Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker

Der Augmentationsindex als Risikoparameter in der Herzchirurgie
Eine Pilotstudie

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Julian Alexander Luetkens
aus Hamburg

Lübeck 2012

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Heringlake

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Stierle

Tag der mündlichen Prüfung: 04.07.2012

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.07.2012

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung 6
1.1. Augmentationsindex 6
1.1.1. Historische Aspekte 6
1.1.2. Pathophysiologische Grundlagen 7
1.1.3. Klinische Kennzeichen 9
1.2. NT-proBNP 11
1.3. Hoch sensitives Troponin T 12
1.4. GDF-15 13
1.5. PlGF und sFlt-1 14
1.6. Zerebrale Nahinfrarotspektroskopie 14
1.7. Zielsetzung und Fragestellung 15

2. Material und Methoden 16
2.1. Patienten und Ein- und Ausschlusskriterien 16
2.2. Messungen und Scores 16
2.2.1. Blutdruckmessung 16
2.2.2. SphygmoCor® 16
2.2.3. Bestimmung von NT-proBNP, hsTroponin T, GDF-15, PIGF und sFLT-1 18
2.2.4. MaC-Score 18
2.3. Datenerhebung 19
2.3.1. Präoperative Datenerhebung 19
2.3.1.1. Präoperative Messung der Gefäßsteifigkeitsparameter 20
2.3.2. Intraoperatives Vorgehen 20
2.3.3. Postoperatives Vorgehen 21
2.3.4. Datenverarbeitung 21
2.4. Statistik 22

.

3. Ergebnisse 23
3.1. Deskriptive Statistik 23
3.1.1. Demographische Daten 23
3.1.2. Vorerkrankungen und kardiovaskuläres Risikoprofil 24
3.1.3. Präoperative orale Dauermedikation 25
3.1.4. Gefäßsteifigkeitsparameter 25
3.1.5. Operationsverfahren 26
3.1.6. Laborchemische Parameter 27
3.1.7. Zerebrale Sauerstoffsättigungswerte 28
3.1.8. Morbiditätsparameter 28
3.2. Auswertung 29
3.2.1. Gefäßsteifigkeit und klinische Parameter 29
3.2.2. Gefäßsteifigkeit und präoperative orale Dauermedikation 32
3.2.3. Gefäßsteifigkeit und präoperative laborchemische Parameter 33
3.2.4. Gefäßsteifigkeit und NIRS 34
3.2.5. Gefäßsteifigkeit und Morbidität 34

4. Diskussion 37

5. Zusammenfassung 43

6. Literaturverzeichnis 44

7. Anhang 49

8. Danksagung 55

9. Lebenslauf 56

10. Puplikationsverzeichnis 57

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AIx	Augmentationsindex
AI@HR75 %	Augmentations-Index bei 75bpm
AP	Augmentationsdruck
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretisches Propeptid
bpm	beats per minute
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DBP	diastolischer Blutdruck
GDF-15	Growth-differentiation factor-15
HDU	High Dependency Unit
KHK	koronare Herzkrankheit
MaC	Major Complication Score
MAD	mittlerer arterieller Druck
MBP	mean blood pressure
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
n. s.	nicht signifikant
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction
NT-proBNP	N-Terminales Brainlike Natriuretisches Propeptid
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PlGF	Placental growth factor
PP	Pulsdruck
SBP	systolischer Blutdruck
ScO_2	zerebrale Sauerstoffsättigung
Tab.	Tabelle
sFTL-1	soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1
u.a.	unter anderem

1. Einleitung und Fragestellung

Immer bessere Behandlungsmethoden haben die Prognose von Patienten mit Herz-Kreislauferkrankungen in den letzten Jahrzehnten ständig weiter verbessert. Laut Weltgesundheitsorganisation stellen kardiovaskuläre Erkrankungen jedoch weiterhin mit 29% die weltweit häufigste Todesursache dar [1].

