

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Essen

Zentrum für Innere Medizin  
aus der Abteilung für Endokrinologie und  
Chirurgisches Zentrum Klinik und Poliklinik  
für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie

**SCHILDDRÜSENFUNKTION UNTER  
SELEN - SUBSTITUTION  
BEI PATIENTEN MIT KORONARCHIRURGISCHEN  
EINGRIFFEN UNTER EINSATZ DER  
EXTRAKORPORALEN ZIRKULATION**

**INAUGURAL - DISSERTATION**

**zur**

**Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Essen**

Vorgelegt von  
Iris Angela Lehr

aus Trier  
2001

**Meinen lieben Eltern und Großeltern in Dankbarkeit gewidmet**

Dekan:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. med. H. Grosse-Wilde

Priv.-Doz. Dr. med. W. Reinhardt, Herne

Prof. Dr. med. A. Frilling

Tag der mündlichen Prüfung: 23. August 2001

## **Ergebnisse dieser Studie wurden veröffentlicht:**

I. Lehr, V. Sadony, K. Mann, U. Roggenbuck, W. Reinhardt (1999): Low T3- syndrome is not influenced by selenium substitution in patients undergoing coronary-artery bypass surgery (CPB). The Proceedings of the 72<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Thyroid Association: 36.

I. Lehr, V. Sadony, K. Mann, U. Roggenbuck, W. Reinhardt (2000): Low T3- syndrome is not influenced by selenium substitution in patients undergoing coronary-artery bypass surgery (CPB). Exp Clin Endocrinol Diabetes 108 (Suppl.1): 168.

I. Lehr, V. Sadony, K. Mann, U. Roggenbuck, W. Reinhardt (2001): Low T3- syndrome is not influenced by selenium substitution in patients undergoing coronary-artery bypass surgery (CPB). 5<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology, Abstract Book: P-856.

## **ABKÜRZUNGEN**

<b>A.</b>	<b>Arteria</b>
<b>Abb.</b>	<b>Abbildung</b>
<b>ACT</b>	<b>Activated Clotting Time</b>
<b>ACVB</b>	<b>Aorto-coronare-Venenbypass</b>
<b>BMI</b>	<b>Body Mass Index</b>
<b>bzw.</b>	<b>Beziehungsweise</b>
<b>CI</b>	<b>Cardiac Index (Herzindex)</b>
<b>CK</b>	<b>Kreatinkinase</b>
<b>CK-MB</b>	<b>kardiospezifisches Isoenzym der Kreatinkinase</b>
<b>CO</b>	<b>Cardiac Output (Herzzeitvolumen)</b>
<b>d</b>	<b>Tag</b>
<b>5-D</b>	<b>5-Deiodinase (Typ III)</b>
<b>5'DI</b>	<b>Typ I 5'-Deiodinase</b>
<b>5'DII</b>	<b>Typ II 5'-Deiodinase</b>
<b>EKG</b>	<b>Elektrokardiogramm</b>
<b>ESS</b>	<b>Euthyroid Sick Syndrom, Synonym: NTI, Low-T3-Syndrom</b>
<b>ft3</b>	<b>freies Trijodthyronin</b>
<b>ft4</b>	<b>freies Thyroxin</b>
<b>GPx</b>	<b>Glutathionperoxidase, Synonym: GSH-Px</b>
<b>h</b>	<b>hora (Stunde)</b>
<b>Hb</b>	<b>Hämoglobin</b>
<b>Hkt</b>	<b>Hämatokrit</b>
<b>i.S.</b>	<b>im Serum</b>
<b>IMA</b>	<b>Internal Mammary Artery (A. thoracica interna)</b>
<b>J</b>	<b>Joule</b>
<b>KHK</b>	<b>Koronare Herzkrankheit</b>
<b>l</b>	<b>Liter</b>
<b>m</b>	<b>Meter</b>
<b>MAP</b>	<b>Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Druck)</b>
<b>min</b>	<b>Minute</b>
<b>mmHg</b>	<b>Millimeter Quecksilbersäule</b>
<b>MPAP</b>	<b>Mean Pulmonary Arterial Pressure (pulmonalarterieller Mitteldruck)</b>
<b>NTI</b>	<b>Nonthyroidal Illness (Nichtthyreoidale Erkrankungen)</b>
<b>NYHA</b>	<b>New York Heart Association</b>

<b>PCWP</b>	<b>Pulmonary Capillary Wedge Pressure (pulmonalkapillärer Verschlußdruck)</b>
<b>PTCA</b>	<b>Perkutane transluminare coronare Angioplastie</b>
<b>rT3</b>	<b>Reverses Trijodthyronin (3,3',5'-Trijodthyronin)</b>
<b>SD</b>	<b>Standard Deviation (Standardabweichung)</b>
<b>sec</b>	<b>Sekunde</b>
<b>SEM</b>	<b>Standard Error of the Mean (Standardfehler)</b>
<b>T2</b>	<b>Dijodthyronin (3,3'-Dijodthyronin)</b>
<b>T3</b>	<b>Trijodthyronin (3,5,3'-Trijodthyronin)</b>
<b>T4</b>	<b>Thyroxin</b>
<b>Tab.</b>	<b>Tabelle</b>
<b>TBG</b>	<b>Thyroxin-bindendes Globulin</b>
<b>Tg</b>	<b>Thyreoglobulin</b>
<b>TSH</b>	<b>Thyroidea stimulierendes Hormon</b>
<b>ZVD</b>	<b>Zentraler Venendruck</b>
<b>ZVK</b>	<b>Zentraler Venenkatheter</b>

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN.....</b>	<b>8</b>
2.1 PATIENTEN .....	8
2.1.1 Kontrollgruppe.....	8
2.1.2 Verumgruppe.....	9
2.2 STUDIENDESIGN .....	10
2.3 ANÄSTHESIE, OPERATIONSTECHNIK, KARDIOPROTEKTION UND VERLAUF .....	11
2.3.1 Anästhesie und intraoperatives Monitoring.....	11
2.3.2 Operationstechnik und Kardioprotektion .....	12
2.4 PERIOPERATIVE UNTERSUCHUNGEN UND VERLAUF .....	14
2.4.1 Perioperative Intensivüberwachung und hämodynamische Messungen .....	14
2.4.2 Perioperative hämatologische Untersuchungen und laborchemische Meßmethoden...	15
2.5 STATISTISCHE ANALYSE.....	18
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>19</b>
3.1 GRUPPENBEZOGENE PRÄOPERATIVE KLINISCHE PATIENTENDATEN .....	19
3.2 GRUPPENBEZOGENE INTRA- UND POSTOPERATIVE CHIRURGISCHE DATEN .....	21
3.3 BIOCHEMISCHE ERGEBNISSE .....	23
3.3.1 TSH-Konzentrationen .....	23
3.3.2 T3- Konzentrationen .....	24
3.3.3 rT3-Konzentrationen.....	24
3.3.4 T4-Konzentrationen .....	25
3.3.5 fT4-Konzentrationen.....	26
3.3.6 Selen-Konzentrationen.....	27
3.3.7 Glutathion-peroxidase-Aktivitäten.....	28
3.3.8 Hämoglobin- und Hämatokrit-Konzentrationen.....	29
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>30</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>35</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>36</b>
<b>7. ANHANG.....</b>	<b>43</b>
<b>8. DANKSAGUNGEN .....</b>	<b>44</b>
<b>9. LEBENS LAUF.....</b>	<b>45</b>

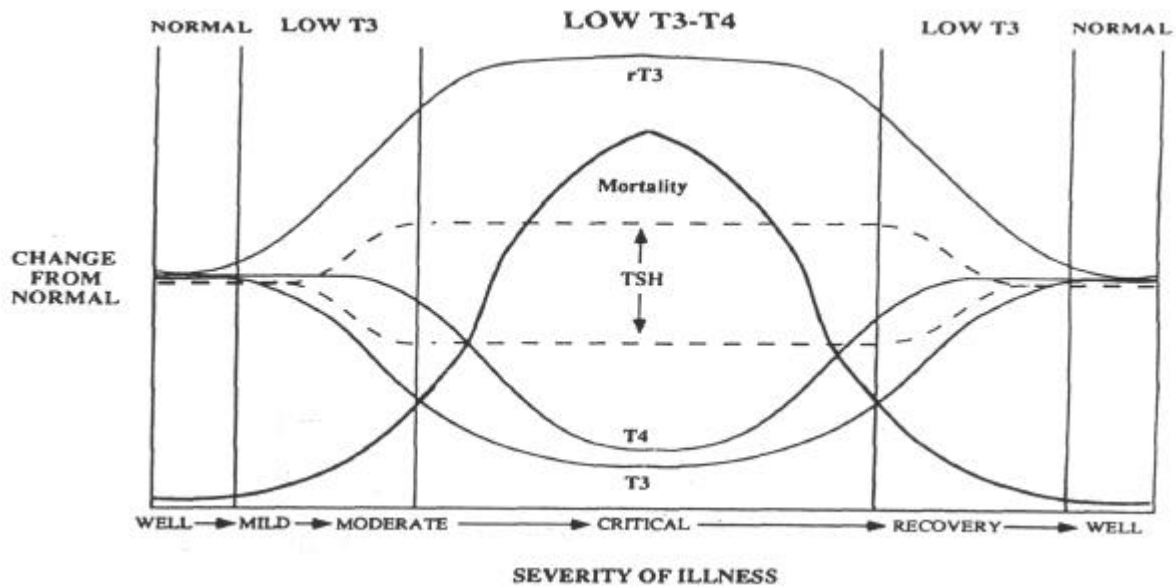


## **1. Einleitung und Fragestellung**

Schwere Erkrankungen [36, 94], Operationen [8, 30, 34, 73], Medikamente wie z.B. Amiodarone, Propylthiouracil, Propanolol [85, 95] oder spezielle Ernährungsgewohnheiten [71] können Veränderungen der homöostatisch geregelten Schilddrüsenfunktion bewirken und zu Befunden führen, die als Nonthyroidal Illness (NTI) oder Euthyroid-Sick-Syndrom (ESS) bezeichnet werden. Die Störungen des Euthyroid-Sick-Syndrom umfassen Veränderungen im peripheren Transport und Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone, in der Regulation der TSH-Sekretion und in manchen Fällen der Schilddrüsenfunktion selbst [15, 72, 94]. Diese Veränderungen führen zu Normabweichungen der Gesamtmenge sowie des freien Anteils der zirkulierenden Schilddrüsenhormone, die zur Definition der verschiedenen Formen der Nonthyroidal Illness dienen. Derzeit werden diese Normabweichungen in das Low-T<sub>3</sub>-Syndrom, das Low-T<sub>3</sub>-low-T<sub>4</sub> Syndrom und das High-T<sub>4</sub>-Syndrom eingeteilt [15]. Kennzeichnend ist ein Abfall der Serumkonzentration des aktiven Hormons Trijodthyronin (T<sub>3</sub>), sowie ein Anstieg von reversem Trijodthyronin (rT<sub>3</sub>), bei normalem bis inadäquat erniedrigten basalen TSH – Konzentrationen im Serum [36, 37, 57].

Eine verminderte Bildung von T<sub>3</sub> aufgrund einer Hemmung der peripheren 5'-Monodeiodierung von T<sub>4</sub> ist beim Euthyroid-Sick-Syndrom ausschlaggebend. Dies führt zu einer Senkung der Gesamtserum-T<sub>3</sub>-Konzentration, deren Ausmaß mit der Schwere der Krankheit korreliert. Bei nur mäßig kranken Patienten befindet sich die Gesamt-T<sub>4</sub>-Konzentration im Serum im Normbereich. Die Serum-rT<sub>3</sub>-Konzentrationen sind aufgrund einer Abnahme der Plasma Clearance von rT<sub>3</sub>, sekundär zur Hemmung seiner 5'-Monodejodierung, erhöht. Die Produktionsrate für T<sub>3</sub> ist vermindert, die für rT<sub>3</sub> normal. Die Serum TSH-Konzentrationen sind im allgemeinen normal, obwohl sie ansteigen und dann in den Normalbereich zurückkehren können, wenn der Patient sich von der Krankheit erholt [57, 62].

Kommt es zum weiteren Fortschreiten der Erkrankung, so sinken auch die Gesamt-T<sub>4</sub>-Konzentrationen in den hypothyreoten Bereich ab und es resultiert das Low-T<sub>3</sub>-low-T<sub>4</sub> Syndrom [15], welches für den Patienten als prognostisch ungünstig gesichert ist (Anstieg der Letalität) [30, 37, 57, 62]. Die Zusammenhänge sind in Abb. 1 schematisch dargestellt.

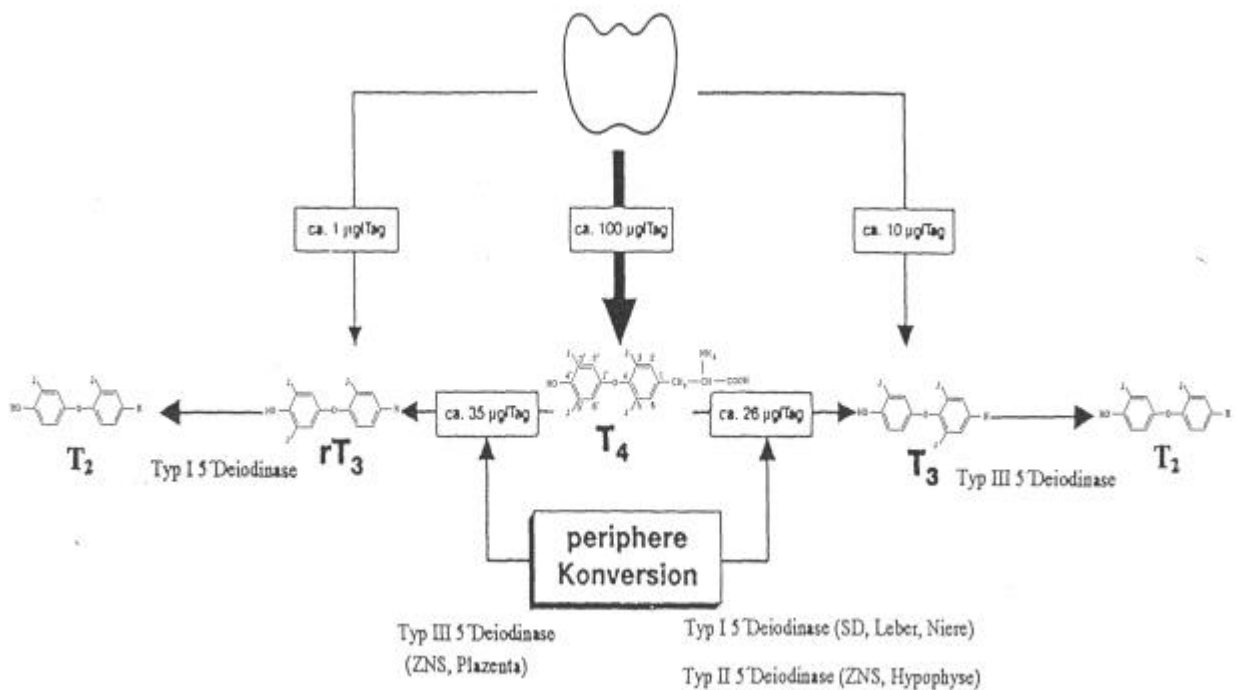


**Abb. 1** Zusammenhang zwischen Änderungen der Schilddrüsenhormone im Serum und dem Schweregrad der Nonthyroidal Illness (aus LoPresti/Nicoloff [57]).

Bei schwerer erkrankten Patienten nehmen die  $T_3$ -Bildung, das Gesamt-Serum- $T_3$  sowie die freien Serum  $T_3$ -Konzentration weiter ab. Die Produktionsraten von  $rT_3$  sind wegen der verminderten Verfügbarkeit seiner Vorstufe  $T_4$  herabgesetzt, die Serum  $rT_3$ -Konzentrationen sind aufgrund der Verlangsamung des Abbaus dennoch erhöht. Dies liefert eine wichtige Möglichkeit zur Unterscheidung der Nonthyroidal Illness von der sekundären Hypothyreose (Ausfall des TSH), bei der die Serum- $rT_3$ -Konzentration niedrig sind. Bei Patienten mit einer primären Hypothyreose und einer schweren Begleitkrankheit bleiben die Serum-TSH-Spiegel auch hierbei erhöht. Bei Patienten nach thoraxchirurgischen Eingriffen wurde in der Literatur, sowie auch am Universitätsklinikum Essen durchgeführte Voruntersuchungen [73], mehrfach die Entwicklung des Low- $T_3$ -Syndroms beschrieben [16, 17, 34, 68, 74].

