandes der Patienten auf der Intensivstation wurden die folgenden Daten herangezogen:

##### **1. Substitution von Blutbestandteilen**

Es wurden alle Gaben innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ dokumentiert.

- Erythrozytenkonzentrat (ml/d)
- Frischplasma (ml/d)
- PPSB (Prothrombinkonzentrat; iU/d)

##### **2. Interventionelle Therapien**

Es wurde zum einen die Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) erfasst, zum anderen die Verwendung einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO).

##### **3. Verweildauer**

Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und die gesamte Krankenhausliegezeit wurden in Tagen erfasst.

##### **4. Mortalität**

Die Mortalität wurde als innerhalb des Krankenhauses festgestellter Tod, unabhängig der Ursache, definiert.

### 3.3. Statistische Analyse

Die Statistik wurde mit einer kommerziellen Software (Statistica 9.0, StatSoft, Hamburg) berechnet. Für alle Tests wurde ein p-Wert von  $<0,05$  als signifikant angenommen. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Ordinalskalierte Daten wurden als Mittelwert $\pm$  Standardabweichung und kategoriale Daten als Anzahl und prozentualer Anteil angegeben. Die Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erfolgte für kategoriale Daten mit dem Fisher's-Exact-Test und für ordinalskalierte Daten mit dem unverbundenen Student's-T-Test.

### 4. Ergebnisse

#### 4.1. Klinische und demographische Daten

Sowohl in der Statin- und als auch in der Nicht-Statingruppe gab es keinen Unterschied bezüglich des Altersdurchschnittes der untersuchten Patienten. Die Geschlechtsverteilung unterschied sich dahingehend, dass in den beiden Gruppen jeweils mehr Männer als Frauen eingeschlossen waren ( $p=0,03$ ). Die Patienten der Statingruppe zeigten erhöhte Verteilungen bezüglich der Risikofaktoren. Sie hatten einen höheren Body Mass Index ( $p=0,03$ ), waren vermehrt Raucher ( $p=0,006$ ), litten häufiger an arterieller Hypertonie ( $p=0,03$ ) und Diabetes mellitus ( $p=0,001$ ). Patienten ohne Statintherapie hatten dagegen signifikant häufiger eine pulmonale Hypertonie ( $p=0,02$ ). Alle anderen Risikofaktoren zeigten keine spezifischen Verteilungen innerhalb der beiden Gruppen. Ebenso unterschieden sich die gemessenen Nierenfunktionsparameter hinsichtlich ihrer Verteilung in den beiden Gruppen nicht. Patienten der Statingruppe wiesen bezüglich ihrer Vormedikation eine erhöhte Verteilung der Einnahme von ACE-Hemmern ( $p=0,0008$ ), oralen Nitraten ( $p=0,02$ ) und Antikoagulanzen ( $p=0,0001$ ) auf. Alle anderen Medikamente zeigten keine spezifische Verteilung innerhalb der beiden Gruppen. Die Operationsdringlichkeit zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Unterschiedliche Verteilungen gab es bei der Art der Eingriffe. Innerhalb der Statingruppe unterzogen sich die Patienten vermehrt einer Bypass-Operation ( $p<0,0001$ ), Patienten der Nicht-Statins-Gruppe erhielten dagegen häufiger eine Klappen-Operation ( $P<0,0001$ ), sowie andere Eingriffe ( $p<0,0001$ ). Der ermittelte Euroscore verwies auf kein erhöhtes Risikoprofil einer bestimmten Gruppe.

## 4. Ergebnisse

Variable	Statin (n=276)	Nicht-Statın (n=202)	p-Wert
<b>Alters- und Geschlechtsverteilung</b>			
Alter (Jahre)	68±8,9	68±10,9	0,94
Geschlecht (♂/♀) (%)	69,2/30,8	59,9/40,1	0,03
<b>Risikofaktoren</b>			
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	28±4,7	27.1±4,4	0,03
Rauchen (%)	39,9	27,7	0,006
Arterielle Hypertonie (%)	77,5	68,8	0,03
Diabetes mellitus (%)	37	23,3	0,001
Positive Familienanamnese (%)	13,4	4	0,11
Ejektionsfraktion (EF; %)	54±14	53±14	0,75
pAVK (%)	8,3	5	0,15
Zerebrale Ereignisse (%)	12,3	12,4	0,98
Pulmonale Hypertonie (%)	5,8	11,9	0,02
COPD (%)	9,1	6,4	0,30
Dialyse (%)	0,4	1	0,39
Niereninsuffizienz (%)	14,5	13,4	0,73
<b>Nierenfunktionsparameter</b>			
Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,17±0,75	1,18±0,74	0,82
Serum-Harnstoff (mg/dl)	22±13	22±13	0,54
eGFR (ml/min)	75±32	77±34	0,68
Hämatokrit (%)	40±6	39±6	0,31
<b>Vormedikation</b>			
β-Blocker (%)	67	61,4	0,20
ACE-Hemmer (%)	60,5	45	0,0008
Orale Nitrate (%)	22,5	13,9	0,02
Antiarrhythmika (%)	4	3,5	0,76
Diuretika (%)	40	43,1	0,48
Antidiabetika (%)	21,7	14,9	0,06
Weitere Antihypertensiva (%)	25,4	18,3	0,07
Bronchodilatoren (%)	3,3	3	0,86
Antikoagulanzen (%)	76,8	59,4	0,0001
<b>Operationszeitpunkt</b>			
Notfall (n=41, 8,6%) (%)	25	4	0,17
<b>Eingriffe</b>			
Bypass-OP (n=252 / 52,7%) (%)	68,1	31,7	<0,0001
Klappen-OP (n=107 / 22,4%) (%)	10,9	38,1	<0,0001
Kombinierter Eingriff (n=101 / 21,1%) (%)	20,3	22,3	0,65
Andere Eingriffe (n=18 / 3,8%) (%)	0,7	7,9	<0,0001
<b>EUROSCORE</b>	5±4	6±4	0,29

**Table 1:** Klinische und demographische Daten

## 4.2. Statinpräparate und Dosierungen

Es wurden die verwendeten Präparate und die jeweiligen Dosierungen der Statine, sowie die Anzahl der einzelnen Patienten erfasst.

