

**Freie Radikale und  
Antioxidantien in der  
Herzchirurgie**

Tossios P, Mehlhorn U

*Blickpunkt der Mann 2004; 2 (3)*

36-39

**Homepage:**

**[www.kup.at/dermann](http://www.kup.at/dermann)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH  
Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf  
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Freie Radikale und Antioxidantien in der Herzchirurgie

P. Tossios, U. Mehlhorn

*Obwohl die Reperfusion des ischämischen Myokards für das Überleben essentiell sein kann, führt paradoxerweise die Reperfusion selbst zu einer Schädigung des Myokards. Jüngere Forschungsergebnisse weisen darauf hin, daß Freie Radikale für das Phänomen des sogenannten Reperfusionsschadens von erheblicher Bedeutung sind und daß N-Acetylcystein zur Behandlung des myokardialen Ischämie-/Reperfusionsschadens als Antioxidans und Radikalfänger von Bedeutung sein kann. Eigene Untersuchungen demonstrieren, daß N-Acetylcystein den durch Freie Radikale vermittelten oxidativen Stress bei herzchirurgischen Patienten nach kardioplegischem Herzstillstand reduzieren kann.*

*Although reperfusion after myocardial ischemia is essential to survival, the act of reperfusion itself may be paradoxically associated with tissue injury. Intrinsic to the phenomenon of reperfusion injury is the concept that free radicals cause cell damage. Experimental research and initial clinical observations indicate that N-acetylcysteine might be useful in the treatment of ischemic and reperfusion injury due to its antioxidant and scavenger properties. Recent evidence from our own observations demonstrates that N-acetylcysteine attenuates free radical-mediated myocardial injury following ischemia and reperfusion in cardiac surgery patients subjected to cardioplegia and cardiopulmonary bypass. **Blickpunkt DER MANN 2004; 2 (3): 36–39.***

Die koronare Herzerkrankung ist die häufigste Diagnose bei Patienten mit Herzproblemen. Sind die Herzkranzgefäße verengt, so wird der Herzmuskel nur ungenügend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Als Ursache gilt üblicherweise die Atherosklerose, die allgemeine Gefäßverkalkung. In den Arterien lagert sich Cholesterin in sogenannten Plaques ab und verengt das Gefäß. Eine schwere koronare Herzerkrankung kann sich in schmerzhaften Angina pectoris-Anfällen äußern, zu einem Herzinfarkt oder auch zum plötzlichen und unerwarteten Herztod führen. In Deutschland sterben pro Stunde 10 Menschen am plötzlichen Herztod – meist in Zusammenhang mit einem Herzinfarkt. Jeder dritte Patient mit akutem Herzinfarkt verstirbt, noch bevor rettende Hilfe eintrifft. Innerhalb des ersten Monats nach dem Infarkt ist die Hälfte der Patienten verstorben [1].

Eine persistierende Ischämie des Myokards führt somit pathomorphologisch zu Nekrose und Narbenbildung und klinisch bis hin zur Herzinsuffizienz und zum Tod. Die effektivste Methode, eine derartige Myokardschädigung zu behandeln, ist die möglichst frühzeitige Wiederherstellung der Koronarperfusion. Daher stellt die Reperfusion der Koronarien eine äußerst wichtige Behandlungsform des akuten Myokardinfarktes dar. Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, daß durch diese Maßnahme die Größe des Myokardinfarktes reduziert und somit die kardiale Pumpfunktion und damit das Überleben der Patienten verbessert werden kann [2].

Eine regionale myokardiale Ischämie und Reperfusion tritt beim Menschen nach einer Thrombolyse-Therapie im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes oder während einer perkutanen transluminalen Koronar-Angioplastie (PTCA) auf. Im Rahmen herzchirurgischer Operationen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) tritt hingegen in der Regel eine durch Kardioplegie protektionierte, globale myokardiale Ischämie/Reperfusion auf.