Zur Inaktivierung und Ausscheidung der Schilddrüsenhormone werden, wie Abb. 2 zeigt, nacheinander alle Jodatome abgespalten (Monodejodierungen). Die Erniedrigung des  $T_3$ , das etwa die 3-fache Stoffwechselwirkung von  $T_4$  hat, wird durch eine reduzierte Produktion von Trijodthyronin aus Thyroxin erklärt. Circa 80% des zirkulierenden  $T_3$  werden durch diese Konversion gebildet, nur 20% werden direkt aus der Schilddrüse sezerniert. Ursache für den Abfall der  $T_3$ -Konzentrationen ist eine verminderte Aktivität der Typ I 5'-Monodejodinase (5'DI) Aktivität, einem Enzym, das die Abspaltung eines Jodatoms vom Phenylring des Thyroxins (die sog. Außenringdejodierung), sowie den Abbau von  $rT_3$  in 3,3'-Dijodothyronin ( $T_2$ ) katalysiert [3, 46, 55]. Dieser Aktivitätsverlust erklärt ferner den Anstieg des  $rT_3$ , das aus

Thyroxin unter Abspaltung eines Jodatoms an Position 5 des Thyrosylring (sog. Innenringdejodierung) entsteht. Reverse  $T_3$  besitzt im Metabolismus nur geringe thyreomimetische Eigenschaften. Es wird ebenfalls durch die Typ I 5'-Deiodinase zu 3,3'-Dijodthyronin ( $T_2$ ) abgebaut. Somit ist sowohl die verminderte Umwandlung von  $T_4$  zu  $T_3$  als auch der verminderte Abbau von  $rT_3$  Folge einer selektiven Störung der Typ I 5'-Monodejodierung. Im Schilddrüsenhormonhaushalt werden bisher 3 Typen der 5'-Deiodinase beschrieben [29]. Die Funktionen der Typ II (5'DII) und III 5'-Deiodinase (5-D) bestehen ebenfalls im Abbau der Schilddrüsenhormone. Dabei wird die 5'DII ebenfalls als selenhaltiges Protein beschrieben [43].



**Abb. 2** Schilddrüsenhormonmetabolismus. Modifiziert nach Köhrle [45, 46]

Diese reduzierte Iodothyronin-dejodinase Aktivität kann außerdem durch sog. Konversions-Inhibitoren wie z.B. Propanolol, Amiodarone, Corticoide (Dexamethason), Propylthiouracil und Dopamin verstärkt werden [85, 95]. Ferner lösen freie Radikale, wie z.B. Wasserstoffperoxyd und Hydroxylradikale, oxidative Prozesse aus und modifizieren so die Aktivität der Enzyme und das Bindungsverhalten von Rezeptoren. Infolgedessen senken Störungen und Pharmaka, die die  $T_3$ -Bildung beeinträchtigen, die Serum  $T_3$ -Konzentration.

Ein weiterer Stoffwechselweg zur Metabolisierung von  $T_4$  zu  $T_3$  und ihrer Metabolite ist die Konjugation mit Glukuronat und Sulfat in der Leber. Etwa 20% von  $T_4$  und  $T_3$  durchlaufen eine oxidative Desaminierung und Decarboxylierung der Alanin-Seitenkette zu Tetrajod- und Trijodthyroessigsäure (Tetrac und Triac). Diesen „alternativen Metaboliten“ wird eine TSH-supprimierende Wirkung zugeschrieben [12, 62]. So konnten erhöhte  $T_3$ -Sulfat Konzentrationen bei Patienten mit nichtthyreoidalen Erkrankungen gemessen werden [79]. Außerdem wird der Abfall des Gesamtthyroxins, das zu über 99,98 % an entsprechende Bindungsproteine (wie das Thyroxin-bindende Globulin (TBG)) und zu einem geringeren Teil an Transthyretin und Albumin gebunden ist, durch Bindungsinhibitoren wie z.B. freie Fettsäuren (Ölsäure) und Zytokine (IL6, TNF?) beschrieben [14, 15]. Diese verändern die Proteinbindungskapazität bzw. Affinität für Schilddrüsenhormone, wodurch sich die Gesamthormonkonzentration verändert, nicht jedoch die freie Thyroxinfraktion.

Infolge der beschriebenen ungünstigen Prognose des Euthyroid-Sick-Syndrom wurde in klinischen Studien der Frage nachgegangen, ob ein Ausgleich des körpereigenen Defizits z.B. durch die Gabe von Schilddrüsenhormonen geeignet ist, den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. So publizierten Brent und Hershman 1986 [11] Ergebnisse der Thyroxin-Substitution bei Sepsis-Patienten. Sowohl die Patienten der Verumgruppe, als auch die Patienten der Placebogruppe konnten nicht von der Medikation profitieren, die Letalität betrug in beiden Gruppen jeweils 75%. Klemperer et al. [39] berichteten 1995 über die Auswirkungen der Substitution mit Trijodthyronin oder Placebogabe bei 142 Patienten, die einem koronarchirurgischen Eingriff unterzogen wurden. Danach wurde eine Normalisierung der  $T_3$ -Konzentration im Serum, sowie eine Steigerung der Auswurfleistung des Herzens und einer Senkung des systemischen Gefäßwiderstandes nach Hormonsubstitution beobachtet. Hinsichtlich Morbidität und Letalität resultierten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Hormonsubstitution erfolgte als Infusion nach Aufhebung der Aortenabklemmung über einen Zeitraum von 6 Stunden.

1987 fand Beckett et al. in tierexperimentellen Versuchen erste Hinweise auf einen Zusammenhang von Selen und der Konversion von  $T_4$  zu aktivem  $T_3$  [4].

Selen wurde 1817 durch den schwedischen Chemiker Berzelius entdeckt und wegen seiner blaßgelben Farbe nach der Mondgöttin Selene benannt. Es steht in der VI. Hauptgruppe des Periodensystems der Elemente und wird zu den Halbmetallen gezählt [81]. 1957 gelang Schwarz und Folz der Nachweis der Essentialität dieses Spurenelementes für den menschlichen Körper

[81]. 1990 wurde das Enzym Typ I 5'-Monodeiodinase erstmals als Selenoprotein beschrieben, welches Selenozystein im aktiven Zentrum enthält [6]. Bisher sind ca. 25 Selenoproteine bekannt [5, 33, 35, 44, 45, 84].

Eines der wichtigsten Selenoproteine ist die Glutathionperoxidase, welche 1973 entdeckt wurde [75]. Sie enthält pro Mol Enzym vier Mol Selen in Form von Selenozystein. Die Glutathionperoxidase katalysiert die Reduktion von Wasserstoffperoxyd ( $H_2O_2$ ) und Lipidperoxyden zu Wasser bzw. Alkohol und Sauerstoff. Inzwischen kennt man vier Typen dieses Enzyms, die sich in ihren Aminosäuresequenzen unterscheiden. Sie weisen eine jeweils unterschiedliche Gewebeverteilung und Substratspezifität auf. So reduziert die zytosolische GSH-Px, die man in den Erythrozyten und der Leber findet, wasserlösliche Hydroperoxyde, während die extrazelluläre Form (plasmatische GSH-Px) bevorzugt Lipidperoxyde umsetzt. Des Weiteren sind im Verdauungstrakt die gastrointestinale GSH-Px und die membrangebundene Phospholipid-Hydroperoxyd GSH-Px bekannt, die membranständige Lipid- und Cholesterinperoxyde reduzieren und so Membranen vor oxidativer Zerstörung und Zellen vor freien Radikalen schützen [75]. Freie Radikale z.B. Wasserstoffperoxyd, Singulett-Sauerstoff ( $^1O$ -Radikal) und Hydroxylradikal ( $^1OH$ -Radikal) entstehen endogen kontinuierlich als Nebenprodukte des Stoffwechsels, z.B. beim Fettsäureabbau, sowie bei Entzündungsprozessen, Abwehr von Bakterien und Viren oder der Zerstörung von körperfremdem Material. Aber auch durch exogene Faktoren, wie z.B. Medikamente, Nikotin, Ultraschall oder Röntgenstrahlen, entstehen reaktionsfähige Radikale, die zu einer Zellschädigung führen können, bei der das Selen-abhängige Glutathionperoxidase-Enzymsystem als antioxidatives Schutzsystem die entscheidende Rolle spielt [26, 51, 86].

In der Natur kommt Selen sowohl in pflanzlichen als auch in tierischen Produkten vor allem in Form von Selenoproteinen vor. Dabei ist dieser Anteil zum einen vom Bodengehalt, zum anderen von der Selen-Menge im Futter der Tiere abhängig. Die gastrointestinale Absorption von anorganischem Selen (Selenat, Selenit) findet aktiv im distalen Ileum sowie über passive Diffusion statt. Organisches Selen wird in Form von Selenoaminosäuren über transepitheliale Transporter absorbiert [96]. Selen liegt im Körper vor allem als Bestandteil von Proteinen vor. Die höchste Selen-Konzentration findet sich in der Schilddrüse [1, 35, 43].

Die empfohlene Selen-Zufuhr der Deutschen Gesellschaft für Ernährung liegt bei 20-100  $\mu g$ /die, um den Mindestbedarf von 1  $\mu g$ /kg KG/die abzudecken [21]. Die mittlere tägliche Selen-

Aufnahme in der BRD liegt aber derzeit bei 38 µg für Frauen und 47 µg für Männer, so daß Deutschland zu den Selen-unterversorgten Länder zählt [25, 65, 81].

Eine Selenmangelerkrankung ist die Keshan-Erkrankung, die eine endemisch vorkommende dilatative Kardiomyopathie ist und mit dem Vorkommen selenarmer Böden in China korreliert [13]. Einen deutlichen Rückgang dieser Erkrankung erreichte man, nachdem man die davon betroffene Bevölkerungsgruppe mit Selen in Form von Selenit versorgt hatte [65, 81]. Eine andere mit Selenmangel im Zusammenhang gebrachte Krankheit ist die Kashin-Beck-Erkrankung, die eine Variante der dystrophischen Osteoarthritis und Spondyloarthritis darstellt [61, 91]. Dabei liegt eine Störung des enchondralen Wachstums der kurzen und langen tubulären Knochen vor. Auch diese Erkrankung konnte mit Selen-Substitution günstig beeinflusst werden. In den westlichen Industrieländern wird derzeit noch über Auswirkungen einer suboptimalen Selenversorgung diskutiert. Einige Studien belegen eine protektive Funktion von Selen vor kardiovaskulären Erkrankungen [54, 70, 76-78, 86] und malignen Neoplasien [9, 18, 47, 48, 80], eine Letalitätssenkung bei akuter Pankreatitis [49, 50, 97], sowie eine bedeutende Rolle bei der humoralen und zellulären Immunabwehr [22, 58]. Zur Bewertung des Selenstatus dient die Bestimmung der Glutathionperoxidase im Serum, die eine suboptimale Selenversorgung relativ schnell anzeigt [81]. Eine als Karikatur dargestellte Zusammenfassung der Geschichte des Spurenelements Selen wird in Abb. 3 dargestellt.



**Abb. 3** Die Geschichte des Spurenelements Selen. Quelle: Köhrle [43]

Die Erkenntnis, daß die Typ I 5'-Deiodinase ein selen-haltiges Enzym ist und deren verminderte Aktivität als weitere Ursache der Nonthyroidal Illness gilt, bewegte einige Wissenschaftler dazu, den Selenmangel, der bei diesen Patienten gleichzeitig vorliegt, auszugleichen [32, 92]. Unter Selen-Substitution kam es schließlich auch zu einer Normalisierung der T<sub>3</sub>-Konzentration, verbunden mit einer erniedrigten Letalität der Patienten [99]. Auch Gärtner et al. [28] konnten

bei Patienten mit schwerer Sepsis durch Selen-Substitution eine niedrigere Inzidenz an akutem Nierenversagen und eine Steigerung der Überlebensrate nachweisen.

Studien, die den Einfluß einer postoperativen Selen-Substitution auf die Schilddrüsenhormon-Parameter bei Patienten mit koronarchirurgischen Eingriff unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation untersuchten, liegen bisher noch nicht vor. Ziel dieser Studie ist, die Zusammenhänge dabei näher zu prüfen.

Dabei ergeben sich bei den Patienten, die sich einem koronarchirurgischen Eingriff unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation unterziehen, im einzelnen folgende Fragen:

Kann durch eine adäquate Selen-Substitution

1. der postoperative Selen-Mangel beseitigt werden?
2. der Ausprägungsgrad des Low-T<sub>3</sub>-Syndroms signifikant abgeschwächt und eine konsekutive Normalisierung der Schilddrüsenhormonparameter in der postoperativen Phase erreicht werden?
3. Wird eine klinische Besserung (erhöhter Cardiac Index) mit Verringerung der postoperativen Komplikationsrate (weniger Rhythmusstörungen, erniedrigte Letalität) durch eine Selen-Substitution erreicht?

## **2. Patienten und Methoden**

### 2.1 Patienten

In die prospektive randomisierte Studie wurden 47 Patienten aufgenommen, die sich in der Abteilung für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie des Klinikums der Universität Gesamthochschule Essen im Zeitraum Juli 1997 bis Mai 1998 einem koronarchirurgischen Eingriff (Myokardrevaskularisation mittels ACVB mit/ohne IMA-Bypass) unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation unterzogen.

Ausgewählt wurden Patienten mit fortgeschrittener diffuser koronarer Herzerkrankung. Ausschlusskriterien waren geplante Kombinationseingriffe (ACVB + Klappenersatz oder -rekonstruktion, Ventrikulaneurysmaresektion ect.) oder Rezidiveingriffe, autonome Schilddrüsenerkrankungen oder eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen in der Vorgeschichte, eine vorangegangene Behandlung mit Amiodaron, sowie eine bereits präoperativ eingeleitete pharmakologische Therapie (positiv inotrope Medikamente) oder mechanische Therapie (intraaortale Ballonpulsation) wegen eines Low-cardiac-output-Syndroms.

Allen Patienten wurden Ablauf und Zielsetzung der Studie erklärt und das schriftliche Einverständnis zu den zusätzlichen Blutprobenentnahmen sowie zu der gegebenenfalls erfolgenden intravenösen Selen-Substitution eingeholt.

Der Beobachtungszeitraum eines Patienten betrug 7 Tage. Unmittelbar vor der Operation wurden die Patienten entsprechend dem Randomisierungsschema entweder der Verumgruppe (mit Selen-Substitution) oder der Kontrollgruppe (ohne Selen-Substitution) zugeteilt. Somit ergab sich eine Anzahl von 23 Patienten (2 Frauen und 21 Männer) in der Kontrollgruppe und 20 Patienten (2 Frauen und 18 Männer) in der Verumgruppe. Vier Patienten (eine Frau und drei Männer) mit glattem, postoperativen Verlauf mußten wegen Bettenmangels vorzeitig verlegt werden, so daß der Studienverlauf und die Datenerhebung nicht abgeschlossen werden konnte.

#### *2.1.1 Kontrollgruppe*

Die Kontrollgruppe bestand aus 23 Patienten (2 Frauen (W), 21 Männer (M)) im Alter von 53-76 Lebensjahren (Durchschnittsalter 64,1 +/-7,0 (SD) Lebensjahre). Die durchschnittliche Körpergröße lag bei 175,0 +/-8,8 cm, das Durchschnittsgewicht bei 83,2 +/-17,3 kg und die mittlere Körperoberfläche bei 1,97 +/-0,2 m<sup>2</sup>. Der errechnete mittlere Body Mass Index (BMI) der Kontrollgruppe lag somit bei 27,7 +/-3,9 kg/m<sup>2</sup> (Tab. 2).