<b>Präparat und Dosierung</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>%</b>
<b><i>Atorvastatin</i></b>		
10 mg	6	15
20 mg	23	59
40 mg	8	21
80 mg	2	5
<b><i>Fluvastatin</i></b>		
40 mg	7	32
80 mg	15	68
<b><i>Lovastatin</i></b>		
20 mg	1	50
80 mg	1	50
<b><i>Pravastatin</i></b>		
5 mg	2	4
10 mg	2	4
20 mg	15	30
40 mg	31	62
<b><i>Simvastatin</i></b>		
10 mg	18	11
15 mg	4	2
20 mg	64	39
25 mg	1	1
40 mg	76	47

**Tabelle 2:** Statinpräparate und Dosierungen

### 4.3. Perioperative Daten

Bei den perioperativ erhobenen Daten wies die Statingruppe erhöhte Leukozytenwerte ( $p=0,0001$ ) auf. Die ermittelten Risiko-Scores zeigten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen. Die perioperative Medikation und die Operationszeiten waren bei beiden Gruppen vergleichbar verteilt. Im Rahmen der gemessenen hämodynamischen Parameter wies der systemische Gefäßwiderstand in der Gruppe der Patienten mit Statintherapie signifikant geringere Werte ( $p=0,022$ ) auf.

## 4. Ergebnisse

Variable	Statin (n=276)	Nicht-Statin (n=202)	p-Wert
<b>Laborparameter</b>			
Serum-Kreatinin max.	1,9±1,25	2,0±3,8	0,58
Serum-Kreatinin Anstieg (%)	72±116	76±193	0,78
Kreatinin-Clearance min. (ml/min)	57±32	56±31	0,87
Kreatinin-Clearance Abnahme (ml/min)	18±34	20±42	0,72
Hämatokrit min. (%)	27±4	27±4	0,83
Serum-Harnstoff max. (ml/dl)	39±26	42±57	0,44
Furosemid Mittelwert (mg/d)	96±158	79±100	0,19
S-CPK (U/L)	973±990	1139±2559	0,37
S-CPK-MB (U/L)	45±45	50±77	0,42
Kalium (mmol/L)	4.5±0.5	4.5±0.5	0,48
Lactat (mmol/L)	1,6±1,4	1,6±1,9	0,64
Nierenersatztherapie (%)	9,1	8,9	0,95
Leukozyten (10 <sup>3</sup> /µl)	15±7	14±8	0,0001
<b>Risiko-Scores</b>			
Rifle Score (1 <sup>st</sup> POD) (n=285 / 59,6%)			
R (risk) n=60	32	28	
I (injury) n=65	39	26	0,72
F (failure) n=160	88	72	
APACHE II Score	15±6	15±7	0,66
SAPS II Score	25±7	25±8	0,61
<b>Inotropika</b>			
Adrenalin (mg/d)	9±123	2±8	0,40
Noradrenalin (mg/d)	2±16	1±6	0,24
Enoximon (mg/d)	20±114	22±195	0,88
Dobutamin (mg/d)	9±44	13±69	0,49
<b>Andere Medikamente</b>			
Nitroglycerin (mg/d)	12±32	9±21	0,40
Amiodaron (mg/d)	68±286	60±255	0,73
Kortison (mg/d)	21±119	66±449	0,11
<b>Operationszeiten</b>			
Aortenklemmzeit (min)	94±36	94±41	0,90
Herz-Lungenmaschinen-Dauer (min)	147±60	140±78	0,30

**Tabelle 3:** Allgemeine perioperative Daten

## 4. Ergebnisse

Variable	Statin (n=276)	Nicht-Statin (n=202)	p-Wert
<i>Hämodynamik</i>			
Herzfrequenz (1/min)	82±13	82±12	0,67
Arrhythmia absoluta	50±18	32±12	0,51
MAP (mmHg)	80±8	80±9	0,60
ZVD (mmHg)	11±3	11±3	0,205
PCWP (mmHg)	13±5	14±4	0,08
Mittlerer PAP (mmHg)	25±5	26±10	0,93
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2,7±0,5	3,2±3,4	0,30
SVRI (dyn·s <sup>-1</sup> ·m <sup>2</sup> ·cm <sup>-5</sup> )	882±206	1050±501	0,022
PVRI (dyn·s <sup>-1</sup> ·m <sup>2</sup> ·cm <sup>-5</sup> )	190±121	247±208	0,10

**Tabelle 4:** Hämodynamische Parameter



#### 4.4. Postoperative Daten

In der postoperativen Phase auf der Intensivstation ergaben sich bei der Substitution von Blutbestandteilen in beiden Gruppen keine Unterschiede. Bei interventionellen Therapien zeigten Patienten der Statingruppe vermehrt den Trend zur Implantation von intraaortalen Ballonpumpen gegenüber Patienten ohne perioperative Statintherapie. Bezüglich der Verweildauer beider Gruppen auf der Intensivstation, als auch der gesamten Krankenhausaufenthaltsdauer, konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Die Mortalität war in beiden Gruppen gleich.