Und obgleich sich die Letalität nach herzchirurgischen Interventionen durch verfeinerte Operationstechniken und Narkosetechniken sowie Fortschritte in der Intensivmedizin stetig veringert hat [2], führen zunehmend älter werdende Patientenkollektive mit zum Teil mehreren Begleiterkrankungen, und einem damit konsekutiv höherem Risikoprofil [3], zu gesteigerten Anforderungen im Hinblick auf die präoperative Risikostratifizierung.

Die Gefäßsteifigkeit, deren hämodynamischen Veränderungen sich mittels nicht-invasiver Pulswellen-Analyse erfassen lassen, stellt u.a. eine der Hauptdeterminanten für die Entwicklung einer Hypertonie dar [4] und ist darüber hinaus auch wesentlich an der Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen - einschließlich linksventrikulärer Hypertrophie, Linksherzversagen und Aneurysmabildung - beteiligt [5]. Darüberhinaus ist sie als eine der Hauptursachen für arteriosklerotische Veränderungen kleiner Gefäße anzusehen [5].

Ob die Bestimmung der arteriellen Steifigkeit vor kardialen Interventionen auch zur Abschätzung des operativen Risikos herangezogen werden kann, ist bislang nicht untersucht.

1.1 Augmentationsindex

1.1.1 Historische Aspekte

Das Tasten des Pulses eines Patienten, um Rückschlüsse über dessen Krankheit und persönliche Wesenszüge zu erhalten, war seit jeher in der chinesischen und indischen Medizingeschichte verbreitet. Die ab dem 18. Jahrhundert an zahlreichen europäischen Hochschulen eingerichteten Lehrstühle für „De pulsibus et urines“ zeugen vom Interesse der damaligen Wissenschaft, Zusammenhänge zwischen deskriptiven Eigenschaften der Pulskonfiguration und organischen Krankheiten zu knüpfen [6]. 1827 diagnostizierte Bright [7] die Hypertonie anhand der Härte des Pulses und dem Druck, den er als Untersucher von außen aufbringen musste, um den Puls nicht mehr tastbar zu machen.

Ein wichtiger Schritt weg von dieser rein deskriptiven und nicht objektivierbaren Praxis der Pulsanalyse war Mitte des 19. Jahrhunderts die Entwickelung einer mechanischen, tonometrischen Aufzeichnungsmethode von Pulswellen an der A. radialis durch Mahomed in London [8] und Marey in Paris [9]. Anfang des 20. Jahrhunderts verdrängte die damals neu entwickelte und einfach zu bedienende sphygmomanometrische Blutdruckmessung am Oberarm die Pulswellenanalyse. Moderne piezo-elektronische Tonometriegeräte, ursprünglich zur Messung des Augeninnendrucks entwickelt, führten jedoch in den vergangenen 25 Jahren zu einer Renaissance der Pulswellenanalyse [10-11]. Die seit einigen Jahren wachsenden Publikationszahlen zu den aus der Pulswellenanalyse generierten Parametern arterieller Gefäßsteifigkeit, der Augmentationsindex und die Pulswellengeschwindigkeit, zeigen das gesteigerte Interesse der klinischen Forschung an diesem Thema.

1.1.2 Pathophysiologische Grundlagen

Die vom Herzen während der Systole generierte Pulswelle läuft den arteriellen Gefäßbaum mit einer Geschwindigkeit von 4 - 9 m/s [12] hinab, wird in der Peripherie - besonders an den Gefäßabzweigungen - mit unterschiedlichen Wellenwiderständen reflektiert, und wandert retrograd in Richtung Aortenklappe zurück. Üblicherweise erreicht die reflektierte Pulswelle das Herz während der Diastole und greift so, den Perfusionsdruck unterstützend, in die Koronardurchblutung ein (s. Abb. 1 und 2). Die Konfiguration der aortalen Druckkurve setzt sich also aus der ventrikulären Funktion und den Reflexionseigenschaften der peripheren Arterien zusammen [10, 13-14].