Bei allen Patienten war eine koronare Herzkrankheit meist im Schweregrad einer koronaren Dreifäßerkrankung (21 Patienten) Operationsindikation. Davon wiesen 5 Patienten eine signifikante Hauptstammstenose auf. 13 Patienten wurden nach der erweiterten funktionellen NYHA-Klassifikation der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie dem Grad 1-4, 10 Patienten dem Grad 5-7 zugeordnet (Tab. 4 im Anhang). Anamnestisch erlitten 9 Patienten präoperativ schon einen Myokardinfarkt, bei 3 Patienten waren sogar zwei Herzinfarkte bekannt. Dabei sind 2 Patienten mit perkutaner transluminärer Koronarangioplastie (PTCA) und Stentimplantation vorbehandelt worden. Vier Patienten erlitten zuvor einen Hirninfarkt. Als weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren bestand bei über 65% der Patienten eine arterielle Hypertonie, bei der Hälfte der Patienten eine behandlungspflichtige Hyperlipidämie und bei 9 Patienten war ein Diabetes mellitus Typ 2 bekannt.

### *2.1.2 Verumgruppe*

Von den insgesamt 43 Studienteilnehmern erhielten 20 (2 Frauen und 18 Männer) eine Substitution mit Natriumselenit entsprechend dem Randomisierungsschema. Das mittlere Patientenalter dieser Verumgruppe lag bei 62,6 +/-9,9 Lebensjahren (Min-Max: 40-79 Lebensjahre), die durchschnittliche Körpergröße bei 172,5 +/-5,1 cm und das mittlere Körpergewicht bei 81,9 +/-9,6 kg. Der errechnete durchschnittliche BMI ergab 27,4 +/-2,5 kg/m<sup>2</sup>, bei einer mittleren Körperoberfläche von 1,9 +/-0,1 m<sup>2</sup> (Tab. 2).

Ebenfalls wie in der Kontrollgruppe war bei allen Patienten eine koronare Herzkrankheit, bei 80% als koronare Dreifäßerkrankung, bekannt. 6 Patienten wiesen dabei eine signifikante Hauptstammstenose auf. Der klinische Schweregrad lag bei 12 Patienten im NYHA-Grad 1-4, bei 7 Patienten lag NYHA-Grad 5-7 vor. Anamnestisch hatten hier 7 Patienten (35%) bereits einen oder mehrere Myokardinfarkte erlitten. Bei 70% der Patienten lag eine arterielle Hypertonie und bei 11 Patienten (55%) eine Hyperlipidämie vor. Außerdem bestand bei 6 Patienten ein Diabetes mellitus Typ 2 als weiterer Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung. Die koronare Herzerkrankung wurde bei vier Patienten der Verumgruppe mit perkutaner transluminärer Koronarangioplastie (PTCA) und Stentimplantation vorbehandelt. Eine elektive Operationsindikation bestand bei 6 Patienten, d.h. die Patienten wurden auf eine Warteliste gesetzt, bei 7 Patienten war die Indikationsstellung zur Operation dringlich, d.h. ohne Unterbrechung der Hospitalisation von Indikationsstellung bis zur Operation und zwei Patienten galten als Notfälle (Tab. 6 im Anhang).

## 2.2 Studiendesign

Die Selen-Substitution der Verumgruppe erfolgte mit Selenase<sup>®</sup> pro injectione, einem Produkt der Firma GN Pharm Arzneimittel GmbH Fellbach (BRD). Als Wirkstoff ist Selen dabei in Form von Natriumselenit-Pentahydrat ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) enthalten. Eine Injektionsflasche zu 10 ml Injektionslösung enthält 500 µg reines Selen als Natriumselenit-Pentahydrat in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung. Die Substitution wurde sofort postoperativ nach Verlegung des Patienten auf die Intensivstation mit 500 µg Selenase<sup>®</sup> in 90 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung als intravenöse Kurzinfusion begonnen. Direkt anschließend wurden 1000 µg Selenase<sup>®</sup> in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung kontinuierlich über einen Zeitraum von 24 Stunden mittels Perfusor intravenös verabreicht. Jeweils am 1., 2. und 3. postoperativen Tag wurde diese intravenöse Dauerinfusion unter denselben Kautelen wiederholt. Damit erhielt jeder Patient der Verumgruppe postoperativ in dem Zeitraum bis zum vierten postoperativen Tag insgesamt 4500 µg reines Selen als Natriumselenit-Pentahydrat.

Die Art der postoperativen Nachbehandlung der Patienten beider Gruppen zeigte keine Unterschiede. Das Protokoll der angewandten Meßmethoden und Untersuchungen ist unter dem Punkt 2.3 zusammenfassend dargestellt.

## 2.3 Anästhesie, Operationstechnik, Kardioprotektion und Verlauf

### 2.3.1 Anästhesie und intraoperatives Monitoring

Die Anästhesieführung erfolgte nach einem standardisierten Protokoll in Allgemeinnarkose mit endotrachealer Intubation.

Die Patienten wurden mit jeweils 2 mg Flunitrazepam (Rohypnol<sup>®</sup>, Hoffmann-La Roche AG Grenzach-Wyhlen, BRD) per os am Vorabend der Operation und 90 min vor Anästhesiebeginn prämediziert.

Zur perioperativen hämodynamischen Überwachung der Patienten wurde vor Narkoseeinleitung in Lokalanästhesie die linke A. radialis oder A. femoralis zur Blutdruckmessung kanüliert und ein zentraler Venenkatheter im rechten Vorhof platziert. Von der rechten V. jugularis interna wurde ein Thermodilutionskatheter (Swan-Ganz-Katheter) in die Arteria pulmonalis eingeschwenkt.

Zur Narkoseeinleitung wurden 0,02 mg/kg KG Flunitrazepam, 0,01 mg/kg KG Fentanyl (Fentanyl-Janssen<sup>®</sup>, Janssen GmbH, Neuss, BRD) und 0,1 mg/kg KG Pancuronium (Pancuronium-Organon<sup>®</sup>, Organon Teknika GmbH, Oberschleißheim, BRD) intravenös injiziert, bei zunehmenden Bewußtseins- und Atemverlust wurden sie Patienten zunächst assistiert, dann kontrolliert über eine Maske mit einem Sauerstoff/Lachgasgemisch im Verhältnis 1:1 beatmet und anschließend intubiert. Zur Weiterführung der Narkose erfolgte eine kontrollierte Beatmung (AV1 Draeger, Lübeck, BRD) mit Sauerstoff/Lachgas im Verhältnis 1:1 und Isofluran (Forene<sup>®</sup>, Deutsche Abbott GmbH, Delkenheim, BRD) in einer inspiratorischen Volumenkonzentration von 0,5-0,8%. Wiederholte Dosen von Fentanyl (0,01mg/kg KG) und Pancuronium (0,025 mg/kg) wurden gegeben.

Intraoperativ erhielten die Patienten prophylaktisch 2,0 g Cefazolin (Gramaxin<sup>®</sup>, Boehringer Mannheim GmbH, BRD) und 500 000 kIE des Fibrinolysehemmers Aprotinin (Trasylo<sup>®</sup>, Bayer AG, Leverkusen, BRD). Die Medikation mit dem Diuretikum Furosemid (Lasix<sup>®</sup>, Hoechst AG, Frankfurt/Main, BRD) erfolgte nach Bedarf.

Der Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine erforderte die Vollheparinisierung mit 2,5 mg/kg KG Heparin (Liquemin<sup>®</sup>, Hoffmann-La Roche AG Grenzach-Wyhlen, BRD), so daß die ACT im Bereich über 500 Sekunden blieb.

### *2.3.2 Operationstechnik und Kardioprotektion*

Alle Patienten wurden von zwei Chirurgen nach standardisierten Verfahren operiert. Nach medianer Sternotomie erfolgte in der Regel die Präparation der linken A. thoracica interna (LIMA) durch den Operateur, während simultan von einem Assistenten Venenmaterial (V. saphena magna) von den unteren Extremitäten entnommen wurde. Nach Längseröffnung des Herzbeutels wurde die Aorta ascendens kanüliert (arterieller Zustrom) und eine Zweistufen-Kanüle über das rechte Herzohr in den rechten Vorhof bzw. die untere Hohlvene (venöser Abstrom) eingebracht. Anschließend wurde die Herz-Lungen-Maschine (CAPS-System, Stöckert München, BRD) angeschlossen und die extrakorporale Zirkulation in Gang gesetzt. Die Oxygenierung erfolgte mit einem Membran-Oxygenator (Cobe Excel, Cobe Laboratories, Heimstetten, BRD). Eine Kanüle für die antegrade Infusion der Kardioplegielösung wurde in die ascendierende Aorta eingeführt und gesichert.

Bei allen Patienten wurde ein kardiopulmonaler Bypass mit milder Hypothermie (Senkung der Kerntemperatur auf 32°C) und nicht-pulsatiler Perfusion durchgeführt. Während der Perfusion wurde der Hämatokrit im Rahmen der Verdünnungsperfusion zwischen 20 und 25% gehalten, das Pumpvolumen zwischen 1,8 und 2,2 l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup> und der mittlere arterielle Druck zwischen 50 und 60 mmHg eingestellt.

Zur Myokardprotektion wurde nach Aortenabklemmung 2-3 l kalte Bretschneider-Lösung zunächst mit einem Druck von ca. 120 mmHg in den Aortenbulbus infundiert. Nach Eintreten des diastolischen Herzstillstandes wurde zur Vermeidung der Entwicklung eines Myokardödems der Perfusionsdruck auf ca. 60 mmHg gesenkt. Anschließend fertigte der Operateur alle distalen Anastomosen. Rechtszeitig wurde dann mit der systemischen Wiedererwärmung des Patienten über die extrakorporale Maschineneinheit (Wärmeaustauscher) begonnen. Nach Wiederfreigabe der Koronardurchblutung durch Aufhebung der Aortenabklemmung fertigte der Chirurg die zentralen Anastomosen. Bei Auftreten von Kammerflimmern wurde mit 50J (Watt-sec) intern defibrilliert.

Während der Erholung des Herzens (ca. 20 Minuten) wurden retrosternale und intraperikardiale Drainagen eingelegt sowie Schrittmacherdrähte zur temporären Elektrostimulation aufgebracht. Unter Kontrolle der hämodynamischen Parameter wurde dann das Maschinenzeitvolumen schrittweise reduziert bis das Herz, unter Umständen mit medikamentöser positiv inotroper Unterstützung, die Pumpleistung wieder vollständig übernehmen konnte. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation, Entfernung der eingebrachten Kanülen sowie Antagonisierung der Heparinwirkung durch die Gabe von Protaminsulfat wurde der Thorax nach subtiler Blutstillung schichtenweise wieder verschlossen.

## 2.4 Perioperative Untersuchungen und Verlauf

### 2.4.1 Perioperative Intensivüberwachung und hämodynamische Messungen

Nach Abschluß der Operation wurden die Patienten auf die kardiochirurgische Intensivstation verlegt und bei komplikationslosem Verlauf nach Wiedererwärmung und Stabilisierung des Patienten eine frühzeitige Extubation angestrebt. Diese konnte zumeist noch am Abend des Operationstages durchgeführt werden.

Hämodynamische Messungen wurden bei allen Patienten routinemäßig prä-, intra- und postoperativ nach einem Standardschema durchgeführt. Nach Platzierung einer Kanüle in der A. radialis, eines zentral-venösen Katheters sowie eines Swan-Ganz Katheters in der Pulmonalarterie durch den Anästhesisten wurden folgende hämodynamische Parameter mittels Monitoren und Mehrkanalschreibern der Firma Siemens gemessen und registriert:

- Herzfrequenz (HF, Schläge·min<sup>-1</sup>)
- Mittlerer arterieller Druck (MAP, mmHg)
- Zentraler Venendruck (ZVD, mmHg)
- Mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP, mmHg)
- Pulmonalkapillärer Verschußdruck (PCWP, mmHg)
- Herzzeitvolumen (CO, l·min<sup>-1</sup>)
- Herzindex (CI, l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>).

Die Messungen und Registrierungen erfolgten im Operationssaal vor und nach Narkoseeinleitung, nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation, nach Sternumverschluß sowie auf der Intensivstation zunächst stündlich, dann in größeren Abständen.

Bei jedem Patienten wurde das Ausmaß der gegenfalls notwendigen postoperativen positiv inotropen Unterstützung protokolliert. Danach wurden die Patienten einem der vier Stadien des postoperativen Kreislaufzustandes entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (Tabelle 5 im Anhang) zugeordnet.

Bei allen Patienten wurden vor der Operation routinemäßig Elektrokardiogramme in den üblichen sechs Extremitäten- und sechs Brustwandableitungen aufgezeichnet. Zur Verlaufskontrolle erfolgte die EKG-Registrierung nach Eintreffen des Patienten auf der

Intensivstation sowie bei unauffälligem Verlauf jeweils am Morgen der folgenden Tage während des gesamten Klinikaufenthaltes.

Zur Diagnose eines perioperativen Myokardinfarktes wurden die biochemischen Marker CK-MB (CK-MB-Test NAC, E. Merck, Darmstadt, BRD) und cTroponin T (Enzym Test II<sup>®</sup>, Boehringer, Mannheim, BRD) im Serum bestimmt. Ein klinisch relevanter perioperativer Myokardinfarkt wurde bei CK-MB-Werten >45 U/l, cTroponin-Werten >3,5 ng/ml sowie entsprechenden EKG-Veränderungen (Linksschenkelblock oder neue pathologische Q-Zacke bzw. Äquivalente in den Brustwandableitungen) angenommen.

Ergaben die regelmäßigen hämodynamischen Messungen eine eingeschränkte Pumpleistung des Herzens, erfolgte eine medikamentöse Unterstützung mit positiv inotrop wirkenden Substanzen. Je nach Schweregrad wurden im Sinne einer Differentialtherapie folgende Medikamente eingesetzt:

- Dopamin (Dopamin Giulini<sup>®</sup>, Giulini Pharma GmbH, Hannover, BRD)
- Dobutamin (Dobutrex<sup>®</sup>, Lilly GmbH, Bad Homburg, BRD)
- Adrenalin (Suprarenin<sup>®</sup>, Hoechst AG, Frankfurt/Main, BRD)
- Amrinon (Wincoram<sup>®</sup>, Winthrop GmbH, Neu-Isenburg, BRD).

#### *2.4.2 Perioperative hämatologische Untersuchungen und laborchemische Meßmethoden*

Perioperative serielle Blutentnahmen zur Bestimmung der Konzentration der Schilddrüsenhormone, des Selengehaltes im Serum, der Glutathionperoxidase-Aktivität im Serum sowie des Hämoglobin- und Hämatokritwertes erfolgten zu folgenden Zeitpunkten:

- (a) präoperativ in der kardiochirurgischen Operationsabteilung nach Legen der arteriellen Kanüle
- (b) postoperativ direkt nach Eintreffen des Patienten auf der kardiochirurgischen Intensivstation
- (c) am Morgen des 1. postoperativen Tages
- (d) am Morgen des 2. postoperativen Tages
- (e) am Morgen des 3. postoperativen Tages
- (f) am Morgen des 4. postoperativen Tages
- (g) am Morgen des 5. postoperativen Tages .

Dabei erfolgten die Blutentnahmen (a) bis (c) aus der A. radialis (bzw. A. femoralis), die Blutabnahmen zu den Zeitpunkten (d) bis (g) aus dem zentralen Venenkatheter. Im einzelnen wurden dabei den Patienten jeweils zwei Serum-Monovetten zu je 10 ml Blut zur weiteren Bearbeitung, sowie jeweils eine Blutbildmonovette zur sofortigen Bestimmung des Hämoglobin- und Hämatokritwertes, abgenommen. Die Serum-Monovetten wurden direkt nach der Entnahme mit einer Zentrifuge der Firma Heraeus vom Typ Varifuge K bei 3000 U/min über 10 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum in bereits vorher beschriftet Röhrchen pipettiert, die verschlossen bei  $-20^{\circ}\text{C}$  bis zur Weiterbearbeitung gelagert wurden.

Nach Auftauen der eingefrorenen Serumproben wurden folgende Hormonbestimmungen routinemäßig im Hormonlabor des Universitätsklinikum Essen durchgeführt:

- (1) Thyroxin (T4)
- (2) Trijodthyronin (T3)
- (3) Freies Thyroxin (fT4)
- (4) Thyroidea Stimulierendes Hormon (TSH).