Aus der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Klinikum der Universität zu Köln

Korrespondenzadresse: Dr. med. Paschalis Tossios, Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Klinikum der Universität zu Köln, Joseph-Stelzmann-Straße 9, D-50924 Köln; E-Mail: paschalis.tossios@medizin.uni-koeln.de

Obwohl die Reperfusion des ischämischen Myokards für das Überleben essentiell sein kann, führt paradoxerweise die Reperfusion selbst zu einer Schädigung des Myokards [2]. Jüngere Forschungsergebnisse weisen darauf hin, daß Freie Radikale für das Phänomen des sogenannten Reperfusionsschadens von erheblicher Bedeutung sind [3–5]. Dieser kurze Übersichtsartikel richtet daher sein Augenmerk auf den Nachweis von Myokardschäden durch Freie Radikale mittels neuerer Biomarker sowie auf die Theorie und die klinische Bedeutung antioxidativer Systeme, insbesondere des N-Acetylcysteins (NAC) im Hinblick auf eine mögliche Minimierung des myokardialen Ischämie-/Reperfusionsschadens im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe.

## Freie Radikale

Freie Radikale sind sehr reaktive, instabile Atome oder Moleküle mit einem oder mehreren ungepaarten Elektronen. Die Bezeichnung „Reaktive Sauerstoff-Spezies“ (Reactive Oxygen Species, ROS) ist eine Sammelbezeichnung für Superoxid ( $O_2^-$ ), Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ), Hydroxyl-Radikale ( $OH^-$ ) und Peroxynitrit ( $OONO^-$ ) [3–6]. ROS sind stark zytotoxisch und können die Zelle auf vielfältige Weise schädigen. Die bedeutendsten Schädigungsmechanismen stellen Membranschädigungen aufgrund von Lipidperoxidation und DNA-Schäden dar, welche die intrazelluläre und extrazelluläre Umgebung verändern [3, 4]. Die Wirkung dieser Schädigung wird als oxidativer Stress bezeichnet.

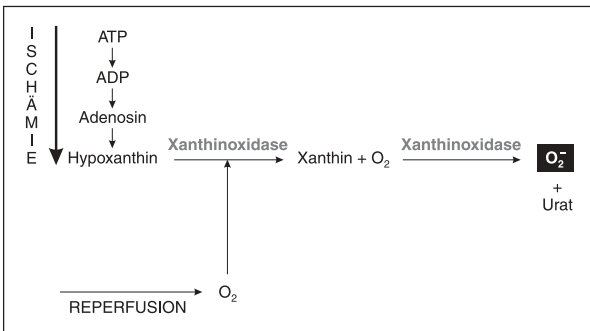
ROS sind physiologische Derivate des zellulären Sauerstoffmetabolismus und werden durch biologische Enzyme und biochemische Katalysatoren gebildet [3, 4]. Freie Radikale werden ständig im Rahmen der Xanthinoxidase-Reaktion in den Peroxisomen durch Reduktion von Sauerstoff gebildet [5] (Abb. 1). Darüber hinaus werden sie im Arachidonsäure-Metabolismus und bei der mitochondrialen Atmung generiert. Als weitere mögliche Quelle für Freie Radikale werden die aktivierten Neutrophilen und insbesondere das Enzym NADPH-Oxidase diskutiert. Neuere Befunde zeigen, daß in Gegenwart von Stickstoffmonoxid (NO) und Superoxid-Anionen ( $O_2^-$ ) das hochreaktive, toxische, oxidierende Agens Peroxynitrit ( $OONO^-$ ) entstehen kann [6] (Abb. 2).