Variable	Statin (n=276)	Nicht-Statin (n=202)	p-Wert
<i>Substitution von Blutbestandteilen</i>			
Erythrozytenkonzentrate (ml/d)	250±492	271±750	0,70
Frischplasma (ml/d)	53±317	113±750	0,23
PPSB (U/d)	3,6±60	19,8±204	0,21
<i>Interventionelle Therapien</i>			
IABP (%)	9,8	5	0,05
ECMO (%)	0,4	0	0,50
<i>Verweildauer</i>			
Intensivstation (d)	7±15	7±12	0,99
Krankenhaus (d)	25±20	24±21	0,71
<i>Mortalität</i>			
Insgesamt (n=38 / 7,9%) (%)	9,1	6,4	0,29

**Tabelle 5:** Postoperative Daten

### 5. Diskussion

Ziel dieser Dissertation ist es, den Einfluss einer perioperativen Statintherapie auf die postoperative Hämodynamik bei Patienten, die sich einer herzchirurgischen Operation mit Herz-Lungenmaschine unterzogen haben, zu untersuchen, vor dem Hintergrund, dass eine systemische Inflammation reduziert wird. Die von uns erhobenen hämodynamischen Parameter unter einer perioperativen Statintherapie zeigten im Vergleich mit der Patientengruppe ohne Statinmedikation keine klinisch relevanten Unterschiede. Somit ist mit unserem Studiendesign eine Statin induzierte anti-inflammatorische Wirkung anhand hämodynamischer gemessener Werte bei herzchirurgischen Patienten mit HLM nicht nachweisbar gewesen.

Die Statine besitzen als Cholesterinsenker nachweislich eine protektive Wirkung bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse, wie KHK, Myokardinfarkten und Schlaganfällen (Baigent et al. 2005). Neben ihrem lipidsenkenden Effekt, werden bei den Statinen sogenannte pleiotrope Wirkungen diskutiert. Im Tiermodell konnte, wie bereits erwähnt, ein supprimierender Einfluss auf eine systemische Inflammation durch Statine belegt werden (Youssef et al. 2002). Auch erste klinische Studien bei herzchirurgischen Patienten mit HLM und postoperativem SIRS belegten geringere Plasmaspiegel pro-inflammatorischer Zytokine (Chello et al. 2007). Zum größten Teil blieb aber bisher in den Studien die Auswirkung einer perioperativen Statintherapie auf hämodynamische Parameter unbeachtet.

Im Rahmen einer systemischen Inflammation verändert sich die Hämodynamik. Pilz und Werdan zeigten an erniedrigten Werten des systemischen Gefäßwiderstandes die Auswirkung systemischer Inflammation auf den Kreislauf (Pilz und Werdan 1990). Des Weiteren charakterisieren hämodynamische Veränderungen das klinische Bild des SIRS (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference, 1992). Im Umkehrschluss sollte daher ein anti-inflammatorischer Effekt der Statine anhand eines erweiterten hämodynamischen Monitorings und veränderter Kreislaufparameter belegbar sein.

Die Altersverteilung zeigte keinerlei Unterschiede zwischen beiden beobachteten Gruppen, die Geschlechtsverteilung dagegen schon. Sowohl in der Statin-, als auch in der Nicht-Statingruppe befanden sich deutlich mehr männliche Patienten. Diese Verteilungsdifferenz könnte einen Einfluss auf das Studienergebnis gehabt haben. Neueste Studien zeigten, dass weibliche Patienten ein anderes perioperatives Risikoprofil haben und somit nach kardiochirurgischen Eingriffen ein erhöhte postoperative Mortalität aufweisen als die Männlichen (Sharoni et al. 2009). Dagegen zu halten ist der Sachverhalt, dass Männer eine höhere Rate kardialer Ereignisse erleiden, so dass sich wiederum in einem großen zu untersuchenden Kollektiv in der Kardiochirurgie vermehrt männliche Patienten finden (Tunstall-Pedoe et al. 1997). Aus diesem Grund gestaltete sich eine annähernd gleiche Verteilung von weiblichen und männlichen Patienten bei einem großen Patientenkollektiv schwierig. Die Patienten mit Statinmedikation wiesen vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. So zeigten sie einen erhöhten Body Mass Index, waren vermehrt Raucher und litten häufiger unter arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus. Es konnte anhand mehrerer Studien gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhten LDL-Cholesterinwerten und arterieller Hypertonie, sowie Diabetes mellitus in besonderem Maße von einer Statintherapie bezüglich der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse

profitieren (The Scandinavian Simvastatin Survival Study 1994; LIPID Study Group 1998). Damit ist es zu erklären, dass Patienten der Statingruppe aufgrund der beschriebenen erhöhten Indikation für eine Statintherapie, auch vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen.

Anhand des Euroscores wird das Risiko der operativen Mortalität während eines herzchirurgischen Eingriffes angegeben. Zur Berechnung werden unter anderem die kardiovaskulären Risikofaktoren mit einbezogen. In beiden Gruppen gibt es keine unterschiedlichen Werte des Euroscores, so dass die Anzahl von Risikofaktoren in der Statingruppe keinen Einfluss auf die operative Mortalität hatte.

Patienten ohne Statinmedikation litten hingegen vermehrt an pulmonaler Hypertonie ( $p=0,02$ ). Studien am Tiermodell konnten bereits belegen, dass sich Simvastatin protektiv auf eine pulmonale Hypertonie auswirkt (Girgis et al. 2003). Zhao et al. postulierten jüngst im Rahmen einer klinischen Studie einen Blutdruck senkenden Effekt von Simvastatin in Kombination mit dem pulmonalen Antihypertensivum Sildenafil (Zhao et al. 2009). Ein möglicher Interpretationsansatz des erhöhten Auftretens pulmonaler Hypertonie in der Nicht-Statingruppe wäre somit die fehlende protektive Wirkung der Statine, wobei hier weitere Untersuchungen abgewartet werden sollten, um eine definitive Aussage zu treffen.

Andere atherosklerotische bedingte Krankheitsbilder wie stattgehabte Schlaganfälle, sowie eine bereits existierende Niereninsuffizienz oder pAVK traten nicht vermehrt in einer der beiden Gruppen auf. Die präoperativ gemessenen Nierenfunktionsparameter zeigten in beiden Gruppen keinen Unterschied, so dass eine perioperative Statintherapie keinen Einfluss auf diese Werte zu haben scheint.