Weiterhin wurde das reverse Trijodthyronin (rT3) im Serum mit einem Radioimmunoassay (der Firma Byk-Sangtec Diagnostica FRG) im endokrinologischen Labor des Universitätsklinikum Essen bestimmt. Die bei den Untersuchungen verwendeten kommerziellen Assays einschließlich der unteren Nachweisgrenzen sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Sämtliche Messungen erfolgten als Doppelbestimmung und, um eine Interassay-Varianz zu vermeiden, wurden alle Proben eines Patienten in einem Assay bestimmt.



**Tab. 1** Bei den Hormonbestimmungen verwendete kommerzielle Assays

<b>Hormon</b>	<b>Assay</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Untere Nachweisgrenze</b>
T4	Chemilumineszensassay	ACS Ciba corning	14 nmol/l
T3	Chemilumineszensassay	ACS Ciba corning	0,38 nmol/l
ft4	Chemilumineszensassay	ACS Ciba corning	<5 pmol/l
TSH	Chemilumineszensassay	ACS Ciba corning	0,01 mU/l
rT3	RIA-mat rT3	Byk-Sangtec Diagnostica FRG	4,5 ng/dl

Die Messungen der Selen-Konzentrationen im Serum wurden in den Laboratorien der Firma GN Pharm Arzneimittel GmbH, Fellbach (BRD) mit Hilfe eines Graphitrohr-Atomabsorptionsassay der Firma Hitachi, Berlin (BRD) durchgeführt. Dabei wird die untere Nachweisgrenze mit 5,0 µg/l angegeben.

Die Bestimmungen der Aktivität der Glutathionperoxidase (GPx) im Serum wurde in Zusammenarbeit mit den Laboratorien der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. J. Köhrle) mittels eines gekoppelten enzymatischen Tests nach Beutler et al. [10] durchgeführt.

Die Bestimmung der Hämoglobinkonzentrationen (Hb) sowie der Hämatokritwerte (Hkt) erfolgte im Zentrallaboratorium des Klinikum der Universität-Gesamthochschule Essen mit dem Coulter Counter S-Plus STKR nach dem Prinzip der Widerstandsmessung.

## 2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der untersuchten Laborparameter erfolgte durch eine multivariante Varianzanalyse mit Meßwiederholung und anschließendem Scheffé-Test unter zu Hilfenahme des SAS-Computerprogramms (SAS Institute Inc., Cary, N.C., USA). Wechselbeziehungen einzelner Laborparameter untereinander wurden durch den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman bestimmt.

Für den Vergleich zwischen den Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test für diskrete Variablen, sowie der U-Test nach Wilcoxon für die stetigen (unverbundenen) Variablen herangezogen.

Zahlenwerte wurden, sofern nicht anders bezeichnet, als Mittelwert +/- der Standardabweichung (SD) angegeben. Ebenso wurde in den Grafiken der Verlauf der Mittelwerte +/- der Standardabweichung dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde dabei bei einem Fehler erster Art von  $p < 0,05$  mit einem Sternchen (\*) als signifikant und bei  $p < 0,01$  mit zwei Sternchen (\*\*) als hochsignifikant gekennzeichnet.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Gruppenbezogene präoperative klinische Patientendaten**

Von 43 Patienten der insgesamt 47 in die Studie aufgenommenen Patienten liegen komplette Daten vor. Vier Patienten mit glatten, postoperativen Verlauf mußten wegen Bettenmangels vorzeitig verlegt werden, so daß der Studienverlauf und die Datenerhebung nicht abgeschlossen werden konnte. Damit resultiert eine 20 Patienten umfassende Verumgruppe (mit Selen-Substitution) und eine 23 Patienten umfassende Kontrollgruppe (ohne Selen-Substitution). Die präoperativen klinischen Patientendaten der beiden Gruppen sind in der Tabelle 2 zusammengestellt. Bei den aufgeführten Variablen ergab der statistische Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

So liegt das mittlere Alter in der Kontrollgruppe bei 64,1 ± 6,9 Jahren und in der Verumgruppe bei 62,6 ± 9,9 Lebensjahren. Der Anteil kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie ist bei beiden Gruppen gleich häufig verteilt.

Bei der kardiovaskulären Untersuchung fanden sich bei sechs Patienten (30%) der Verumgruppe und fünf Patienten der Kontrollgruppe (21,7%) eine hämodynamisch signifikante Hauptstammstenose. Bei fünf Patienten der Kontrollgruppe konnte eine Linksventrikuläre Ejektionsfraktion von <30% nachgewiesen werden. Bei fast der Hälfte der Patienten fand sich präoperativ eine suffiziente Ejektionsfraktion von >50%. Es ergab sich bei den meisten Patienten eine elektive bis dringliche Indikation zur aortokoronaren Venenbypassoperation (siehe dazu Tab. 6 im Anhang). Bei jeweils zwei Patienten der Kontroll- und Verumgruppe wurde die Operation notfallmäßig innerhalb von 48 Stunden durchgeführt (Tab. 2).

**Tab. 2** Gruppenbezogene präoperative klinische Patientendaten (Mittelwerte +/-SD)

Variablen		Verumgruppe (n=20)	Kontrollgruppe (n=23)
Geschlecht (weiblich/männlich)		2/18	2/21
Alter (Jahre)		62,6 +/-9,9	64,1 +/-7,0
Körpergröße (cm)		172,5 +/-5,1	175,0 +/-8,8
Körpergewicht (kg)		81,9 +/-9,6	83,2 +/-17,3
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )		1,95 +/-0,1	1,97 +/-0,2
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )		27,4 +/-2,5	27,7 +/-3,9
Koronare Zwei- bis Dreifäßerkrankung		2	2
Koronare Dreifäßerkrankung		18	21
Assoziierte Hauptstammstenose		6	5
Präoperativer Myokardinfarkt		7	12
Linksventikuläre Ejektionsfraktion	<30%	3	5
	31-50%	9	8
	>51%	8	10
Diabetes mellitus		6	9
Arterielle Hypertonie		14	15
Hyperlipidämie		11	11
Präoperative PTCA und Stentimplantation		4	2
Erweiterte NYHA -Klassifikation *	Grad 1-4	12	13
	Grad 5-7	8	10
Klinischer Schweregradscore **	0-4	10	12
	5-10	10	11
Operationsindikation	elektiv	8	10
	dringlich	10	11
	Notfall	2	2

\*entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (siehe Tab. 4 im Anhang)

\*\* Risikostratifizierung nach den Richtlinien der Cleveland-Klinik (Loop et al., 1992) [56]

### 3.2 Gruppenbezogene intra- und postoperative chirurgische Daten

Die intra- und postoperativen chirurgischen Daten der Patienten der Verumgruppe und der Kontrollgruppe sind in der Tabelle 3 zusammengestellt. Bei den aufgeführten Variablen ergab der statistische Vergleich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die durchschnittlichen Gesamt-Operationszeiten der aortokoronaren Venenbypass-Operationen lagen in der Kontrollgruppe bei  $216,7 \pm 47,6$  min und in der Verumgruppe bei  $198,6 \pm 24,7$  min.

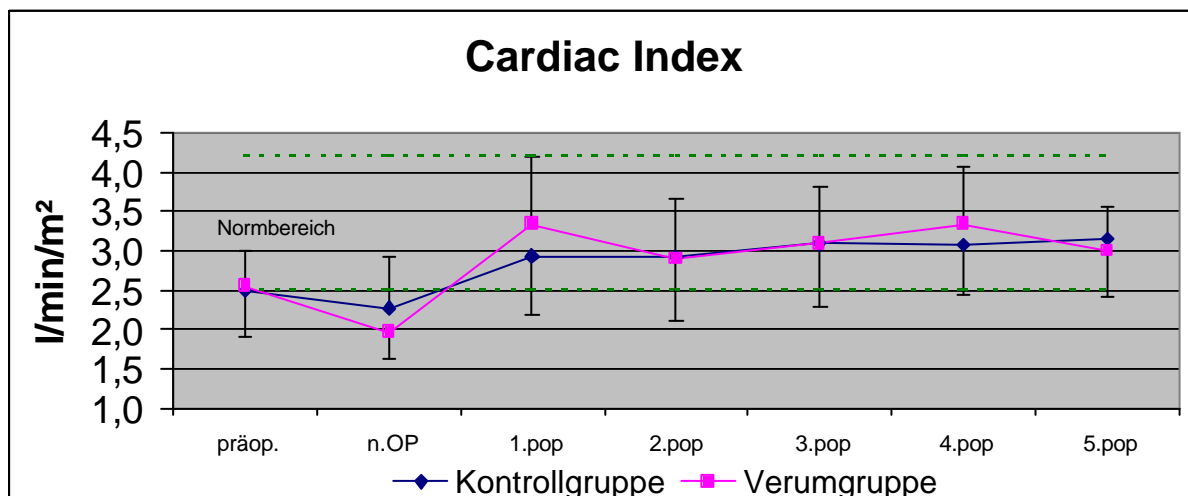
Für die Beurteilung des postoperativen Kreislaufzustandes wurde die Stadieneinteilung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie genutzt (siehe Tab. 5 im Anhang). Die Mehrzahl der Patienten von Kontroll- (69,5%) und Verumgruppe (80%) waren zum Operationsende ohne kreislaufwirksame medikamentöse Unterstützung kardiopulmonal stabil (Stadium 1 der Einteilung des postoperativen Kreislaufzustandes). Ein Low-output-Syndrom kam bei keinem Patienten vor (Stadium 4).

Der gruppenbezogene Verlauf der Werte des Cardiac Index (CI,  $l \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ) vor dem Eingriff und bis zum 5. Tag nach der Operation ist in der Abbildung 4 graphisch dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Werten der Verum- und der Kontrollgruppe wurden nicht gefunden.

Bei den in beiden Gruppen relativ häufig zu beobachtenden postoperativen Herzrhythmusstörungen handelte es sich zumeist (mit einer Ausnahme) um nicht bedrohliche, therapeutisch gut zu behobende Störungen in Form der Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern bzw. von ventrikulären Extrasystolen. Zwei Patienten der Verumgruppe erlitten einen perioperativen (nicht tödlichen) transmuralen Myokardinfarkt. In der Kontrollgruppe dagegen wurde diese Komplikation nicht beobachtet. Ein 72-jähriger Patient mit hohem Risikoprofil der Verumgruppe verstarb nach protrahiertem Verlauf mit generalisierter Infektion am 10. postoperativen Tag unter den Zeichen des Multiorganversagens. Bei einem 70-jährigen Patienten ebenfalls mit hohem Risikoprofil der Kontrollgruppe traten am 2. postoperativen Tag maligne, hämodynamisch wirksame ventrikuläre Extrasystolen auf, die trotz entsprechender Medikation im weiteren Verlauf zum Kammerflimmern führten. Die sofort eingeleiteten Reanimationsmaßnahmen blieben leider ohne Erfolg. Die Einwilligung zur Obduktion wurde von den Angehörigen nicht gegeben. Bei primär 47 in die Studie aufgenommenen Patienten und zwei postoperativen Todesfällen ergibt sich eine postoperative Gesamt-Letalität von 4,2%.

**Tab. 3** Gruppenbezogene intra- und postoperative chirurgische Daten (Mittelwerte +/-SD)

Variablen		Verumgruppe (n=20)	Kontrollgruppe (n=23)
Niedrigste Rektaltemperatur (°C)		32,2 +/-1,1	32,1 +/-1,2
Operationszeit (min)		198,6 +/-24,7	216,7 +/-47,6
Extrakorporale Zirkulation (min)		92,1 +/-24,2	111,3 +/-32,6
Aortenabklemmzeit (min)		52,5 +/-15,7	59,4 +/-16,0
Anzahl der distalen Anastomosen		3,2 +/-0,6	3,3 +/-0,7
Spontane kardiale Defibrillation		18	20
Postoperativer Kreislaufzustand	Stadium 1	16	16
	Stadium 2	4	7
	Stadium 3	-	-
	Stadium 4	-	-
Postoperative Rhythmusstörungen		7	8
Verweildauer auf der Intensivstation (d)		1,6 +/-1,19	1,5 +/- 1,10
Dauer der postoperativen Beatmung (h)		10,1 +/-4,7	10,5 +/-6,4
Patientenletalität		1/20 (5,0%)	1/23 (4,3%)



**Abb. 4** Gruppenbezogene perioperative Cardiac Index-Werte (Mittelwerte ±SD)

### 3.3 Biochemische Ergebnisse

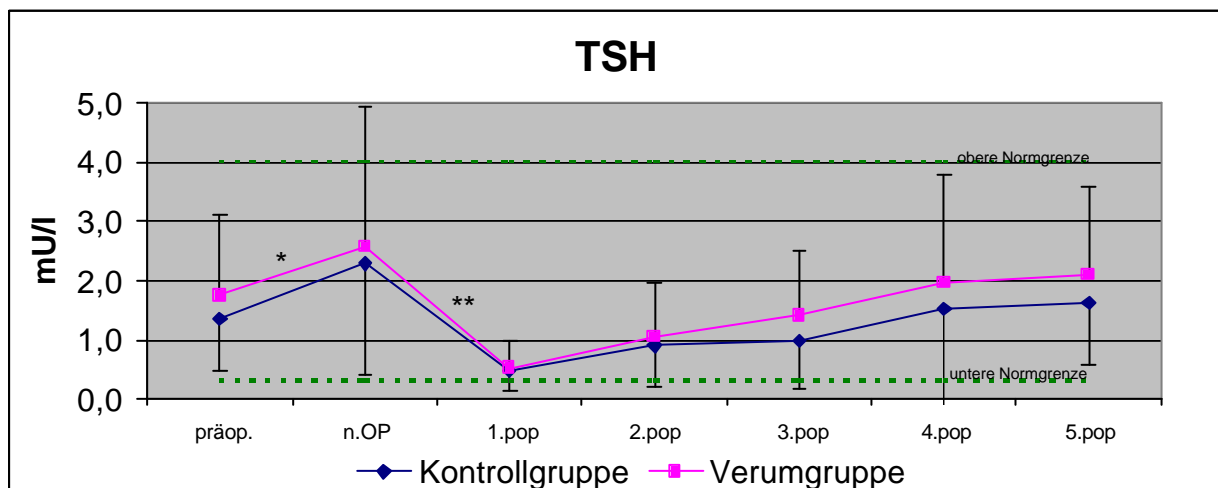
Neben den Auswirkungen des koronarchirurgischen Eingriffs unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation auf die Schilddrüsenfunktion zeigen die Ergebnisse außerdem den Einfluß einer Selen-Substitution auf die untersuchten Parameter des jeweiligen Patienten. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die statistische Auswertung der Schilddrüsenhormonparameter der Patienten nach aortokoronaren Venenbypass-Operation unterteilt nach Kontroll- und Verumgruppe.

#### 3.3.1 TSH-Konzentrationen

Bei allen Patienten, sowohl der Verum- als auch der Kontrollgruppe, lag der basale TSH-Wert, wie Abb. 5 zeigt, über den Beobachtungszeitraum hinweg im Referenzbereich.

Anhand des präoperativ normalen basalen TSH konnte eine relevante funktionelle Schilddrüsen-Autonomie bei allen Patienten ausgeschlossen werden.

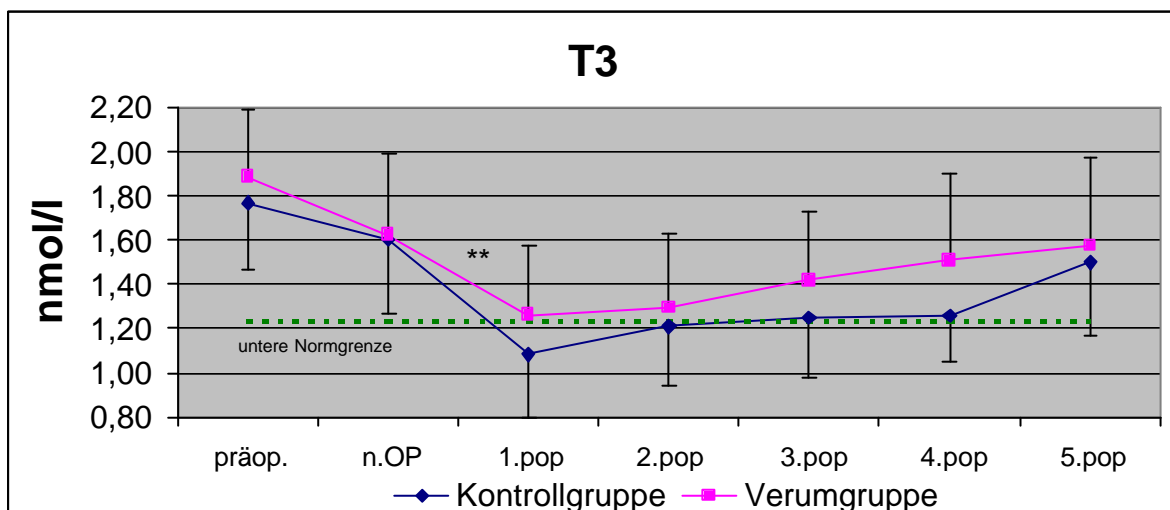
Der basale TSH-Wert nach der Operation zeigte sich in beiden Gruppen signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als der präoperative Wert. Einen Tag nach dem Bypass fielen die TSH-Serumkonzentration in beiden Gruppen gleich hochsignifikant ( $p < 0,01$ ) von  $2,58 \pm 2,35$  mU/l auf  $0,52 \pm 0,4$  mU/l ab. Im Anschluß daran kehrten die TSH-Werte kontinuierlich in den Bereich ihres präoperativen Ausgangsniveaus zurück, wobei die Werte der Verumgruppe über denen der Kontrollgruppe lagen.