## Antioxidantien

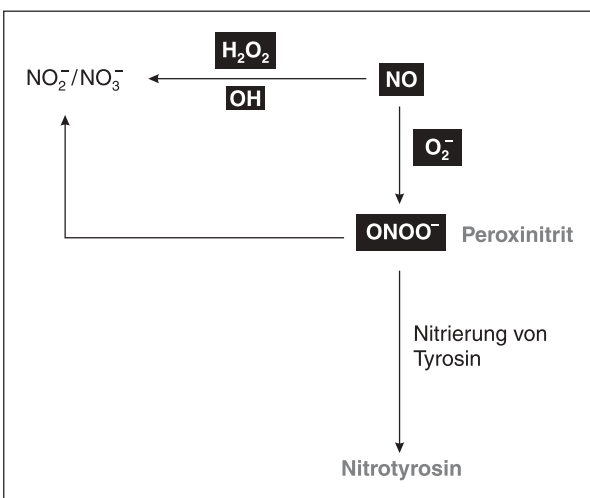
Antioxidantien sind Verbindungen mit einer chemischen Affinität zu Freien Radikalen. Unter physiologischen Bedingungen wird eine übermäßige Bildung von ROS durch Antioxidantien abgefangen. Bei einem Mangel an Antioxidantien kommt es zu einer direkten oder indirekten Zell- und Gewebeschädigung [3, 4]. Man unterscheidet fünf Klassen von Antioxidantien: *Enzyme*, wie die Superoxid-Dismutase, Katalase und Glutathion Peroxidase; *Peptide*, wie das Glutathion; *Phenolverbindungen*, wie Vitamin E und pflanzliche Flavonoide; *Stickstoffverbindungen*, zu welchen mehrere Aminosäuren gehören und *Carotinoide* mit dem wichtigen Vertreter Beta-Carotin. Weitere Wirkstoffe können durch andere Mechanismen antioxidative Wirkungen erzeugen – Vitamin C z. B. hilft, Vitamin E wieder aufzubereiten und N-Acetylcystein (NAC) stellt eine wichtige Komponente des Glutathions zur Verfügung [7, 8] (Abb. 3).

## Oxidativer Stress am Herzen

Im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe unter Verwendung der HLM und nach Induktion eines kardioplegischen Herzstillstandes kann in der Reperfusionphase ein metabolischer, morphologischer und auch funktioneller Myokardschaden entstehen. Dieser sogenannte



**Abbildung 1:** Die Xanthinoxidase-Reaktion (mod. nach [5]). ATP: Adenosintriphosphat; ADP: Adenosindiphosphat;  $O_2^-$ : Sauerstoff;  $O_2^-$ : Superoxid

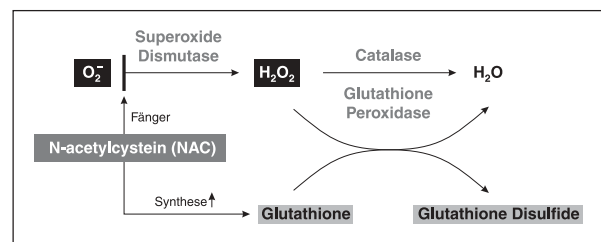


**Abbildung 2:** Chemische Reaktionen des Stickstoffmonoxids (mod. nach [6]). NO: Stickstoffmonoxid;  $H_2O_2$ : Wasserstoffperoxid; OH: Hydroxyl-Radikal;  $NO_2^-$ : Nitrit;  $NO_3^-$ : Nitrat;  $O_2^-$ : Superoxid;  $ONOO^-$ : Peroxininitrit

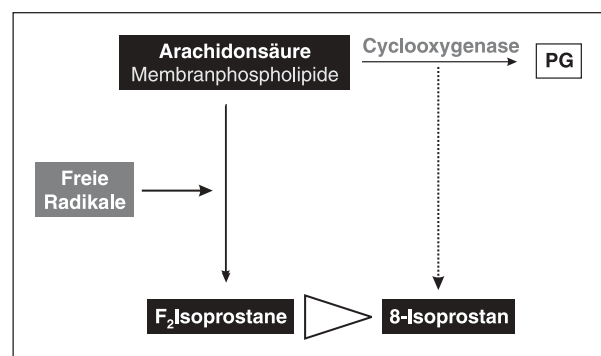
Reperfusionsschaden ist charakterisiert durch Endothel- und Myozytenschädigung, verbunden mit interstitiellem bzw. intrazellulärem Ödem und kann im Extremfall zum kompletten Funktionsverlust des Herzens, dem sogenannten „stone heart“ führen. Klinisch kann dies zu Arrhythmien oder einer Verminderung der Kontraktionskraft bis hin zum kompletten Verlust der kardialen Pumpfunktion und damit zu erhöhter postoperativer Morbidität und Letalität führen [2]. Von wesentlicher pathophysiologischer Bedeutung für das Auftreten dieser Schädigung sind ROS. Die normalerweise in kleinen Mengen gebildeten Freien Radikale werden zunächst durch physiologische Antioxidantien neutralisiert. Während und infolge der Ischämie ist die Aktivität der Antioxidantien reduziert, während gleichzeitig die Menge der Freien Radikale zunimmt. Während der Reperusionsphase kommt es zur weiteren exzessiven Freisetzung von Freien Radikalen, die dann nur unzureichend neutralisiert werden können. Als wichtige Ursache für den gesteigerten oxidativen Stress bei diesen Patienten wird allgemein ein Ungleichgewicht oxidativer, d. h. Sauerstoffradikal-bildender, und antioxidativer Enzymsysteme angesehen.