Die Art der Eingriffe unterschieden sich in beiden Gruppen. Insgesamt 52,7% der beobachteten Patienten unterzogen sich einer Bypass-Operation, mehrheitlich befanden sich darunter die Studienteilnehmer der Statingruppe ( $p < 0,0001$ ). Diese Patienten litten vermehrt an Hypercholesterinämie und damit einhergehend an einer KHK, so dass in dieser Gruppe eine vermehrte Indikation zur Bypass-Operation bestand und diese Art des Eingriffes häufiger war. Im Gegensatz dazu fanden sich erhöhte Verteilungen hinsichtlich der Anzahl von Herzklappen-Operationen ( $p < 0,0001$ ) und anderen Eingriffen ( $p < 0,0001$ ) in der Nicht-Statingruppe. In der Pathogenese der Herzklappenerkrankungen spielt die durch Hypercholesterinämie bedingte Atherosklerose ebenfalls eine wichtige Rolle, jedoch können auch bakterielle Erreger zu diesem Krankheitsbild führen (Von Reyn et al. 1981, Agmon et al. 2001). Hierzu zählt zum Beispiel die bakterielle Herzklappen-Endokarditis. Folglich kann als Grund für die Divergenz bezüglich der Eingriffe, das unterschiedliche Ausmaß der Hypercholesterinämie in den beiden Gruppen herangezogen werden. Anzumerken ist jedoch, dass bei kardiochirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungenmaschine im Allgemeinen, somit bei Bypass-, als auch bei Herzklappen-Operationen häufig eine systemische Inflammation zu beobachten ist (Hess 2005). Somit könnte der statistische Unterschied bezüglich der Häufigkeit der Eingriffe nur vermeintlich einen Einfluss auf die Hämodynamik gehabt haben. Jedoch bleibt es nicht auszuschließen, dass es einen Einfluss gegeben haben könnte.

Die präoperativ verabreichten Medikamente zeigten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die vermehrte Einnahme von ACE-Hemmern ( $p = 0,0008$ ) in der Statingruppe ist zum einen darauf zurückzuführen, dass in diesem Kollektiv, wie oben beschrieben, vermehrt Bypass-Operationen durchgeführt worden sind. Die klinische Evidenz einer ACE-Hemmer Therapie bei KHK-Patienten konnte bereits gesichert werden. Sie geht mit der Vermeidung kardialer Ereignisse und einem gesteigerten

Langzeitüberleben einher (Yusuf et al. 2000). Zum anderen ist die geringere Einnahme von ACE-Hemmern in der Nicht-Statingruppe darauf zurückzuführen, dass die Patienten vermehrt Aortenklappenstenosen aufwiesen. Aufgrund der Nachlast senkenden Wirkung von ACE-Hemmern werden sie bei dieser Art von Herzklappenerkrankungen eher noch zurückhaltend eingesetzt. Orale Nitrate haben sich ebenfalls bei KHK-Patienten mit Angina-pectoris-Beschwerden bewährt, so dass damit die erhöhte Verteilung der oralen Nitrate ( $p=0,02$ ) in der Statingruppe begründet werden kann (Parker und Parker 1998). Eine erhöhte Einnahme von Antikoagulanzen ( $p=0,0001$ ) in der Statingruppe ist als Präventivmaßnahme zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse bei KHK-Patienten zu deuten (Anand und Yusuf 1999). Im Rahmen dieser Studie haben wir nicht zwischen der Art der Antikoagulanzen unterschieden.

Ein Ergebnisschwerpunkt dieser Arbeit sind die gemessenen hämodynamischen Parameter. Mit Ausnahme des SVRI ( $p=0,022$ ), konnten keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen mit und ohne Statintherapie beobachtet werden. Der Wert des SVRI in der Statingruppe lag bei  $882 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2\cdot\text{cm}^{-5}$  und ist damit signifikant niedriger als der Wert in der Nicht-Statingruppe mit  $1050 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2\cdot\text{cm}^{-5}$ . Beide Werte liegen somit unterhalb des klinischen Referenzbereiches von  $1400\text{-}2000 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2\cdot\text{cm}^{-5}$ . Wie bereits erläutert kann ein erniedrigter systemischer Gefäßwiderstand als Zeichen eines SIRS angeführt werden. Mit den von uns gemessenen Werten ergibt sich somit die Konstellation, dass die anti-inflammatorische Wirkung einer perioperativen Statintherapie anhand hämodynamischer Parameter nicht nachweisbar gewesen ist.

Es stellt sich nun die Frage, weshalb der SRVI in der Statingruppe signifikant niedriger ist als bei Patienten ohne Statinmedikation und ob sie so folglich auch vermehrt ein SIRS zeigten. Ein wichtiger Erklärungsansatz scheint hier die signifikant unterschiedliche ACE-Hemmer Therapie zu sein. Wie weiter oben beschrieben erhielten

die Patienten der Statingruppe präoperativ vermehrt ACE-Hemmer im Vergleich mit der Gruppe ohne Statintherapie. Licker et al. zeigten bei herzchirurgischen Patienten mit präoperativer ACE-Hemmer Therapie perioperativ verringerte SVRI Werte (Licker et al. 1996). Folglich könnte so ein Zusammenhang zwischen dem niedrigen SVRI und der präoperativen ACE-Hemmer Therapie in der Statingruppe bestehen. Eine weitere in der Literatur postulierte Auswirkung präoperativer ACE-Hemmer Therapie ist das erhöhte Auftreten eines postoperativen SIRS nach kardiochirurgischen Eingriffen (Boeken et al. 1999). Dies könnte als Erklärung für einen niedrigeren SVRI in der Gruppe mit Statintherapie herangezogen werden, da dort ein Auftreten von SIRS durch die präoperative ACE-Hemmer Gabe, hätte getriggert werden können.