**Abb. 5** Gruppenbezogene perioperative basale TSH-Konzentrationen (Mittelwerte  $\pm$ SD)

### 3.3.2 T3- Konzentrationen

Die T3-Serumkonzentrationen der Verumgruppe lagen über den gesamten Beobachtungszeitraum, auch schon präoperativ, leicht über den Werten der Kontrollgruppe (Abb. 6). In beiden Gruppen zeigte sich direkt nach der Operation bis zum ersten postoperativen Tag ein hochsignifikanter Abfall ( $p < 0,01$ ) des T3, in der Verumgruppe von  $1,62 \pm 0,3$  nmol/l auf  $1,26 \pm 0,3$  nmol/l und von  $1,6 \pm 0,3$  nmol/l auf  $1,1 \pm 0,3$  nmol/l in der Kontrollgruppe. Dabei lagen die Werte der Kontrollgruppe am ersten postoperativen Tag der Kontrollgruppe unterhalb des Referenzbereiches. Im Anschluß daran fand sich in beiden Gruppen eine kontinuierlich ansteigende Tendenz der T3-Werte in den Bereich der präoperativen Ausgangswerte.



**Abb. 6** Gruppenbezogene perioperative T3-Konzentrationen (Mittelwerte  $\pm$ SD)

### 3.3.3 rT3-Konzentrationen

Die Serumkonzentrationen des reversen T3 der Kontrollgruppe unterscheiden sich während des Studienzeitraums von denen der Verumgruppe. Präoperativ lagen die Werte beider Gruppen im mittleren Referenzbereich (Abb. 7). Im weiteren Verlauf zeigten sich die rT3-Werte der Verumgruppe außerhalb des oberen Normbereiches, aber dennoch im Verlauf nicht signifikant höher als die Werte der Kontrollgruppe. Deren Konzentrationen stiegen im postoperativen Verlauf von  $0,18 \pm 0,04$  ng/ml bis zum gemessenen Höchstwert von  $0,5 \pm 0,1$  ng/ml am dritten postoperativen Tag an. Die Werte der Verumgruppe dagegen lagen schon nach der Operation mit



0,4 ± 0,08 ng/ml oberhalb des Referenzbereiches und stiegen bis zum zweiten postoperativen Tag auf 0,8 ± 0,4 ng/ml an. Nach einem Abfall auf 0,6 ± 0,3 erreichten die Werte der Verumgruppe am 4. postoperativen Tag mit 0,9 ± 0,2 ng/ml den gemessenen Höchstwert. Im weiteren Verlauf zeigte sich ein signifikanter ( $p < 0,05$ ) Abfall dieser Werte auf 0,6 ± 0,1 ng/ml.

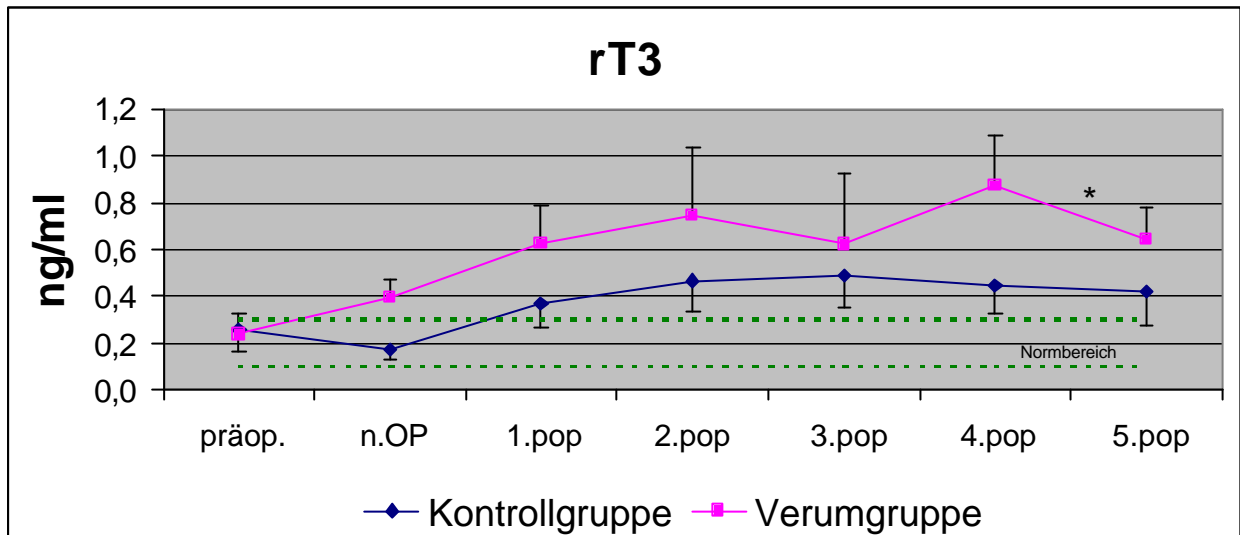


Abb. 7 Gruppenbezogene perioperative rT3-Konzentrationen (Mittelwerte ±SD)

### 3.3.4 T4-Konzentrationen

Alle gemessenen Gesamt-Thyroxin-Serumkonzentrationen lagen während des Beobachtungszeitraums innerhalb des Referenzbereiches (von 58-154 nmol/l). Beide Gruppen beschrieben dabei auch einen ähnlichen Verlauf der Konzentrationen (Abb. 8). Die präoperativen Werte lagen bei 99,17 ± 19,5 nmol/l und fielen im weiteren Verlauf, bis zum zweiten postoperativen Tag, hochsignifikant ( $p < 0,01$ ) auf 70,18 ± 19,2 nmol/l ab. Ab dem zweiten postoperativen Tag fand sich in beiden Gruppen eine ansteigende Tendenz der T4-Serumkonzentrationen.

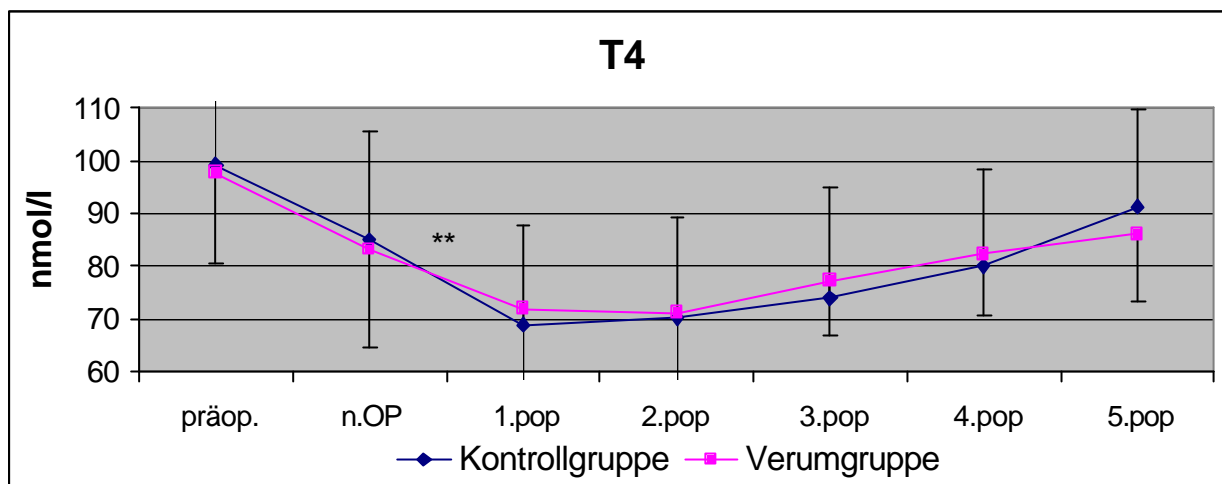


Abb. 8 Gruppenbezogene perioperative T4-Konzentrationen (Mittelwerte  $\pm$ SD)

### 3.3.5 fT4-Konzentrationen

Die freien T4-Konzentrationen, die im Verlauf alle im mittleren Normbereich (10-25 pmol/l) lagen, wiesen vor und im postoperativen Verlauf des ACVB in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen auf. Postoperativ zeigte sich in beiden Gruppen eine leichte Verminderung der Werte (Abb.9).

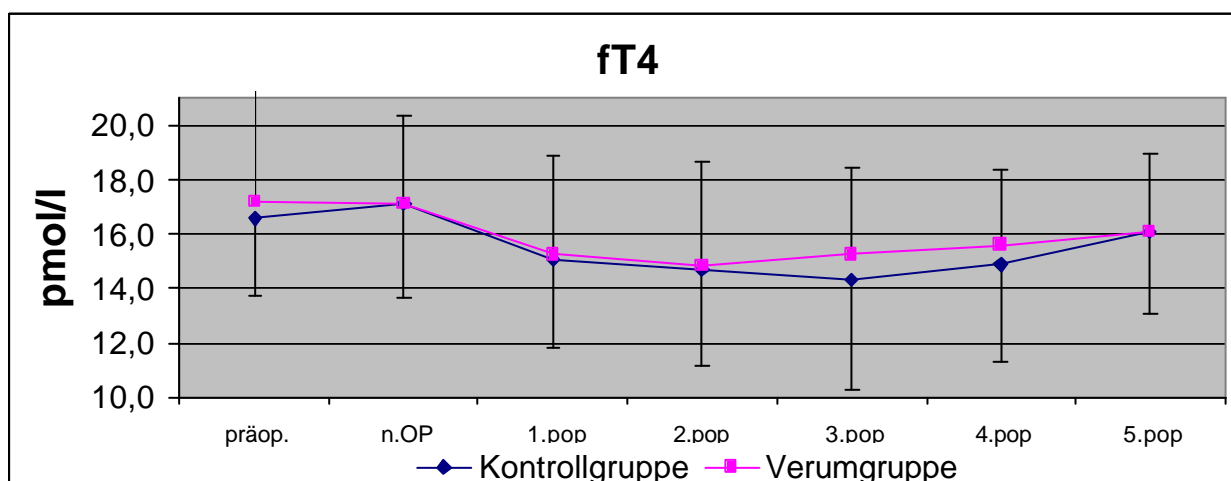
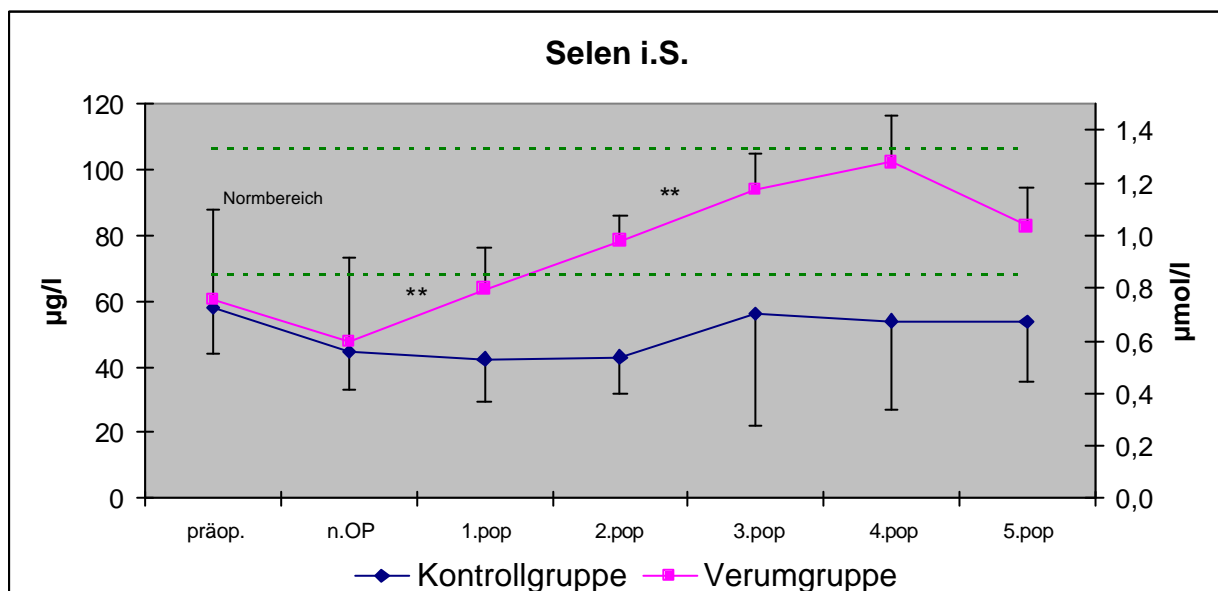


Abb. 9 Gruppenbezogene perioperative fT4-Konzentrationen (Mittelwerte  $\pm$ SD)

### 3.3.6 Selen-Konzentrationen

In den Serum-Selenkonzentrationen, wie in Abb. 10 dargestellt, wurden dagegen die Auswirkungen der Selen-Substitution der Verumgruppe deutlich. Die Selen-Serumkonzentrationen der Verumgruppe zeigten sich im gesamten Verlauf über denen der Kontrollgruppe. Die präoperativen Werte beider Gruppe liegen mit  $58,0 \pm 13,9$  und  $60,56 \pm 27,4$   $\mu\text{g/l}$  im subnormalem Bereich (Referenzbereich  $67\text{-}105\mu\text{g/l}$ ). Im weiteren Verlauf blieben die Konzentrationen der Kontrollgruppe mit  $42,5 \pm 13,1$   $\mu\text{g/l}$  weit unterhalb des Normbereiches. Dagegen stiegen die Selen-Konzentrationen der Verumgruppe postoperativ mit Beginn der Selen-Substitution hochsignifikant an ( $p < 0,01$ ) und zeigten sich am 4. postoperativen Tag mit  $102,24 \pm 14,4$   $\mu\text{g/l}$  im oberen Referenzbereich. Nach Abschluß der Selen-Substitution fielen die Konzentrationen dieser Gruppe vom 4. auf 5. postoperativen Tag wieder ab.



**Abb. 10** Gruppenbezogene perioperative Selen-Konzentrationen (Mittelwerte  $\pm$ SD)

### 3.3.7 Glutathion-peroxidase-Aktivitäten

In den GPx- Aktivitäten im Serum konnte kein Zusammenhang zur Selen- Substitution festgestellt werden. Die Werte der Verumgruppe lagen auch postoperativ nicht signifikant über denen der Kontrollgruppe (Abb. 11). Dagegen zeigten sich die postoperativen Aktivitäten der Verumgruppe signifikant ( $p < 0,05$ ) über der präoperativen GPx-Aktivitäten. Ein derartiger Verlauf ließ sich dagegen in der Kontrollgruppe nicht beschreiben.