## Biomarker für oxidativen Stress

Der direkte Nachweis von ROS ist aufgrund der enormen Reaktionsfreudigkeit und der extrem kurzen Halbwertszeit der Freien Radikale in der Regel nicht möglich [2, 3]. Die Beurteilung des oxidativen Status erfolgt beim Menschen indirekt durch die Messung von speziellen Abbauprodukten wie Nitrotyrosin und 8-iso-Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ . Isoprostane entstehen durch nicht-enzymatische Lipidperoxidation (Arachidonsäure) als 8-iso-Prostaglandin- $F_{2\alpha}$  [9] (Abb. 4). Ebenfalls nicht-enzymatisch entsteht aus Stickstoffmonoxid (NO) und Superoxid Peroxinitrit, welches Protein-ständiges Tyrosin nitriert und auf diese Weise das stabile Nitrotyrosin bildet [6] (Abb. 2). In eigenen Untersuchungen konnten wir zeigen, daß Nitrotyrosin und 8-iso-Pro-



**Abbildung 3:** Endogene Antioxidantien, Bedeutung des Glutathions und Angriffspunkte von N-Acetylcystein (mod. nach [3]).  $O_2^-$ : Superoxid;  $H_2O_2$ : Wasserstoffperoxid;  $H_2O$ : Wasser



**Abbildung 4:** 8-Isoprostan (8-iso-Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ ) (mod. nach [9]). PG: Prostaglandine

staglandin-F<sub>2</sub>α-geeignet sind, ROS-bedingte myokardiale Schäden nach Ischämie und Reperfusion bei herzchirurgischen Patienten nachzuweisen [10].

## Therapie-Optionen

Die Supplementierung mit Antioxidantien als Radikalfänger stellt einen interessanten Therapieansatz dar. Die Literaturlage dazu ist nicht einheitlich, da in zahlreichen Untersuchungen erhebliche Unterschiede im Hinblick auf das Studiendesign, die Dauer und die Art des verabreichten Antioxidans sowie die Laboranalytik für das Monitoring bestehen [2].

### *N-Acetylcystein (NAC)*

Experimentelle Untersuchungen und anfängliche klinische Beobachtungen deuten darauf hin, daß NAC zur Behandlung des myokardialen Ischämie-/Reperfusionsschadens im Rahmen eines akuten Herzinfarktes von Bedeutung sein kann [8, 11–13]. Da eine myokardiale Ischämie mit einer Reduktion der Sulfhydryl-Gruppen einhergeht, kann die Reperfusion zu einer oxidativen Schädigung führen [7, 8]. In diesem Zusammenhang hat NAC günstige Effekte, die durch folgende Eigenschaften zu erklären sind:

(1) NAC und Procystein sind Derivate der Aminosäure Cystein, welche für die Bildung des Glutathions unbedingt erforderlich ist.

(2) Metabolite von NAC verfügen über Sulfhydryl-Gruppen, welche eigene antioxidative Eigenschaften aufweisen.

(3) NAC kann die Synthese von Glutathion stimulieren und agiert auch direkt als Antioxidans mit ROS (Abb. 3). NAC scheint allgemein ein pluripotenter Protektor gegen Zellschädigung zu sein [7, 11].