Zur Überprüfung, ob die Patienten der Statingruppe tatsächlich vermehrt ein SIRS erlitten, könnten die Plasmaspiegel der verschiedenen pro-inflammatorischen Zytokine beider Gruppen herangezogen werden. Chello et al. haben bereits unter perioperativer Statintherapie eine Verringerung pro-inflammatorischer Zytokine, wie TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-8, nachgewiesen (Chello et al. 2006; Chello et al. 2007). Des Weiteren wurden im Zusammenhang mit einer Statintherapie geringere CRP-Spiegel im Blut nachgewiesen (Jialal et al. 2001). Unsere Studie hat diese Entzündungsmarker nicht mit einbezogen, jedoch haben wir die Leukozytenwerte erfasst. Hier zeigt sich eine mögliche Einschränkung unserer Studie, denn die Plasmaspiegel der verschiedenen Zytokine könnten zur Interpretation des unterschiedlichen SVRI beitragen. Ein weiterer möglicher Grund, weshalb sich der systemische Gefäßwiderstand unterscheidet, wären verschiedene perioperative Inotropika-Gaben in beiden Gruppen. So könnte zum Beispiel der höhere SVRI in der Nicht-Statingruppe durch eine vermehrte Gabe vasoaktiver Medikamente wie Noradrenalin und deren Widerstands steigernde Wirkung begründet sein.

Die Untersuchung der verschiedenen Inotropika-Dosierungen ergab jedoch keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Es stellt sich dennoch die Frage, inwieweit die verabreichten Medikamente mit ihrer vasoaktiven Wirkung trotzdem einen Einfluss, wenn auch einen geringen, auf die Hämodynamik genommen haben. Um diese Wirkung auszuschließen hätten die Messdaten ohne Medikamentengabe oder zumindest direkt vor der Applikation erhoben werden müssen. Die herzchirurgischen Patienten befinden sich jedoch kurz nach dem Eingriff häufig in einem äußerst instabilen Herz-Kreislaufzustand, so dass sie dringend auf Inotropika-Gaben angewiesen sind und sich somit eine Messung hämodynamischer Parameter vor Medikamentenapplikation, sowie gänzlich ohne, so gut wie unmöglich mit einer adäquaten intensivmedizinischen Akutversorgung des Patienten vereinbaren lässt und ethisch nicht vertretbar wäre.

Des Weiteren könnten für ein vermehrtes SIRS in der Statingruppe die postoperativ bestimmten Leukozytenwerte hinweisend sein. Diese lagen bei beiden Kollektiven oberhalb des klinischen Referenzbereiches und sprechen somit für eine gesteigerte Abwehrreaktion des Körpers. Sie waren bei Patienten unter Statintherapie mit durchschnittlich 15.000 /  $\mu\text{l}$  signifikant höher ( $p=0,0001$ ) als bei der Vergleichsgruppe mit durchschnittlich 14.000 /  $\mu\text{l}$ . Chello et al. haben im Rahmen ihrer Untersuchung bei herzchirurgischen Patienten mit Statintherapie postoperativ eine höhere Apoptoserate neutrophiler Granulozyten nachweisen können und damit unter anderem die geringere Inflammationsdauer in dieser Gruppe erklärt (Chello et al. 2007). Wir haben in unserer Studie keine labordiagnostischen Parameter des Differentialblutbildes mit einbezogen und nur die Gesamtleukozytenanzahl abgebildet, es ist jedoch davon auszugehen, dass wir mit unseren Ergebnissen den von Chello et al. beschriebenen Effekt nicht belegen können. Die neutrophilen Granulozyten machen ungefähr 50 bis 70% der Gesamtleukozyten aus, so



dass bei der oben beschriebenen apoptotischen Wirkung der Statine auch eine Verringerung der Gesamtleukozytenanzahl zu beobachten gewesen wäre. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch sogar eine erhöhte Leukozytenanzahl in der Statingruppe.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der niedrigere SVRI in der Statingruppe nur ansatzweise zufriedenstellend interpretiert werden konnte. Zur Verbesserung unseres Studiendesigns sollten daher Zytokine und CRP-Spiegel als Inflammationsmarker, sowie das Differentialblutbild mit bestimmt werden. Des Weiteren sollte bei zukünftigen Studien auf eine gleiche Verteilung der Patienten mit präoperativer ACE-Hemmer Therapie in beiden Gruppen geachtet werden, da diese einen großen Einfluss auf die Hämodynamik und das postoperative Auftreten von SIRS zu nehmen scheint. Zusätzlich anzumerken ist, dass die erhobenen Messdaten des SVRI, wie auch die übrigen hämodynamischen Parameter über 24 Stunden gemittelt wurden. Um eine noch bessere Übersicht zu ermöglichen, hätten Messwerte zu festen Zeitpunkten abgebildet werden sollen.

Als diagnostische Marker des hämodynamischen Monitorings können neben dem SVRI auch der PVRI und der CI herangezogen werden. Nach Sibbald et al. erhöht sich der PVRI inflammationsbedingt (Sibbald et al. 1978). Die in unserer Studie in beiden Gruppen bestimmten Werte für den PVRI liegen oberhalb des Referenzbereiches, sind jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Es zeigt sich dennoch der Trend, dass die Patienten mit Statintherapie niedrigere Werte im Vergleich mit der anderen Gruppe aufweisen. Es könnte somit die Vermutung geäußert werden, dass hier in Ansätzen eine anti-inflammatorische Wirkung der Statine zu erkennen ist. Ähnlich verhält sich der CI. Kumar et al. zeigten, dass der CI im Rahmen eines SIRS ansteigt, da durch Abnahme des SVRI das Herz-Minutenvolumen gegenregulatorisch erhöht wird (Kumar et al. 2001). Der von uns gemessene CI zeigt zwischen beiden Gruppen keine signifikant unterschiedliche

Verteilung, jedoch weist die Statingruppe tendenziell einen niedrigeren CI auf. Als Einschränkung unserer Studie kann somit, wie weiter oben beim SVRI bereits angemerkt, der Zeitpunkt der hämodynamischen Messungen angeführt werden. Die hämodynamischen Parameter haben wir innerhalb der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation erhoben und diese Messwerte dann über 24 Stunden gemittelt. Chello et al. haben beispielsweise in ihrer weiter oben angeführten Arbeit fest definierte Messzeitpunkte bestimmt und so vor Einleitung der Anästhesie, am Ende des Eingriffes, sowie postoperativ nach der Dauer von 4, 24, 48 und 78 Stunden die Messung der Zytokinspiegel im Plasma durchgeführt (Chello et al. 2007). In zukünftigen Studien würde es daher sinnvoll erscheinen ein ähnliches Messschema wie dies von Chello et al. für die Erhebung der hämodynamischen Werte anzuwenden und demnach die Bestimmung der Parameter zu definierten Zeitpunkten durchzuführen.