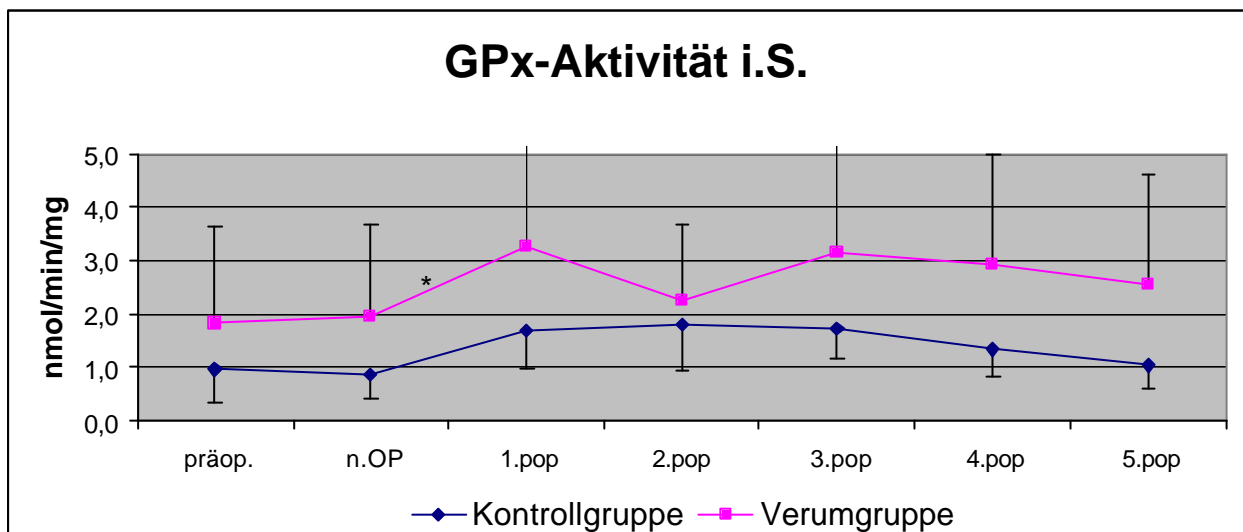


Abb. 11 Gruppenbezogene perioperative GPx- Aktivitäten (Mittelwerte  $\pm$ SD)

### 3.3.8 Hämoglobin- und Hämatokrit-Konzentrationen

In diesen beiden hämatologischen Parametern fand sich ein deutlicher Einfluß der ACVB auf den Organismus. Sowohl die Hämoglobin- als auch die Hämatokrit-Konzentrationen beider Gruppen lagen postoperativ hochsignifikant ( $p < 0,01$ ) unter den präoperativen Ausgangswerten (Abb. 12 und 13).

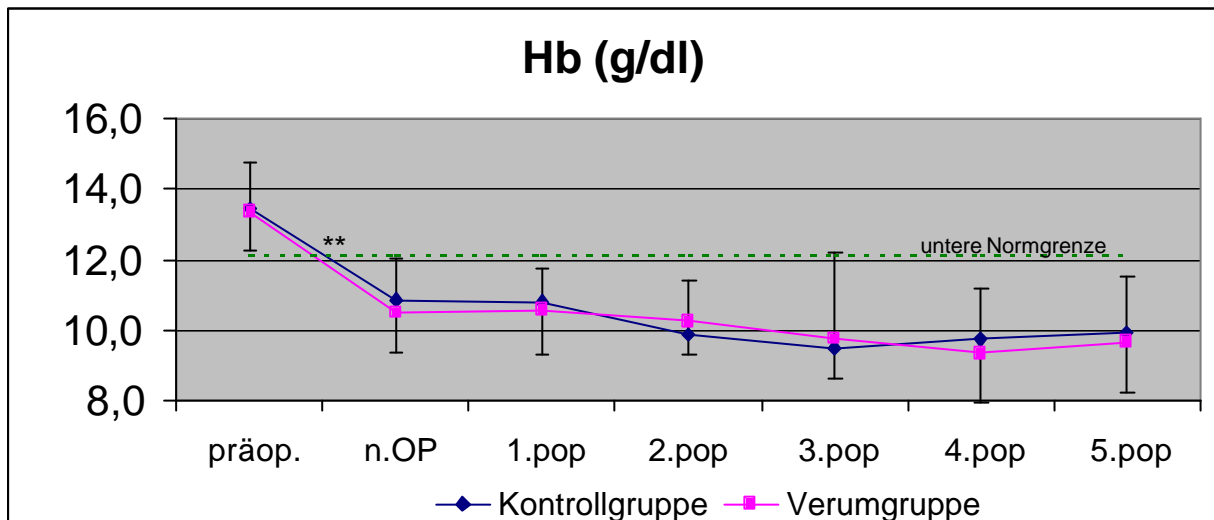


Abb. 12 Gruppenbezogene perioperative Hämoglobin-Konzentrationen (Mittelwerte  $\pm$ SD)

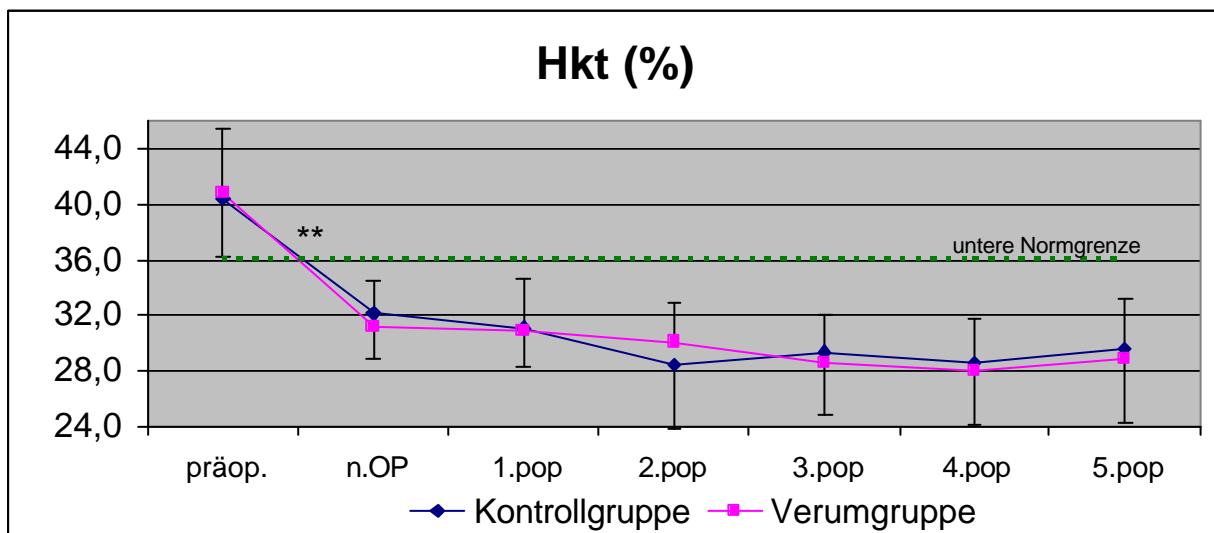


Abb. 13 Gruppenbezogene perioperative Hämatokritwerte (Mittelwerte  $\pm$ SD)

## **4. Diskussion**

Diese Studie zeigt die Auswirkungen koronarchirurgischer Eingriffe unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation auf den Schilddrüsenhormonmetabolismus, sowie den Einfluß einer postoperativen Selen substitution der Patienten bis zum fünften postoperativen Tag. So kommt es nach Randomisierung in eine Kontrollgruppe und eine mit Natriumselenit-substituierte Verumgruppe zu einem signifikanten Abfall von Serum-T3- und T4-Konzentrationen teils bis unter den Normbereich. Dabei findet sich in der Selen-substituierten Verumgruppe kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe. Wie schon von Reinhardt et al. [73] und in anderen Studien an Patienten mit kardiochirurgischen Eingriff beschrieben [16, 34, 39-42, 68, 74], entwickeln auch die Patienten in unserer Studie ein Low-T3-Syndrom. Während des 5-tägigen Beobachtungszeitraums läßt sich somit in beiden Gruppen am ersten postoperativen Tag der stärkste Ausprägungsgrad des Low-T3-Syndroms (niedrige T3- und T4-Konzentrationen bei inadäquat niedrigen TSH sowie erhöhten rT3-Konzentrationen) nachweisen.

Das erniedrigte T4 am ersten postoperativen Tag unserer Patienten unterstreicht den Schweregrad der Nichtthyreoidalen-Erkrankung und ist im Sinne eines Low-T3-T4-Syndroms zu deuten.

Die für das Low-T3-Syndrom charakteristische inadäquat erniedrigte TSH-Konzentration kann auch in der hier vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Dies kann durch den TSH-supprimierenden Effekt von Katecholaminen z.B. Dopamin [36, 37], aber auch durch die Suppression von TSH durch erhöhte Cortisolkonzentrationen, die bei koronarchirurgischen Patienten in anderen Studien schon beschrieben wurden [73], erklärt werden.

In einer vorangegangenen Studie auch am Universitätsklinikum Essen an Patienten mit aortokoronarem Venenbypass konnte intraoperativ eine Reduktion des T3 und rT3 bei verminderten T4-Bildung gezeigt werden. Erklärt wurde dies durch das mangelnde Substratangebot und Hemmung der Typ I 5'-Monodejodinase [73].

Aufgrund der lediglich 20%igen Reduktion des Hämatokrits läßt sich der Abfall der Schilddrüsenhormonkonzentration nicht alleine auf einen Hämodilutioneffekt zurückführen, was ebenfalls in anderen Untersuchungen belegt wurde [73].

Einige Autoren folgerten aus diesem Sachverhalt, daß die erniedrigten T3-T4-Konzentrationen eine Behandlungsindikation in Form einer Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen darstellen [38, 63, 64]. So konnte Brent und Hershman [11] bei Patienten mit schwerer Sepsis unter T4-Medikation keinen Unterschied in der Überlebensrate feststellen. Die Substitution von

T3 durch Klemperer et.al. [39-42] bei Patienten mit ACVB-Operation zeigen eine Normalisierung der T3-Konzentrationen, aber keinen signifikanten Einfluß auf die Mortalität [7, 23].

Aufgrund der Tatsache, daß die Konversion von T4 zu T3 durch das selenhaltige Enzym Typ I 5'-Monodejodinase erfolgt, und dies in mehreren Studien über Nichtthyreoidale Erkrankungen eine verminderte Funktion als Ursache des Low-T3-Syndroms aufweist, haben wir uns entschlossen, dies durch eine Selen-Substitution zu verhindern.

Mit dem Ziel der Normalisierung der Schilddrüsenhormonparameter und Abschwächung des Low-T3-Syndroms, sowie der damit verbundenen Besserung des klinischen Verlaufs wurden 20 Patienten direkt postoperativ mit einer Gesamtdosis von 4500µg Natriumselenit intravenös bis zum 4. postoperativen Tag substituiert.

Da die Schilddrüsenhormonparameter der Verumgruppe ohne wesentlich signifikanten Unterschiede dem postoperativen Verlauf der Werte der Kontrollgruppe folgen, kann davon ausgegangen werden, daß die Selen-Substitution keine signifikanten Veränderungen darauf bewirkt. Dennoch konnte in der Literatur gezeigt werden, daß beim Low-T3-Syndrom gleichzeitig ein Selenmangel der Patienten vorliegt [19, 24, 32, 92] und niedrige Selenkonzentrationen mit einer Zunahme der Inzidenz von Myokardinfarkten sowie anderen kardiovaskulären Erkrankungen [2, 47, 66-67, 76-78, 87-89, 93]. Ferner konnten nützliche Effekte einer Selen-Substitution auf den Schilddrüsenhormon-Metabolismus in schwerkranken Patienten erzielt werden können [52, 69, 99].

Bei den Selen-substituierten sepsisgefährdeten Patienten von Lehmann et al. [52] konnte in der gewählten Dosierung von täglich 2mal 500µg in der ersten Woche, 1mal 500µg täglich in der zweiten Woche und 3mal 100µg Natriumselenit intravenös in der dritten Woche rasch eine Normalisierung der Selenplasmaspiegel erzielt werden, aber auch eine deutliche Besserung des latenten Low-T3-Syndroms der Patienten in der Therapiegruppe. In dieser Studie wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß die T3-Synthese bei kritisch Kranken eng mit dem Selenstatus korreliert. Außerdem kam es während dieser Studie zu einer signifikanten Reduktion der Parameter des Radikalstoffwechsels (Malondialdehyd, reduzierte und oxidierte Glutathion).

In einer anderen Studie von Contempéré et al. [19] konnte durch die tägliche orale Gabe von 50µg Selen über zwei Monate ein signifikanter Abfall der T4, fT4 und rT3-Konzentration im Serum beschrieben werden. Die Konzentrationen T3 und TSH unterscheiden sich dabei nicht signifikant von der Placebogruppe. Diese Ergebnisse erklärte man sich durch die eingeschränkte Funktion der Typ I Deiodinase Aktivität bei Selenmangel, das ebenfalls in mehreren anderen Studien

beschrieben wird [4, 59, 60]. In jeder dieser Studien wurde die Selen-Substitution über einen wesentlich längeren Zeitraum als in unserer Studie durchgeführt.

Eine weitere Studie an Hämodialyse-Patienten konnte einen signifikanten Anstieg von Gesamt-T3 erst nach einer Selen-Substitution in einer Dosierung von 4,5µg Natriumselenit pro kg Körpergewicht über zwei Monate beobachtet werden [69].

Die Selenkonzentrationen im Serum aller Patienten unserer Studie sind präoperativ bis unterhalb des Referenzbereiches erniedrigt, und zeigen sich direkt postoperativ maximal erniedrigt. Die Ursache der erniedrigten präoperativen Selenspiegel ist unklar, angenommen wird die suboptimale Selenversorgung der deutschen Bevölkerung, die in der Literatur mehrfach beschrieben wurde [25, 65]. Die Werte der Kontrollgruppe bleiben auch über den gesamten Beobachtungszeitraum (bis zum fünften postoperativen Tag) hinweg signifikant unterhalb des Referenzbereiches. Derartige Selenkonzentrationen wurden ebenfalls in bisherigen Studien an intensivpflichtigen Patienten nach großen Operationen beschrieben [27, 32].

Eine andere Arbeit über hospitalisierte Patienten zeigte zum Zeitpunkt der Diagnose eines Euthyroid-Sick-Syndroms Plasma-Selen-Konzentrationen im oberen Normbereich. Dabei wurden aber die Grundkrankheiten der Patienten nicht benannt und ferner konnte eine stattgefundene Selen-Supplementation der Patienten im Rahmen einer parenteralen Ernährung nicht ausgeschlossen werden [92].

Die Bestimmung der Selenkonzentration im Plasma im Bezug zu denen im Serum, zeigen gleiche Verteilungsmuster, wobei sich die Bestimmung im Serum aufgrund eines geringeren analytischen Fehlers und weniger Störungen bei der Verarbeitung als günstiger erweist [31].

Die Selen Konzentrationen im Serum unserer Patienten der Verumgruppe sind dagegen schon 24 Stunden nach Beginn der parenteralen Substitution signifikant bis in den unteren Referenzbereich angestiegen. Im weiteren Verlauf zeigt sich bis zum vierten postoperativen Tag ein weiterer signifikanter Anstieg bis in den oberen Normbereich. Dies belegt, daß die angewandte parenterale Dosierung von Natriumselenit mit 500µg als Bolus und 1000µg innerhalb von 24 Stunden über 4 Tage für unsere Patienten nach ACVB suffizient ist. Der leichte Abfall der Selenkonzentrationen nach Abschluß der Substitution am vierten postoperativen Tag entspricht der physiologischen Selenausscheidung von ca. 12-18% nach intravenöser Gabe [GN Pharm]. Eine derartige Selensubstitution bei Patienten mit aortokoronarer Venenbypassoperation wurde in der Literatur bisher noch nicht beschrieben.



Um die Auswirkungen der Selensubstitution auf selenabhängige Enzymsysteme zu untersuchen, haben wir die Aktivitätsbestimmung der selenhaltigen Glutathionperoxidase im Serum der Patienten gewählt. Die Ausgangsaktivitäten der Verumgruppe liegen schon leicht oberhalb von denen der Kontrollgruppe, zeigen sich im Verlauf nach Beginn der Selenit-Substitution aber nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verändert. Ein Referenzbereich der GSH-Px-Aktivität im Serum ist bisher noch nicht beschrieben worden. Die GSH-Px-Aktivitäten der Kontrollgruppe unserer Studie steigen postoperativ kontinuierlich auf ein 70% höheres Niveau gegenüber dem Ausgangswert an und liegen am Ende des Beobachtungszeitraums wieder im präoperativen Aktivitätsbereich. Die Aktivitäten der Verumgruppe zeigen mehr einen schwankenden Verlauf, ebenfalls mit Anstieg der Aktivitäten um über 50%.