Die großen Arterien, insbesondere die Aorta, sorgen durch eine aufgrund ihrer Eigenelastizität vermittelten Windkesselfunktion für einen vom Herzrhythmus unabhängigen kontinuierlichen Blutfluss [15]. Kommt es jedoch, z.B. altersbedingt, zu einer Zunahme der arteriellen Steifigkeit, deren wichtigstes morphologisches Korrelat sich als eine Fragmentation der elastischen Lamellen in der Tunica media sowie die Zunahme kollagener Fasern in der Tunica adventitia darstellt, wird diese Funktion negativ beeinflusst.

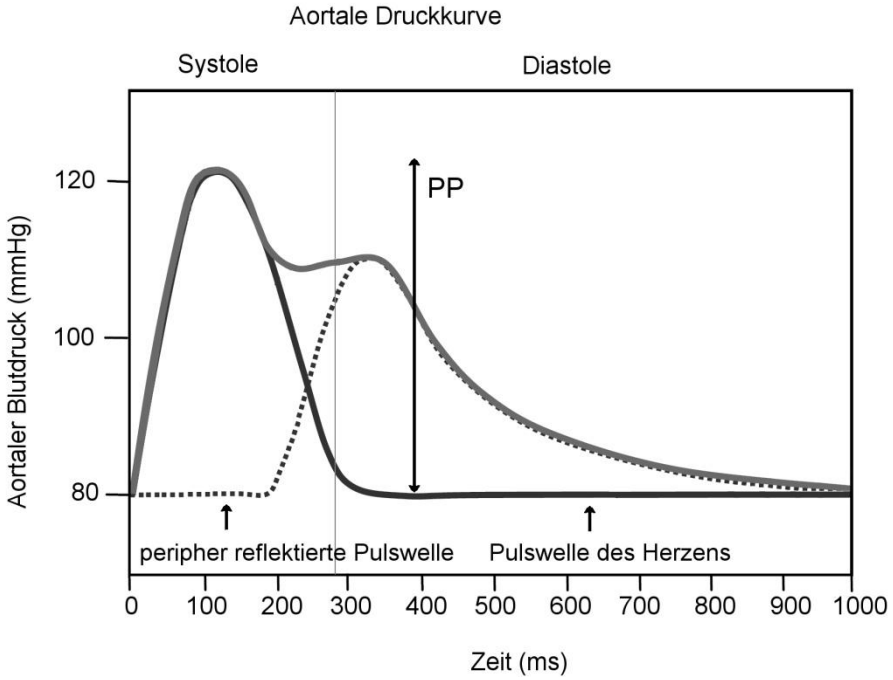

Abb. 1:
Normale Druckkurve in der Aorta. Die Konfiguration der aortale Druckkurve ergibt sich kumulativ aus der Pulswelle des Herzens und der peripher reflektierten Pulswelle; PP = Pulsdruck