Ein häufig beschriebener pleiotroper Effekt einer perioperativen Statintherapie ist eine Verringerung von postoperativem Vorhofflimmern (Liakopoulos et al. 2009). Unsere Ergebnisse wiesen keinen Vorteil einer Statintherapie bezüglich dieser Komplikation auf, denn beide Gruppen zeigten annähernd gleiche Häufigkeiten von Vorhofflimmern. Es ist jedoch zu beachten, dass es sich hierbei nur um die Beobachtung des perioperativen Zeitraumes handelt und im weiteren stationären Verlauf auftretendes Vorhofflimmern in diese Studie nicht mit eingeschlossen wurde.

Die postoperative Verabreichung von Blutbestandteilen war in beiden Gruppen gleich verteilt, so dass kein erhöhter Bedarf im Zusammenhang mit oder ohne einer Statintherapie zum Beispiel im Rahmen eines SIRS zu beobachten war. Bei den auf der Intensivstation postoperativ durchgeführten interventionellen Therapien, wie der Einsatz von IABP zeigte sich in der Statingruppe der Trend zu einem erhöhten Bedarf. Diese Beobachtung kann mit dem Ergebnis anderer Studien in Einklang gebracht werden, die bei

herzchirurgischen Patienten unter perioperativen Statintherapie einen geringeren postoperativen Bedarf an IABP nicht nachweisen konnten (Ali und Buth 2005).

Die Gesamtmortalität im Beobachtungszeitraum betrug 7.9% und war auf beide Gruppen ähnlich verteilt, so dass zwischen den Patienten mit und ohne Statintherapie kein Unterschied bestand. Wir haben die Mortalität als innerhalb des Krankenhauses festgestellten Tod unabhängig von der Ursache definiert. Die weiter oben angeführten Studien, wie von Pan et al. schreiben Patienten unter perioperativer Statintherapie eine geringere 30-Tages-Sterblichkeit zu (Pan et al. 2004). Dotani et al. wiesen postoperativ sogar eine geringere Ein-Jahres-Sterblichkeit von herzchirurgischen Statinpatienten nach (Dotani et al. 2000). Allen Studien gemein ist die Tatsache, dass auch hier die Mortalität als Tod unabhängig von der Ursache definiert wurde, so dass der Zusammenhang zwischen Mortalitätsreduktion und perioperativer Statintherapie noch unverstanden bleibt. Als Einschränkung unserer Studie kann zum einen die zu allgemeine Definition der Mortalitätsursache genannt werden, zum anderen, dass sich der Beobachtungszeitraum ausschließlich auf den Krankenhausaufenthalt bezog und es keine Nachuntersuchungen gab.

Die perioperative Statintherapie bei Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen mittels Herz-Lungenmaschine zeigte auf die postoperative Hämodynamik, sowie auf den postoperativen Verlauf keinen klinisch relevanten Effekt. Bei der Ergebnisauswertung fiel auf, dass der SVRI in beiden Gruppen unterhalb des klinischen Referenzbereiches lag. Weiterhin zeigte sich, dass die Werte bei Patienten mit Statintherapie signifikant niedriger waren, als die in der Nicht-Statingruppe. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse vor dem Hintergrund, ob der niedrigere SVRI in der Statingruppe im Sinne einer vermehrten Inflammation zu deuten ist, zeigten sich Einschränkungen unserer Studie. In der Literatur werden Einflüsse einer ACE-Hemmer Therapie auf den SVRI, sowie auf ein postoperativ

auftretendes SIRS beschrieben. Demnach sollte bei zukünftigen Studien auf eine gleiche Verteilung der Patienten mit ACE-Hemmer Therapie innerhalb der zu beobachtenden Gruppen geachtet werden. Es zeigte sich weiter, dass eine erweiterte Labordiagnostik von Nutzen wäre, um eine postoperative systemische Inflammation noch eindeutiger zu dokumentieren. So sollte auch bei zukünftigen Arbeiten ein Differentialblutbild, sowie die Plasmaspiegel der Inflammationsmarker mit einbezogen werden. Des Weiteren sollten die Messungen der Hämodynamik zu vorher definierten Zeitpunkten erfolgen und nicht über 24 Stunden gemittelt werden.

Es gestaltet sich schwierig die Ergebnisse unserer Studie in den aktuellen wissenschaftlichen Konsens bezüglich des Einflusses einer perioperativen Statintherapie einzuordnen. Wir konnten den in der Literatur postulierten anti-inflammatorischen Effekt einer perioperativen Statintherapie anhand hämodynamischer Parameter nicht nachweisen. Unsere Ergebnisse lassen sich jedoch teilweise mit einer jüngst veröffentlichten Studie in Einklang bringen. Borger et al. konnten einer präoperativen Statintherapie bei Herzklappen-Patienten keinen protektiven Effekt bezüglich Mortalitätsreduktion oder Verringerung kardialer Ereignisse nachweisen (Borger et al. 2010). Schlussendlich stellt sich die Frage inwieweit die in der Literatur proklamierten pleiotropen Effekte, wie z.B. die Reduktion einer systemischen Inflammation, als vorzeitig anzusehen sind und vor allem mit welcher klinischen Relevanz sie einhergehen. Um eine definitive Aussage zu treffen, sollten weitere Studienergebnisse zu diesem Thema abgewartet werden. Aus diesem Grund scheint eine weitere Untersuchung nach Ablauf einiger Jahre gerechtfertigt, da sich im Langzeitverlauf unserer Studie möglicherweise Einflüsse einer perioperativen Statintherapie ergeben könnten.