Ähnliche Ergebnisse zeigt eine andere randomisierte Studie von Lehmann et. al. [53] an Intensivpatienten, bei der ein Anstieg der GSH-Px Aktivität im Serum aber erst ab dem dritten Behandlungstag zu beobachten war. Die Natriumselenit Applikation in dieser Studie lief über drei Wochen und wurde in der ersten Woche auf täglich 2x500µg intravenös festgelegt. Ferner konnte in dieser Studie eine deutliche Besserungstendenz des latenten Low-T3-Syndroms bei den Intensivpatienten unter Selen-Therapie mit signifikantem T3-Anstieg gezeigt werden. In welcher Zeit es zu dieser Erholung der T3-Spiegel kam, konnte allerdings anhand der publizierten Ergebnisse nicht festgestellt werden.

In einer anderen Studie von Zelck et. al. [98] über den Wirkungsmechanismus der Selen-Substitution bei entzündlichen Erkrankungen zeigte sich nach beginnender signifikanter Aktivierung der GSH-Px im Serum eine Verminderung der Enzymaktivität am zweiten Behandlungstag mit Natriumselenit. Anschließend stieg die Aktivität wieder signifikant an. Eine Kontrollgruppe wurde hier aber nicht untersucht.

1997 wurde von Thiele et. al. [89] eine Studie über eine Selensubstitution bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt veröffentlicht, bei der 500µg Natriumselenit als Bolus und anschließend 500µg pro 24 Stunden über drei Tage intravenös, sowie ab dem vierten Tag bis zur Klinikentlassung täglich 3x100µg per os zum Einsatz kamen. Dabei stiegen die Serum-Selenwerte in der Verumgruppe ebenfalls signifikant an, befanden sich aber zu keinem Zeitpunkt außerhalb des Referenzbereiches. Die GSH-Px Aktivität in der Verumgruppe erhöhte sich ebenfalls signifikant. In dieser Studie zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit der Linksherz-Insuffizienz zugunsten der Selengruppe.

Eine andere prospektive Langzeituntersuchung dieser Arbeitsgruppe berichtete über hochsignifikant erniedrigte Serum Selenkonzentrationen bei Patienten mit chronisch-ischämischer Herzerkrankung ohne Herzinfarkt [87] mit der Folge, „daß, durch die herabgesetzte

Aktivität der GSH-Px, die Gefahr der myokardialen Zellschäden durch die erhöhte Konzentration von Peroxiden verstärkt wird, und ferner niedrige Selenkonzentrationen unter Sauerstoffmangel zu einer Progredienz des Herzinfarktes beitragen. Eine Substitutionstherapie wäre als therapeutischer Ansatz von daher möglich“. Allerdings wird die GSH-Px Aktivität in dieser Studie nicht bestimmt.

Anhand unserer Ergebnisse und der in der Literatur beschriebenen Auswirkungen einer Selen-Substitution kann davon ausgegangen werden , daß eine derartige Kurzzeit-Substitution, wie in unserer Studie, keinen signifikanten Einfluß auf die Schilddrüsenhormon-Parameter hat, es aber rasch zu einer Normalisierung der Serum Selen-Konzentrationen kommt.

Im Bezug auf die untersuchten postoperativen kardiopulmonalen Parameter in unserer Studie kann in der Verumgruppe keine signifikante klinische Verbesserung mit Verringerung der postoperativen Komplikationsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Somit zeigt sich auch hier kein Einfluß der postoperativen Selen-Substitution über 4 Tage in der gewählten Dosierung auf die Mortalität und den postoperativen Verlauf von Patienten nach aortokoronarer Venenbypass-Operation.

Somit ist durch die Selen-Substitution der Patienten mit aortokoronarer Venenbypassoperation eine Abschwächung des Low-T3-Syndroms und Normalisierung der Schilddrüsenhormonparameter in der postoperativen Phase, sowie eine klinischen Besserung mit Verringerung der postoperativem Komplikationsrate, mit unserer gewählten Durchführung der Substitution und Dosierung nicht erreicht worden. Der prä- und postoperative Selenmangel konnte durch die Substitution dieses essentiellen Spurenelements beseitigt werden.

Ob durch eine veränderte Dosierung und Dauer der Selen-Substitution eine signifikante Besserung der Nichtthyreoidalen Erkrankungen erreicht werden kann, bleibt nachfolgenden Studien überlassen.

## **5. Zusammenfassung**

Die Phase nach operativen Eingriffen ist durch ein Low-T<sub>3</sub>-Syndrom, d.h. niedrige Trijodthyronin (T<sub>3</sub>)- und Thyroxin (T<sub>4</sub>)-Konzentrationen bei inadäquat niedrigem Thyroidea stimulierenden Hormon (TSH) sowie erhöhten reversen Trijodthyronin (rT<sub>3</sub>) Konzentrationen, gekennzeichnet. Die T<sub>3</sub>-Konzentrationen sind aufgrund einer Konversionshemmung von T<sub>4</sub> zu T<sub>3</sub> durch eine verminderte Typ I 5'-Monodejodase Aktivität, einem Selenoprotein, erniedrigt.

Einige Studien zeigen, daß eine Selen-Substitution bei Schwerkranken den Ausprägungsgrad des Low-T<sub>3</sub>-Syndroms ändern kann. Bisher gibt es jedoch keine Studie, die den Einfluß einer Selen-Substitution auf die Schilddrüsenhormonparameter in der postoperativen Phase nach koronarchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation untersucht hat.

Wir untersuchten daher prospektiv die Schilddrüsenfunktion, die Selen-Konzentrationen und die Glutathionperoxidase-Aktivität im Serum von insgesamt 47 Patienten vor und täglich bis zum 5. postoperativen Tag nach koronarchirurgischen Eingriff unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation. Nach Randomisierung der Patienten in eine Verum- und in eine Kontrollgruppe, erhielten 20 Patienten direkt nach dem kardiochirurgischen Eingriff 500µg Natriumselenit intravenös als Bolus und 1000µg über 24 Stunden für 4 Tage. 23 Patienten dienten als Kontrollgruppe.

Die stärkste Ausprägung des Low-T<sub>3</sub>-Syndroms fand sich bei allen Patienten am ersten postoperativen Tag. Dabei zeigten sich im Verlauf weder die T<sub>3</sub>-Konzentrationen noch die anderen Schilddrüsenhormonparameter der Verumgruppe signifikant verändert als die der Kontrollgruppe. Die Selengabe ergab allerdings einen hochsignifikanten Anstieg der Serum-Selen-Konzentration in den hochnormalen Bereich. Die Glutathionperoxidase-Aktivität wurde durch Selen nicht beeinflusst.

Die untersuchten postoperativen Parameter wie der Cardiac Index und der Cardiac Output wurden ebenfalls durch die Selen-Substitution nicht signifikant beeinflusst.

Die parenterale Selen-Substitution in der gewählten Dosierung beseitigt somit den postoperativen Selen-Mangel der Patienten. Der Ausprägungsgrad des Low-T<sub>3</sub>-Syndroms in der postoperativen Phase nach aortokoronarer Venenbypassoperation wird durch die Selen-Substitution nicht beeinflusst. Außerdem kann durch eine derartige Selen-Zufuhr keine klinische Verbesserung mit Verringerung der postoperativen Komplikationsrate bei den Patienten beschrieben werden.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Aaseth J., Frey H., Glattre E., Norheim G., Ringstad J., Thomassen Y. (1990): Selenium concentrations in the human thyroid gland. *Biol.Trace.Element.Res.* 24, 147-152.
2. Auzepy P., Blondeau M., Richard Ch., Pradeau D., Therond P., Thuong T. (1987): Serum selenium deficiency in myocardial infarction and congestive cardiomyopathy. *Acta Cardiologica*, 161-166.
3. Beckett G.J., Arthur J.R. (1994): The iodothyronine deiodinases and 5' -deiodination. *Baillieres. Clin.Endocrinol.Metab.* 285-305.
4. Beckett G.J., Beddows S.E., Morrice P.C., Nicol F., Arthur J.R. (1987): Inhibition of hepatic deiodination of thyroxine is caused by selenium deficiency in rats. *Biochem.J.* 248, 443-447.
5. Behne D., Kyriakopoulos A. (1995): Neue Selenoproteine. *Med.Klin.* 90 (Suppl.I), 5-7.
6. Behne D., Kyriakopoulos A., Meinhold H., Köhrle J. (1990): Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a seleno-enzyme. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 173, 1143-1149.
7. Benett-Guerrero E., Jimenez J.L., White W.D., D'Amico E.B., Baldwin B.I., Schwinn D.A. (1996): Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 275, 687-692.
8. Berger M.M., Lemarchand-Beraud T., Cavadini C., Chiolerio R. (1996): Relations between the selenium status and the low T3 syndrome after major trauma. *Intensive.Care.Med.* 22(6), 575-581.
9. Berggren M., Gallegos A., Gasdaska J., Powis G. (1997): Cellular thioredoxin reductase activity is regulated by selenium. *Anticancer. Res.* 17, 3377-3380.
10. Beutler E., Duron O., Kelly B. (1963): Improved method for the determination of blood glutathione. *J.Lab.& Clin.Med.* 61, 882-888.
11. Brent G.A., Hershman J.M. (1986): Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 63(1), 1-8.
12. Burger A. (1986): Nondeiodinative pathways of thyroid hormone metabolism. In: *Thyroid hormone metabolism.* Kap.8, S. 255-276. New York: Marcel Dekker.
13. Chen X., Yang G., Chen J., Wen Z., Ge K. (1980): Studies on the relations of selenium and Keshan disease. *Biol.Trace.Elem.Res.* 2, 91-107.
14. Chopra I.J., Chopra U., Smith S.R., Reza M., Solomon D.H. (1975): Reciprocal changes in serum concentration of 3,3'5'-Triiodothyronine (reverse T3) and 3,5,3'-Triiodothyronine (T3) in systemic illness. *J.Clin.Endocrinol-Metab.* 42, 1043-1049.
15. Chopra I.J., Hershman J.M., Pardridge W.M. (1983): Thyroid function in non thyroidal illnesses. *Ann.Intern.Med.* 98, 946-957.

16. Chu S., Huang T., Hsu R., Wang S., Wang C. (1991): Thyroid hormone changes after cardiovascular surgery and clinical implications. *Ann.Thorac.Surg.* 52, 791-796.
17. Clark R.E. (1993): Cardiopulmonary bypass and thyroid hormone metabolism. *Ann.Thorac.Surg.* 56, S35-42.
18. Combs G.F., Clark L., Turnbull B. (1997): Reduction of cancer mortality and incidence by selenium supplementation. *Med.Klin.* 92 (Suppl.III), 42-45.
19. Contempré B., Duale N.L., Dumont J.E., Ngo B., Diplock A.T., Vanderpas J. (1992): Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clin.Endocrinol.Oxf.* 36(6), 579-583.
20. Contempré B., Vanderpas J., Dumont J.E. (1991): Cretinism, thyroid hormones and selenium. *Mol.Cell.Endocrinol.* 81, C193-C195.
21. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (1991): Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr. Umschau Verlag, 5.Überarbeitung.
22. Dworkin B.M. (1994): Selenium deficiency in HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Chem.-Biol.Interact.* 91, 181-186.
23. Dyke C. (1996): The use of thyroid hormone in cardiac surgery. *Curr.Opin.Cardiol.* 11(2), 603-609.
24. Eder K., Kralik A., Kirchgessner M. (1995): Beeinflussung des Stoffwechsels der Schilddrüsenhormone bei defizitärer bis subtoxischer Selenversorgung. *Z.Ernährungswiss.* 34(4), 277-283.
25. Erdinger U. (1992): Spurenelement- und Magnesiumversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau.* 39, 203-210.
26. Flohé L. (1997): Selen im Peroxidstoffwechsel. *Med.Klin.* 92 (Suppl.III), 5-7.
27. Forceville X., Vitoux D., gauzit R., Combes A., Lahilaire P., Chappuis P. (1998): Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit.Care.Med.* 26, 1536-1544.
28. Gärtner R., Angstwurm M.W., Schottdorf J. (1997): Selensubstitution bei Sepsispatienten. *Med.Klin.* 92 (Suppl.III), 12-14.
29. Germain D., Galton V.A. (1997): The deiodinases family of selenoproteins. *Thyroid.* 7, 655-668.
30. Girvent M., Maestro S., Hernández R., Carajol I., Monné J., Sancho J., Gubern J., Sitges-Serra A. (1998): Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation. *Surgery.* 123, 560-567.
31. Harrison I., Littlejohn D., Fell G.S. (1996): Distribution of selenium in human blood, plasma and serum. *Analyst.* 121, 189-194.

32. Hawker F.H., Stewart P.M., Snitch P.J. (1990): Effects of acute illness on selenium homeostasis. *Crit.Care.Med.* 18, 442-446.
33. Holben D., Smith A. (1999): The diverse role of selenium within selenoproteins: A review. *J.Am.Diet.Assoc.* 99, 836-843.
34. Holland F.W., Brown P.S., Weintraub B.D., Clark R.E. (1991): Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a „euthyroid sick syndrome“. *Ann.Thorac.Surg.* 52(1), 46-50.
35. Jakob F., Mörk H., Schütze N., Dreher I., Schmutzler C., Lex B., Köhrle J. (1997): Selenoproteine im Knochen, Gastrointestinaltrakt und in der Schilddrüse des Menschen. *Med.Klin.* 92 (Suppl.III), 24-26.
36. Kaptein E.M. (1986): Thyroid hormone metabolism in illness. In: Thyroid hormone metabolism. Kap.10, S. 297-333. New York: Marcel Dekker.
37. Kaptein E.M. (1998): Nonthyroidal illness. *Thyroid International.* 3, 3-13.
38. Katzeff H., Powell S., Ojamaa K. (1997): Alterations in cardiac contractility and gene expression during low-T<sub>3</sub> syndrome: prevention with T<sub>3</sub>. *Am.J.Physiol.* 273, E951-956.
39. Klemperer J.D., Klein I., Gomez M., Helm R.E., Ojamaa K., Thomas S.J. (1995): Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N.Engl.J.Med.* 333, 1522-1527.
40. Klemperer J.D., Klein I.L., Ojamaa K., Helm R.E., Gomez M., Isom W., Krieger K.H. (1996): Triiodothyronine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations. *Ann.Thorac.Surg.* 61, 1324-1329.
41. Klemperer J.D., Ojamaa K., Klein I. (1996): Thyroid hormone therapy in cardiovascular disease. *Cardiovasc.Dis.* 38, 329-336.
42. Klemperer J.D., Zelano J., Helm R.E., Berman K., Ojamaa K., Klein I., Isom O.W., Krieger K. (1995): Triiodothyronine improves left ventricular function without oxygen wasting effects after global hypothermic ischemia. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 109, 457-465.
43. Köhrle J (1999): The trace element selenium and the thyroid gland. *Biochimie.* 81, 527-533.
44. Köhrle J. (1992): The trace components-selenium and flavonoids-affect iodothyronine deiodinases, thyroid hormone transport and TSH regulation. *AMA.* 19, 13-17.
45. Köhrle J. (1994): Thyroid hormone deiodination in target tissues-a regulatory role for the trace element selenium? *Exp.Clin.Endocrinol.* 102(2), 63-89.
46. Köhrle J. (1996): Thyroid hormone deiodinases - a selenoenzyme family acting as gate keepers to thyroid hormone action. *Acta.Med.Austriaca.* 23(1-2), 17-30.
47. Kok F.J., de Bruijn A.M., Vermeeren R., Hofman A., van Laar A., de Bruin M., Hermus R.J., Valkenburg H.A. (1987): Serum selenium, vitamin antioxidants, and cardiovascular mortality: a 9-year follow-up study in the Netherlands. *Am.J.Clin.Nutr.* 45, 462-468.