### *Erfahrungen mit NAC*

Ceconi und Mitarbeiter [8] konnten 1988 unter experimentellen Bedingungen zeigen, daß eine Behandlung mit NAC vor Induktion einer Ischämie zu einem Anstieg des Gewebegehaltes von Glutathion um 38 % führte und folgerten, daß NAC im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes zur Behandlung des Ischämie-/Reperfusionsschadens von Nutzen sein könnte. In neueren klinischen Studien konnten Sochmann et al. [11] sowie Arstrall et al. [12] demonstrieren, daß die intravenöse Infusion von NAC im Rahmen einer Thrombolyse-Therapie bei akutem Myokardinfarkt zu einer Verringerung der Infarktgröße sowie einem besseren Schutz der linksventrikulären Funktion führte, was am ehesten auf seine Eigenschaften als Antioxidans und Fänger von Freien Radikalen zurückgeführt wurde. In einer anderen Studie konnten Horowitz et al. [13] bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und drohendem Myokardinfarkt zeigen, daß die Gabe von NAC zusammen mit Nitroglycerin zu einer signifikant niedrigeren Inzidenz von akuten Myokardinfarkten führte. Die Auswirkungen von NAC auf die Aktivierung von Granulozyten während kardiopulmonalem Bypass untersuchten Andersen et al. [14] 1995 an 24 Patienten, die sich im Rahmen einer Doppelblind-Studie einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen. Es konnte gezeigt werden, daß die Akkumulation von aktivierten Granulozyten bei den Patienten, die NAC erhalten hatten, signifikant geringer war. Diese Ergebnisse sprachen dafür, daß NAC bei herzchirurgischen Eingriffen mit

Freien Radikalen interagiert. Unsere eigenen tierexperimentellen Untersuchungen zu dieser Fragestellung [15] haben gezeigt, daß NAC als Zusatz zur Vorfüllung der HLM die Bildung von 8-iso-Prostaglandin-F<sub>2</sub>α im koronarvenösen Blut verhindert und zu einer verbesserten linksventrikulären Kontraktilität nach kardioplegischem Herzstillstand führt.

### *Risiken und Nebenwirkungen von NAC*

NAC ist seit über 30 Jahren im klinischen Einsatz, hauptsächlich als Mukolytikum, und relativ nebenwirkungsarm. Freies NAC im Plasma hat eine Halbwertszeit von ca. 2,5 Stunden. Nach oraler Gabe wird NAC schnell resorbiert und infolge eines extensiven First-pass-Metabolismus sind intakte NAC-Moleküle nur zu einem kleinen Prozentsatz im Plasma vorhanden [7]. Hohe Dosen von oralem NAC können gastrointestinale Probleme, wie Übelkeit und Erbrechen, und in seltenen Fällen Rötung, Fieber, Hautjucken, Angioödem, Bronchospasmus und Tachykardie hervorrufen. Die Verwendung des Antioxidans NAC kann bei gleichzeitiger intravenöser Applikation von Nitraten zu Hypotonie und Kopfschmerzen führen. Die intravenöse Gabe von NAC kann gelegentlich zu allergischen Reaktionen mit Urtikaria und/oder Angioödem führen. NAC wird klinisch routinemäßig als Antidot bei Paracetamol-Intoxikation sowie zur Nierenprotektion im Rahmen von Kontrastmittelbelastung bei eingeschränkter Nierenfunktion gegeben [16].