### 6. Zusammenfassung

Der Einsatz von Statinen hat sich bereits in der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen bewährt. Durch die Hemmung der Cholesterinbiosynthese und der damit einhergehenden lipidsenkenden Wirkung im Blutplasma, nimmt die Statintherapie starken Einfluss auf die Entstehung Atherosklerosebedingter Erkrankungen. Einen präventiven Effekt konnte den Lipidsenkern bereits bei KHK, Myokardinfarkten und Schlaganfällen nachgewiesen werden. In Deutschland gehören die Statine aufgrund ihrer belegten Wirksamkeit und ihres relativ geringen Nebenwirkungsspektrums zu den mit am häufigsten verordneten Medikamenten und stellen damit aus wirtschaftlicher Sicht im Gesundheitssystem einen bedeutenden Kostenfaktor dar. Demnach ergibt sich auch ein enormes wirtschaftliches Interesse bezüglich der Effektivität einer Statintherapie. Aktuell werden in der Literatur die sogenannten pleiotropen Effekte der Statine in operativen, sowie nicht-operativen Bereichen kontrovers diskutiert, wie zum Beispiel die Reduktion von systemischer Inflammation und Vorhofflimmern.

In 2 bis 10% der Fälle entwickeln Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungenmaschine ein SIRS, so dass ein möglicher anti-inflammatorischer Effekt einer perioperativen Statintherapie von Nutzen für sie wäre. Als klinische Folge könnte so mit einer intensivierten Statintherapie bei herzchirurgischen Patienten einer postoperativen systemischen Inflammation entgegengewirkt werden. Ziel unserer Studie ist es gewesen, den Einfluss einer perioperativen Statintherapie auf die postoperative Hämodynamik zu untersuchen, unter Annahme des beschriebenen anti-inflammatorischen Effektes. Es wurden 478 Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff mittels Herz-Lungenmaschine unterzogen, bezüglich des Einflusses auf die postoperative

Hämodynamik hin untersucht. Die Einteilung erfolgte in eine Statingruppe (276 Patienten / 57,7%) und eine Nicht-Statingruppe (202 Patienten / 42,3%). Die Datensammlung umfasste klinische und demographische, perioperative und postoperative Daten der beiden Gruppen. Es erfolgte eine statistische Auswertung der erhobenen Daten. Unsere Studie konnte keinen Einfluss einer perioperativen Statintherapie auf die postoperative Hämodynamik nachweisen. Der SVRI befand sich in beiden Gruppen unterhalb des klinischen Referenzbereiches, in der Statingruppe sogar signifikant niedriger als in der Nicht-Statingruppe. Hier fanden wir jedoch keinen Zusammenhang mit einer perioperativen Statintherapie.

Im Kontext anderer publizierter Studien bleibt somit der Einfluss einer perioperativen Statintherapie mit ihrem anti-inflammatorischen Effekt auf die postoperative Hämodynamik und die damit einhergehende klinische Relevanz weiterhin kontrovers und es bedarf weiterer Studien zu diesem Themenkomplex.

## 7. Literaturverzeichnis

Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Sicks JR, O'Fallon WM, Wiebers DO, et al. (2001): Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: Different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 38, 827-834.

Ali IS, Buth KJ (2005): Preoperative statin use and outcomes following cardiac surgery. *Int J Cardiol* 103, 12-18.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. (2006): High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355, 549-559.

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.

Anand SS, Yusuf S (1999): Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 282, 2058-2067.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. (2005): Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366, 1267-1278.

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004): Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8, R204-212.

Boeken U, Feindt P, Mohan E, Zimmermann N, Micek M, Kalweit G, et al. (1999): Post-perfusion syndrome and disturbed microcirculation after cardiac surgery: the role of angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Thorac Cardiovasc Surg* 47, 347-351.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. (1992): Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101, 1644-1655.

Borger MA, Seeburger J, Walther T, Borger F, Rastan A, Doenst T, et al. (2010): Effect of preoperative statin therapy on patients undergoing isolated and combined valvular heart surgery. *Ann Thorac Surg* 89, 773-780.

Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED (1997): Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 63, 277-284.

Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ (1981): Does the pulmonary capillary wedge pressure predict left ventricular preload in critically ill patients? *Crit Care Med* 9, 437-443.

Casey LC (1993): Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 56, S92-96.

Chello M, Patti G, Candura D, Mastrobuoni S, Di Sciascio G, Agrò F, et al. (2006): Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 34, 660-667.

Chello M, Anselmi A, Spadaccio C, Patti G, Goffredo C, Di Sciascio G, et al. (2007): Simvastatin increases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction after coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 83, 1374-1380.



Collard CD, Body SC, Shernan SK, Wang S, Mangano DT (2006): Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132, 392-400.

Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R (2003): MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361, 2005-2016.

Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. (1996): Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 61, 1714-1720.

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. (2004): Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32; 858-873.

Dotani MI, Elnicki DM, Jain AC, Gibson CM (2000): Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 86, 1128-1130, A6.

Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. (1998): Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 279, 1615-1622.

Endo A (1992): The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 33, 1569-1582.

Endo A, Kuroda M (1976): Citrinin, an inhibitor of cholesterol synthesis. *J Antibiot* 29, 841-843.

Fang K, Krahmer RL, Rypins EB, Law WR (1996): Starling resistor effects on pulmonary artery occlusion pressure in endotoxin shock provide inaccuracies in left ventricular compliance assessments. *Crit Care Med* 24, 1618-1625.

Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM (1994): Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108, 636-641.

Frishman WH, Horn J (2008): Statin-drug interactions: not a class effect. *Cardiol Rev* 16, 205-212.

Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A (1997): Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 96, 1180-1184.

Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. (2006): ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 114, e257-354.

Girgis RE, Li D, Zhan X, Garcia JGN, Tudor RM, Hassoun PM, et al. (2003): Attenuation of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285, H938-945.

Girona J, La Ville AE, Solà R, Plana N, Masana L (1999): Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol* 83, 846-851.

Grundey SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. (2004): Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 44, 720-732.

Halcox JPJ, Deanfield JE (2004): Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation* 109, II42-48.

Hess PJ (2005): Systemic inflammatory response to coronary artery bypass graft surgery. *Am J Health Syst Pharm* 62, S6-9.