48. Krämer K., Look M.P., Chrissafidou A., Karsten S., Arends J. (1996): Selen und Tumorerkrankungen. *Akt.Ernähr.-Med.* 21, 103-113.
49. Kulinski B. (1992): Akute Pankreatitis – eine „Free Radical Disease“. Letalitätssenkung durch Natriumselenit (Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>)-Therapie. *Z.gesamte Inn.Med.* 47, 165-167.
50. Kulinski B., Buchner M., Müller Th., Schweder R. (1992): Antioxidative Therapie der Pankreatitis - eine 18monatige Zwischenbilanz. *Z.gesamte Inn.Med.* 47, 239-245.
51. Lapenna D., de Gioia S., Ciofani C., Mezzetti A., Uchino S., Calafiore A.M., Napolitano A.M., Di Ilio C., Cuccurullo F. (1998): Glutathione-related antioxidant defenses in human atherosclerotic plaques. *Circulation.* 97, 1930-1934.
52. Lehmann Ch., Egerer K., Weber M., Krausch D., Wauer H., Newie T., Kox W. (1997): Einfluß einer Selensubstitution auf verschiedene Laborparameter bei sepsisgefährdeten Patienten. *Med.Klin.* 92 (Suppl.III), 14-16.
53. Lehmann Ch., Weber M., Krausch D., Wauer H., Newie T., Rohr U., Hensel M., Glatzel E., Priem F., Grune T., Kox W.J. (1998): Parenteral selenium supplementation in critically ill patients – effects on antioxidant metabolism. *Z.Ernährungswiss.* 37, 106-109.
54. Lehr D. (1994): A possible beneficial effect of selenium administration in antiarrhythmic therapy. *J.Am.Nutr.* 13, 496-498.
55. Leonard J.L., Visser T.J. (1986): Biochemistry of deiodination. *In: Thyroid hormone metabolism.* Kap.6, S. 189-229. New York: Marcel Dekker.
56. Loop F.D., Higgins T.L., Panda R., Pearce G., Estafanous F.G. (1992): Myocardial protection during cardiac operations: decreased morbidity and lower cost with blood cardioplegia and coronary sinus perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104, 608-618.
57. LoPresti J., Nicoloff J.T. (1997): Thyroid response to critical illness. *In: Ober K.P. (Ed.): Endocrinology of critical disease.* Kap.8, S.155-173. Totowa: Humana Press Inc.
58. McKenzie R., Rafferty T., Beckett G. (1998): Selenium: an essential element for immune function. *Immune.today.* 19, 342-345.
59. Meinhold H., Campos-Barros A., Behne D. (1992): Effects of selenium and iodine deficiency on iodothyronine deiodinases in brain, thyroid and peripheral tissue. *Acta.Med.Austriaca.* 19, 8-12.
60. Meinhold H., Campos-Barros A., Walzog B., Köhler R., Müller F., Behne D. (1993): Effects of selenium and iodine deficiency on type I, type II and type III iodothyronine deiodinases and circulating thyroid hormones in the rat. *Exp.Clin:Endocrinol.* 101, 87-93.
61. Moreno-Reyes R., Suetans C., Mathieu F., Begaux F., Zhu D., Rivera M.T., Boelaert M., Nève J., Perlmutter N., Vanderpas J. (1998): Kashin-Beck osteoarthropathy in rural tibet in relation to selenium and iodine status. *N.Engl.J.Med.* 339: 1112-1120.
62. Nicoloff J.T., Lopresti J.S. (1991): Nonthyroidal Illness *In: Werner, Sidney C.(Eds.): Werner and Ingbar's „The Thyroid“,* S. 357-368. Lippincott.

63. Novitzky D., Cooper D.K., Barton C.I., Greer A., Chaffin J., Grim J., Zuhdi N. (1989): Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 98, 972-978.
64. Novitzky D., Cooper D.K., Swanepoel A. (1989): Inotropic effect of triiodothyronine (T3) in low cardiac output following cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass: an initial experience in patients undergoing open heart surgery. *Eur.J.Cardio-thorac.Surg.* 3, 140-145.
65. Oster O. (1996): Selen – ein essentielles Spurenelement. *Medwelt.* 47, 12-22.
66. Oster O., Drexler M., Schenk J., Meinertz T., Kasper W., Schuster C.J., Prellwitz W. (1986): The serum selenium concentration of patients with acute myocardial infarction. *Ann.Clin.Res.* 18, 36-42.
67. Oster O., Prellwitz W. (1990): Selenium and cardiovascular disease. *Biol.Trace.Elem.Res.* 24, 91-103.
68. Paschen U., Müller M.J., Darup J., Kalmar P., Seitz H.J. (1983): Alterations in thyroid hormone concentrations during and after coronary bypass operation. *Ann.Endocr (Paris).* 44, 239-242 .
69. Peters H., Stephan-Sump F., Rauhut E., Brätter P., Distler A. (1998): Effect of selenium supplementation on thyroid status in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Blood Press Res.* 21, 205.
70. Poltronieri R., Cevese A., Sbarbati A. (1992): Protective effect of selenium in cardiac ischemia and reperfusion. *Cardioscience.* 3, 155-160.
71. Reinhardt W., Holtermann D., Benker G., Olbricht Th., Jaspers Ch., Reinwein D. (1993): Effect of small doses of iodine on thyroid function during caloric restriction in normal subjects. *Horm.Res.* 39, 132-137.
72. Reinhardt W., Mann K. (1998): „Non-Thyroidal Illness“ oder Syndrom veränderter Schilddrüsenhormonparameter bei Patienten mit nichtthyreoidalen Erkrankungen. *Med.Klin.* 93, 662-668.
73. Reinhardt W., Mocker V., Jockenhövel F., Olbricht Th., Reinwein D., Mann K., Sadony V. (1997): The influence of coronary artery bypass surgery on thyroid hormone function. *Horm.Res.* 47, 1-8.
74. Robuschi G., Medici D., Fesani F., Barbosa G., Montermini M., d`Amato L., Gardini E., Borciani E., Dall'Aglio E., Salvi M., Gnudi A., Roti E. (1986): Cardiopulmonary bypass: 'A low T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> syndrome' with blunted thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH). *Horm.Res.* 23, 151-158.
75. Rotruck J.T., Pope A.L., Ganther H.E., Swanson A.B., Hafeman D.G., Hoekstra W.G. (1973): Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science.* 179, 588-590.



76. Salonen J.T. (1982): Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet*. 24, 175-179.
77. Salonen J.T. (1987): Selenium in ischaemic heart disease. *Int.J.Epidemiol.* 16, 323-328.
78. Salonen J.T., Salonen R., Penttilä I., Herranen J., Jauhiainen M., Kantola M., Lappeteläinen R., Mäenpää P.H., Alfthan G., Puska P. (1985): Serum fatty acids, apolipoproteins, selenium and vitamin antioxidants and the risk of death from coronary artery disease. *Am. J.Cardiol.* 56, 226-231.
79. Santini F., Chiovato L., Bartalena L., Lapi P., Palla R., Panichi V., Velluzzi F., Grasso F., Chopra I.J., Martino E., Pinchera A. (1996): Study of serum 3,5,3'-triiodothyronine sulfate concentration in patients with systemic non-thyroidal illness. *Eur.J.Endocrinol.* 134, 45-49.
80. Schrauzer G.N. (1992): Selenium: Mechanistic aspects of anticarcinogenic action. *Biol.Trace.Elem.Res.* 33, 51-62.
81. Schrauzer G.N. (1998): Selen: Neue Entwicklungen aus Biologie, Biochemie und Medizin. 3. Aufl. Heidelberg, Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag.
82. Schwarz K., Folz C.M. (1957): Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J.Am.Chem.Soc.* 79, 3292-3293.
83. Stadtman T.C. (1990): Selenium biochemistry. *Annu.Rev.Biochem.* 59, 111-127.
84. Stadtman T.C. (1996): Selenocysteine. *Annu.Rev.Biochem.* 65, 83-100.
85. Sypniewski E. (1993): Comparative Pharmacology of the thyroid hormones. *Ann.Thorac.Surg.* 56(Suppl.1), 2-8.
86. Tanguy S., Boucher F., Besse S., Ducros V., Favier A., de Leiris J. (1998): Trace elements and cardioprotection: Increasing endogenous glutathione peroxidase activity by oral selenium supplementation in rats limits reperfusion-induced arrhythmias. *J.Trace.Elements.Med.Biol.* 12, 28-38.
87. Thiele R., Schuffenhauer M., Dawczynski H., Winnefeld K. (1990): Selen-Konzentration im Serum und im Vollblut bei Patienten mit akutem Herzinfarkt und bei Patienten mit chronisch-ischämischer Herzerkrankung ohne Herzinfarkt. *Intensivmed.Notfallmed.* 27, 7-11.
88. Thiele R., Schuffenhauer M., Winnefeld K., Dawczynski H., Pleißner J., Pfeifer R. (1995): Selenspiegel bei Patienten mit akutem Herzinfarkt und bei Patienten mit schwerem Angina-pectoris-Anfall ohne Herzinfarkt. *Med.Klin.* 90 (Suppl.1), 45-48.
89. Thiele R., Wagner D., Gassel M., Winnefeld K., Pleißner J., Pfeifer R. (1997): Selensubstitution bei akutem Myokardinfarkt. *Med.Klin.* 92 (Suppl.III), 26-28.
90. Thrush D.N., Austin D., Burdash N. (1995): Cardiopulmonary bypass temperature does not affect postoperative euthyroid sick syndrome? *Chest* 108(6), 26-28.

91. Utiger R.D. (1998): Kashin-Beck disease- expanding the spectrum of iodine-deficiency disorders. *N.Engl.J.Med.* 339: 1156-1158.
92. Van Lente F., Daher R. (1992): Plasma selenium concentrations in patients with euthyroid sick syndrome. *Clin.Chem.* 38(9), 1885-1888.
93. Virtamo J., Valkeila E., Alfthan G., Punsar S., Huttunen J.K., Karvonen M.J. (1985): Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke. *Am.J.Epidemiol.* 122, 276-282.
94. Wartofsky L., Burman K.D. (1982): Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: „Euthyroid sick syndrome“. *Endocr.Rev.* 3, 164-217.
95. Weissel M. (1988): Beeinflussung des peripheren Schilddrüsenhormonstoffwechsels durch Medikamente. *Acta.Med.Austriaca.*15, 56-59.
96. Wolfram S. (1995): Mechanismen der intestinalen Absorption von Selen. *Med.Klin.* 90(Suppl.1), 1-5.
97. Wollschläger S., Ludwig K., Meißner D., Porst H. (1997): Einfluß einer Selensubstitution auf verschiedene Laborparameter bei Patienten mit akuter Pankreatitis. *Med.Klin.* 92 (Suppl.III), 22-24.
98. Zelck U., Karnstedt U. (1993): Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Selen-Substitution bei entzündlichen Erkrankungen. *Inn. Med.* 48, 78-81.
99. Zimmermann T., Albrecht S., Kühne H., Vogelsang U., Grützmann R., Kopprasch S. (1997): Substitution of selenium in septic patients – a prospective randomized study. *Med.Klin.* 92(Suppl.3), 3-4.

## **7. Anhang**

**Tab. 4** Erweiterte NYHA-Klassifikation entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Grad 1	keine Angina pectoris oder äquivalente Diagnose (z.B. Dyspnoe)
Grad 2	Angina pectoris bei schwerer körperlicher Belastung
Grad 3	Angina pectoris bei mittelschwerer körperlicher Belastung
Grad 4	Angina pectoris bei schwerer körperlicher Belastung
Grad 5	stabile Angina pectoris aus instabiler Angina pectoris
Grad 6	beginnende instabile Angina pectoris
Grad 7	instabile Angina pectoris
Grad 8	Patient im Schock nach akutem Infarkt, auch mit Septuminfarkt und Ventrikelseptumdefekt, Z.n. versuchter PTCA mit frischer Ischämie

**Tab. 5** Stadieneinteilung des postoperativen Kreislaufzustands in Anlehnung an die Stadieneinteilung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Stadium 1	Kreislauf stabil ohne kreislaufwirksame Unterstützung
Stadium 2	Kreislauf stabil, jedoch abhängig von niedrig dosierter kreislaufwirksamer medikamentöser Unterstützung
Stadium 3	Kreislaufstabilität, die von mittel- oder hochdosierter Kreislauftherapie abhängig ist
Stadium 4	Low-cardiac-output-Syndrom (CI <2,2 l/min/m <sup>2</sup> ) trotz hochdosierter Kreislauftherapie

**Tab. 6** Dringlichkeit zur Operation

elektiv	nicht dringlich, Patient wird auf Warteliste gesetzt
dringlich	von Indikationsstellung zur OP bis zur OP keine Unterbrechung der Hospitalisation
Notfall	Operation unmittelbar nach Diagnosestellung (bis 48 Stunden)

## **8. Danksagungen**

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. V. Sadony, stellvertretender Direktor der Abteilung für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie, sowie Herrn Prof. Dr. K. Mann, Direktor der Abteilung für Endokrinologie des Universitätsklinikums Essen, für die Überlassung des Themas meiner Dissertation.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. W. Reinhardt aus der Abteilung für Endokrinologie der medizinischen Klinik und Poliklinik, der mich in meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit wesentlich unterstützt und gefördert hat.

Mein Dank gilt auch allen Schwestern und Pflegern aus der Abteilung der Thorax- und Kardiovaskulären Chirurgie für Ihre geduldige Unterstützung und Mithilfe bei der Durchführung der Studie.

Ferner danke ich allen Mitarbeiterinnen der Medizinischen Poliklinik für die freundschaftliche Zusammenarbeit und jedes aufmunternde Wort.

Aber auch den hilfsbereiten Mitarbeiterinnen des endokrinologischen Labors des Universitätsklinikums Essen (insbes. Frau U. Lingnau) danke ich für die Durchführung der Laboranalysen.

Für die Hilfe bei der Bearbeitung der statistischen Auswertung danke ich herzlich Frau Ulla Roggenbuck vom Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie.

Unterstützt wurde meine Arbeit durch die Arzneimittelfirma GN Pharm GmbH Fellbach durch die Bereitstellung von Selenase<sup>®</sup> und der Bestimmung von Laborparametern. Dabei möchte ich insbesondere Frau R. Sill für die gute Korrespondenz danken.

Danken möchte ich auch besonders Herrn Prof. Dr. J. Köhrle (Universität Würzburg), Herr Dr. G. Nickolaus (PFI Pirmasens) und deren Mitarbeitern für die wertvollen Ratschläge und die Unterstützung bei der Durchführung von Laboranalysen.

Zu guter Letzt danke ich besonders herzlich meinen Eltern für Ihre ermunternde Hilfe und verständnisvolle Unterstützung.

## 9. Lebenslauf

NAME	Iris Angela Lehr
GEBURTSDATUM	27. Februar 1975
GEBURTSORT	Trier
ELTERN	Maria Lehr, geb. Loch, Galeristin Elmar Lehr, selbst. Betriebswirt
FAMILIENSTAND	Ledig
KONFESSION	Röm.kath.
STAATSANGEHÖRIGKEIT	Deutsch
SCHULAUSBILDUNG	1982 – 1985 Grundschule Trier-Heiligkreuz 1985 – 1987 Privates Gymnasium der Ursulinen Trier 1987 – 1994 Staatl. Auguste-Viktoria Gymnasium Trier Juni 1994 Allgemeine Hochschulreife
STUDIENAUSBILDUNG	Okt. 1994 - Okt.1996 Studium der Humanmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald August 1996 Ärztliche Vorprüfung in Greifswald Okt. 1996 – jetzt Studium der Humanmedizin an der Universität GH Essen August 1997 Erste Teil der Ärztlichen Prüfung in Essen August 1999 Zweite Teil der Ärztlichen Prüfung in Essen November'00 Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung in Essen
PRAKTISCHE TÄTIGKEITEN	April 1992 Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier Krankenpflegedienst in der Urologie Juli -Sept. 1994 Marienkrankenhaus Trier Abt. der Anästhesie und Intensivmedizin Juli 1995 Praxis Dr.med. K. Loew Homburg/Saar Niedergelassener Chirurg Febr.-März und Sept.1997 Universitätsklinikum Essen Famulatur, Thorax-und Kardiovaskulären Chirurgie Febr.-März 1998 Universitätsklinikum Essen Famulatur, Zentrum für Innere Medizin März-April 1998 Praxis Dr.med. J. Luber Essen Famulatur, Arzt für Allgemeinmedizin Juli-Sept. 1998 Jinan University Medical College Guangzhou, Stipendium der DCGM zur Auslandsfamulatur in China März 1999 Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier Famulatur in der Abteilung für Chirurgie Okt.'99-Sept'00 Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Essen, Chirurgie-Tertial in Seattle (USA), Wahlfach Anästhesie seit Jan.'01 Ärztin im Praktikum am Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Innere Medizin