### *NAC in der Herzchirurgie*

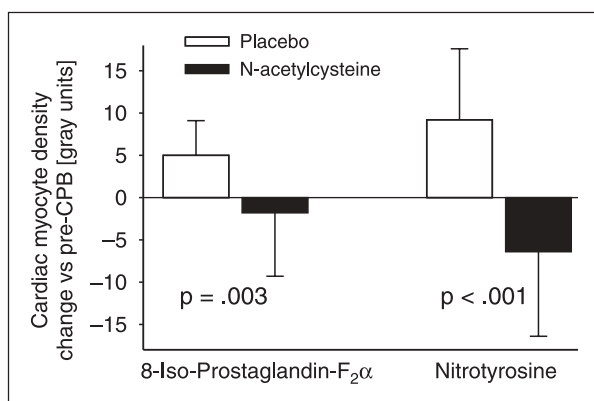
Wir haben untersucht, ob oxidativer Stress infolge eines myokardialen Ischämie-/Reperfusionsschadens während herzchirurgischer Eingriffe mit der HLM durch die Gabe des Antioxidans NAC reduziert werden kann. Hierfür wurden in einer prospektiv durchgeführten, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie 40 Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen, untersucht [17]. Bei allen Patienten wurde intraoperativ das Herz mit 4°C kalter, kristalloider, kardioplegischer Lösung stillgestellt (sogenannte Standard-Kardioplegie nach Bretschneider). Bei 20 Patienten wurde NAC mit einer Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht (KG) als Bolus zum Füllvolumen der HLM gegeben. Weitere 20 mg/kg KG/h NAC wurden während der Dauer der extrakorporalen Zirkulation als kontinuierliche i.v. Infusion verabreicht. Die Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten äquivalente Mengen steriler Kochsalzlösung.

Neben dem hämodynamischen Monitoring mittels Pulmonalkatheter wurde die linksventrikuläre Pumpfunktion perioperativ mittels transösophagealer Echokardiographie untersucht. Die Effektivität des jeweils eingesetzten Medikamentes (NAC bzw. NaCl) zur Minimierung des oxidativen Stresses wurde beurteilt, indem bei allen Patienten vor und nach HLM jeweils eine transmurale linksventrikuläre Myokardbiopsie entnommen wurde. Mittels immunhistochemischer Methoden wurde anschließend die myokardiale Bildung von Nitrotyrosin und 8-Isoprostan (8-iso-Prostaglandin-F<sub>2</sub>α) als Indikatoren für die Freie Radikalenvermittelte Myokardschädigung bestimmt.

Die Patientendaten waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Im Rahmen der Operation traten keine Komplikationen auf. Des weiteren wiesen sowohl die hämodynamischen und echokardiographischen Be-

funde als auch der klinische Verlauf der Patienten keine nennenswerten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Im Gegensatz dazu zeigte die Auswertung der immunhistochemischen Untersuchungen eine signifikant geringere Nitrotyrosin-Formation sowie eine deutlich geringere 8-Isoprostan-Bildung in der NAC-Gruppe, verglichen zur Kontrollgruppe, als Ausdruck reduzierter Peroxinitrit-vermittelter Proteinschäden und Sauerstoffradikal-vermittelter Lipidperoxidation am Herzen (Abb. 5).

Diese Ergebnisse zeigen nachdrücklich, daß NAC den ROS-induzierten oxidativen Stress bei herzchirurgischen Patienten minimieren kann. Auch wenn dies nicht zu einem unmittelbar postoperativ meßbaren klinischen Benefit für die Patienten führte, deuten weitere Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe auch auf mögliche Langzeiteffekte einer prophylaktischen perioperativen NAC-Gabe hin. Wie in tierexperimentellen Untersuchungen belegt [18], bestätigen auch unsere jüngsten Ergebnisse an humanem Myokard, daß der kardioplegische Herzstillstand zur Anschaltung des Apoptose-Signalweges (wahrscheinlich ROS-vermittelt) in Kardiomyozyten und Koronarendothel führt [19]. Hingegen läßt sich durch die Gabe des Antioxidans NAC diese Anschaltung des Apoptose-Signalweges komplett vermeiden [19]. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß Apoptose-Aktivierung in Kardiomyozyten bzw. Koronarendothelzellen zu mitochondrialen sowie strukturellen und funktionellen Proteinschädigungen führen kann und möglicherweise die Zellalterung beschleunigt, muß die perioperative prophylaktische NAC-Gabe im Rahmen herzchirurgischer Operationen mit HLM und kardioplegischem Herzstillstand als myokardprotektive Maßnahme gesehen werden. Dabei stellt die Beeinflussung des zellulären Redoxstatus, wie z. B. durch NAC, nicht nur eine vielversprechende therapeutische Option für den Schutz des Herzmuskels dar, sondern spielt auch für andere Organsysteme, wie z. B. das Intestinum, eine wichtige Rolle [20].