Hill GE (1998): Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: Is it important? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12, 21-25.

Hogue CW, Creswell LL, Gutterman DD, Fleisher LA (2005): Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 128, 9S-16S.

Igel M, Sudhop T, von Bergmann K (2002): Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol* 42, 835-845.

Ito MK, Talbert RL, Tsimikas S (2006): Statin-associated pleiotropy: possible beneficial effects beyond cholesterol reduction. *Pharmacotherapy* 26, 85S-101S

Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S (2001): Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 103, 1933-1935.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985): APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13, 818-829.

Kumar A, Haery C, Parrillo JE (2001): Myocardial dysfunction in septic shock: Part I. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15, 364-376.

Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993): A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270, 2957-2963.

Lee SW, Tsou AP, Chan H, Thomas J, Petrie K, Eugui EM, et al. (1998): Glucocorticoids selectively inhibit the transcription of the interleukin 1 beta gene and decrease the stability of interleukin 1 beta mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85, 1204-1208.

Levine GN, Keaney JF, Vita JA (1995): Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 332, 512-521.

Liakopoulos OJ, Choi Y, Haldenwang PL, Strauch J, Wittwer T, Dörge H, et al. (2008): Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *Eur Heart J* 29, 1548-1559.

Liakopoulos OJ, Choi Y, Kuhn EW, Wittwer T, Borys M, Madershahian N, et al. (2009): Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: A systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138, 678-686.e1.

Liao JK (2005): Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 96, 24F-33F.

Licker M, Neidhart P, Lustenberger S, Vallotton MB, Kalonji T, Fathi M, et al. (1996): Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment attenuates adrenergic responsiveness without altering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 84, 789-800.

LIPID Study Group (The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) (1998): Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339: 1349-1357.

Liu J, Ji B, Long C, Li C, Feng Z (2007): Comparative effectiveness of methylprednisolone and zero-balance ultrafiltration on inflammatory response after pediatric cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 31, 571-575.

Lusis AJ (2000): Atherosclerosis. *Nature* 407, 233-241.

Martínez-Comendador JM, Alvarez JR, Mosquera I, Sierra J, Adrio B, Carro JG, et al. (2009): Preoperative statin treatment reduces systemic inflammatory response and myocardial damage in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 36, 998-1005.

Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. (2004): A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 291, 1720-1729.

McKenney JM (2003): Pharmacologic characteristics of statins. *Clin Cardiol* 26, III32-38.

Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, Sydor W, Szczeklik A (2001): Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 77, 247-253.

Nathan C (2002): Points of control in inflammation. *Nature* 420, 846-852.

Ommen SR, Odell JA, Stanton MS (1997): Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 336, 1429-1434.

Pan W, Pintar T, Anton J, Lee V, Vaughn WK, Collard CD (2004): Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 110, II45-49.

Paoletti R, Corsini A, Bellosta S (2002): Pharmacological interactions of statins. *Atheroscler Suppl* 3, 35-40.

Paparella D, Yau TM, Young E (2002): Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 21, 232-244.

Parker JD, Parker JO (1998): Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 338, 520-531.

Partrick DA, Moore EE, Fullerton DA, Barnett CC, Meldrum DR, Silliman CC (1999): Cardiopulmonary bypass renders patients at risk for multiple organ failure via early neutrophil priming and late neutrophil disability. *J Surg Res* 86, 42-49.

Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, et al. (2006): Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 114, 1455-1461.

Pilz G, Werdan K (1990): Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. *Infection* 18, 253-262.

Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, et al. (2010): Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1<sup>st</sup> revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci* 8, Doc14.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. (2008): Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359, 2195-2207.

Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. (1999): Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 15, 816-823.

Rubens FD, Mesana T (2004): The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: A therapeutic overview. *Perfusion* 19 Suppl 1, S5-12.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. (1996): The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 335, 1001-1009.

Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2009. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. 1. Auflage; *Springer*, Berlin 2009.

Sharoni E, Kogan A, Medalion B, Stamler A, Snir E, Porat E (2009): Is gender an independent risk factor for coronary bypass grafting? *Thorac Cardiovasc Surg* 57, 204-208.

Sibbald WJ, Paterson NA, Holliday RL, Anderson RA, Lobb TR, Duff JH (1978): Pulmonary hypertension in sepsis: measurement by the pulmonary arterial diastolic-pulmonary wedge pressure gradient and the influence of passive and active factors. *Chest* 73, 583-591.

Siu C, Lau C, Tse H (2003): Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 92, 1343-1345.

Steinberg D, Lewis A (1997): Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 95, 1062-1071.

The Scandinavian Simvastatin Survival Study (1994): Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344, 1383-1389.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (2002): Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106, 3143-3421.

Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, A'Brook R, McCluskey MK (1997): Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: cohort study. *BMJ* 315, 722-729.

Tveit A, Grundtvig M, Gundersen T, Vanberg P, Semb AG, Holt E, et al. (2004): Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 93, 780-782.

Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS (1981): Infective endocarditis: An analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 94, 505-518.

Williams TM, Harken AH (2008): Statins for surgical patients. *Ann Surg* 247, 30-37.

Wilson RF, Thal AP (1965): Schock. *Curr Probl Surg* 2, 1-62.

Youssef S, Stüve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM, et al. (2002): The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 420, 78-84.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G (2000): Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342, 145-153.

Zhao L, Sebkhii A, Ali O, Wojciak-Stothard B, Mamanova L, Yang Q, et al. (2009): Simvastatin and sildenafil combine to attenuate pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 34, 948-957.



## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Klinische und demographische Daten	31
<b>Tabelle 2:</b> Statinpräparate und Dosierungen	32
<b>Tabelle 3:</b> Allgemeine perioperative Daten	34
<b>Tabelle 4:</b> Hämodynamische Parameter	35
<b>Tabelle 5:</b> Postoperative Daten	36

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. José Hinz (Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, Georg-August-Universität Göttingen) für die Überlassung des interessanten Themas, sowie für die intensive und engagierte Betreuung in jeder Phase des Entstehens dieser Arbeit besonders danken.