**Abbildung 5:** Nitrotyrosin und 8-iso-Prostaglandin-F<sub>2</sub>α in Kardiomyozyten (Reprint from [17], © 2003, with permission from Elsevier)

## Literatur:

- Silber S. Notwendigkeit neuer nichtinvasiver diagnostischer Verfahren zur Beurteilung der Koronararterienwand. In: Bach R (ed). Aktuelle Trends in der invasiven Kardiologie. Spitzer AKA-Verlag, Berlin, 2000; 84–102.
- Kloner RA. Does reperfusion exist in humans? JACC 1993; 21: 537–45.
- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 2002; 82: 47–95.
- Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. Cardiovasc Res 2000; 47: 446–56.
- Kloner RA, Przyklenk K, Whittaker P. Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion – Resolved and unresolved issues. Circulation 1989; 80: 1115–27.
- Becker BF, Kupatt C, Massoudy P, Zahler S. Reactive oxygen species and nitric oxide in myocardial ischemia and reperfusion. Z Kardiol 2000; 89 (Suppl 9): IX/88–IX/91.
- Kelly GS. Clinical application of N-acetylcysteine. Altern Med Rev 1998; 3: 14–27.
- Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Ferrari R, Albertini A, Visioli O. The role of glutathione status in the protection against ischemic and reperfusion damage: effects of N-acetylcysteine. J Mol Cell Cardiol 1988; 20: 5–13.
- Patrono C, Fitzgerald GA. Isoprostanes: Potential marker of oxidant stress in atherothrombotic disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 1997; 17: 2309–15.
- Mehlhorn U, Krahwinkel A, Geissler HJ, LaRosee K, Fischer UM, Klass O, Südkamp M, Hekmat K, Tossios P, Bloch W. Nitrotyrosine and 8-isoprostane formation indicate free radical-mediated injury in hearts of patients subjected to cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 178–83.
- Sochman J, Vrbska A, Musilova B, Rolec M. Infarct size limitation: acute N-acetylcysteine defense (ISLAND trial): preliminary analysis and report after the first 30 patients. Clin Cardiol 1996; 19: 94–100.
- Arstrall MA, Yang J, Stafford I, Betts WH, Horowitz JD. N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction. Safety and biochemical effects. Circulation 1995; 92: 2855–62.
- Horowitz JD, Henry CA, Syrjanen ML, Louis WJ, Fish RD, Antuzan EM, Smith TW. Nitroglycerine/N-acetylcysteine in the management of unstable angina pectoris. Eur Heart J 1988; 9: 95–100.
- Andersen LW, Thiis J, Kharazmi A, Rygg I. The role of N-acetylcysteine administration on the oxidative response of neutrophils during cardiopulmonary bypass. Perfusion 1995; 10: 21–6.
- Fischer UM, Cox CS, Jr, Stewart RH, Mehlhorn U, Allen SJ, Laine GA. The antioxidant N-acetylcysteine preserves myocardial function and diminishes oxidative stress after cardioplegic arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 1483–8.
- Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 2000; 243: 180–4.
- Tossios P, Bloch W, Hübner A, Raji R, Dodos F, Klass O, Südkamp M, Kasper SM, Hellmich M, Mehlhorn U. N-acetylcysteine prevents reactive oxygen species-mediated myocardial stress in cardiac surgery patients: Results of a randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 1513–20.
- Fischer UM, Klass O, Stock U, Easo J, Geissler HJ, Fischer JH, Bloch W, Mehlhorn U. Cardioplegic arrest induces apoptosis signal-pathway in myocardial endothelial cells and cardiac myocytes. Eur J Cardiothorac Surg 2003; 23: 984–90.
- Fischer UM, Tossios P, Hübner A, Geissler HJ, Bloch W, Mehlhorn U. Myocardial apoptosis prevention by radical-scavenging in cardiac surgery patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2004 (im Druck).
- Aw TY. Cellular redox: a modulator of intestinal epithelial cell proliferation. News Physiol Sci 2003; 18: 201–4.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)