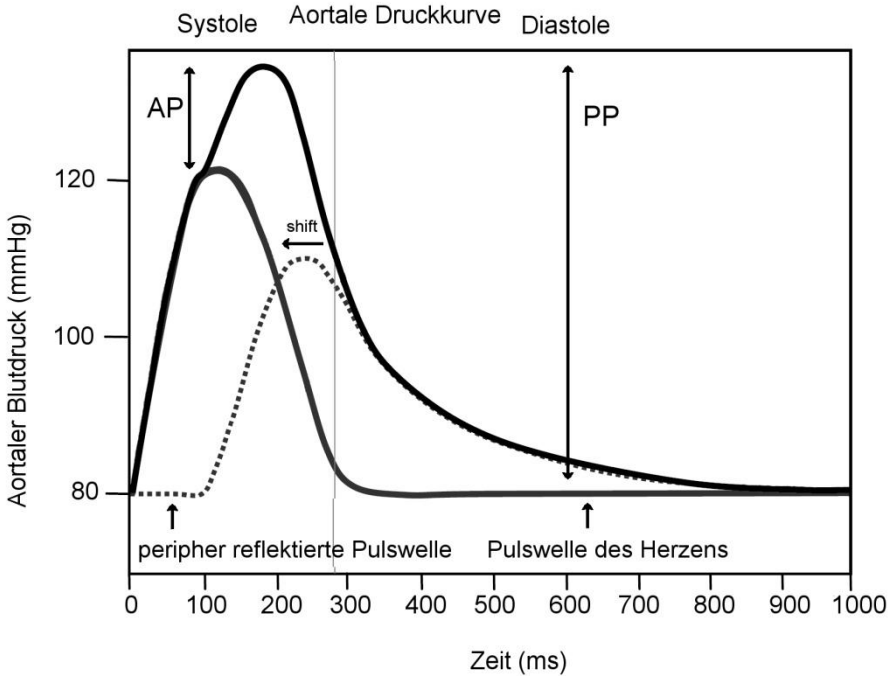

Abb. 2:
Verfrühtes Eintreffen der reflektierten Pulswelle in der Aorta mit konsekutivem Shifting des zweiten Druckpeaks zur Systole hin mit entsprechender additiver Wirkung auf die kumulative aortale Druckkurve. Der systolische Blutdruck ist verglichen mit Abbildung 1 um den Augmentationsdruck (AP) gesteigert; PP = Pulsdruck, AP = Augmentationsdruck

Es kommt zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks (SBP), bei gleichzeitiger Abnahme des diastolischen Drucks (DBP) und steigender

Pulswellengeschwindigkeit [16]. Die durch den erhöhten Blutdruck vermehrt auftretenden Scherkräfte begünstigen zudem eine Mediahyperplasie und Arteriosklerose [17]. Die aus einer endothelialen Dysfunktion resultierende Vasokonstriktion der kleineren, muskelstarken Arteriolen führt darüber hinaus zu einer weiteren Erhöhung des peripheren Widerstands; die Reflexion der antegraden Pulswelle wird verstärkt [16].

Die durch die skizzierten pathophysiologischen Veränderungen schneller und auch stärker reflektierte Pulswelle erreicht die Aorta ascendens nun früher. Die Reflexion verlagert sich in der aortalen Blutdruckkurve vermehrt zur Systole hin und führt so zu einem Anstieg der primären, durch die Herzkontraktion bedingten Pulswelle. Der durch die reflektierte Pulswelle resultierende Anstieg des systolischen aortalen Blutdrucks wird Augmentationsdruck (AP) genannt. Dividiert man diesen durch den Pulsdruck (PP=SBP-DBP) erhält man den Augmentationsindex (Alx).

$$\mathbf{Alx = PP \div AP \times 100}$$

Der Augmentationsindex stellt also einen indirekten Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit dar [18-22]. Veränderungen des aortalen Blutdrucks sind für die konventionelle brachiale Blutdruckmessung zunächst inapparent [23].

1.1.3 Klinische Kennzeichen

Als kardiovaskulärer Risikoparameter korreliert der Augmentationsindex mit verschiedenen kardiovaskulären Risikoscores [24-25]. Bei KHK-Patienten ist der Augmentationsindex signifikant höher als der entsprechenden Kontrollgruppe [26]. Durch seine invasive als auch nicht-invasive Bestimmung während einer Herzkatheteruntersuchung lassen sich sowohl Rückschlüsse über das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung als auch deren Ausmaß erzielen [27-30]. Zudem zeigt sich eine gewisse prognostische Relevanz hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte [31]. Auch außerhalb der Herzkrankgefäße auftretende arteriosklerotische Veränderungen spiegeln sich in einem erhöhten Augmentationsindex wieder. So konnten Qureshi et al. einen Zusammenhang zwischen dem Augmentationsindex und einer verdickten aortalen Intima media bei Afro-Amerikanern zeigen [32]. Der Index kann hier auch als Marker für

arteriosklerotische Wandveränderungen bei klinisch gesunden und beschwerdefreien Probanden dienen [31]. Eine Assoziation mit der Laufstrecke von pAVK-Patienten ist beschrieben [33].

Potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arteriosklerose zeigen dementsprechend ebenfalls einen Zusammenhang mit höheren Alx-Werten. Neben einem erhöhten Blutdruck [34-35] und einem erhöhten LDL-Cholesterin [36-37] lässt sich dieser Zusammenhang vor allem bei Rauchern objektivieren [36, 38-41]. Nach einer erfolgreichen Entwöhnung kann jedoch durchaus wieder ein niedrigeres Reflexionsniveau erreicht werden [42].

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz stellt der Augmentationsindex einen unabhängigen Marker für eine erhöhte Mortalität dar [43]. Ebenfalls wurde bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine lineare Beziehung zwischen dem Augmentationsindex und vorliegenden herzangiographischen Befunden aufgezeigt [44].

Probanden, die an einer rheumatoider Arthritis erkrankt sind, zeigen ebenfalls einen erhöhten Alx, der darüber hinaus mit Verkalkungen der Herzkranzgefäße einhergeht [45]. Bei weiteren Erkrankungen aus dem rheumatoiden Formenkreis wurde dieser Zusammenhang auch bei der systemischen Form der Sklerodermie nachgewiesen [46].

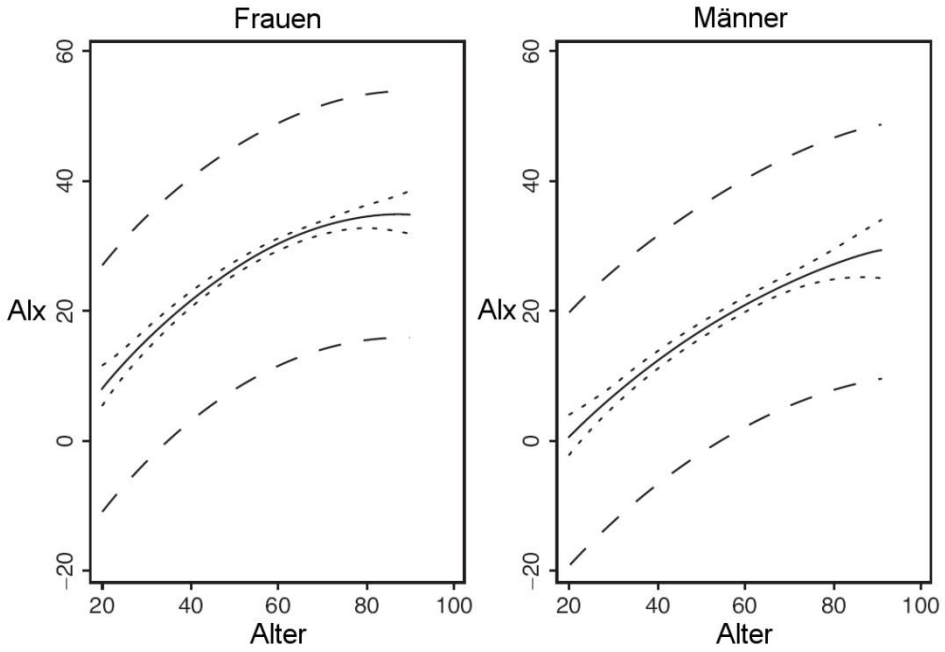

Abb. 3:
Assoziation zwischen Augmentationsindex und Alter in einer Kohorte (2907 Patienten) mit einem geringen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die lang gestrichelten Linien stellen das 95% Vorhersageintervall, die kurz gestrichelten Linien das 95% Konfidenzintervall dar [47].

Als Folge der skizzierten pathophysiologischen Mechanismen und der sich ständig ändernden Gegebenheiten des kardiovaskulären Systems unterliegt der Augmentationsindex mehreren Einflussfaktoren. Seine Abhängigkeit vom Alter präsentiert der Augmentationsindex in einer konvex ansteigenden Alterskurve [47] (s. Abb. 3), mit einem ausgeprägterem Anstieg in jüngeren Lebensjahren [48-49]. Ab dem 55. Lebensjahr erreicht die Kurve ein Plateau [41, 50]. Diese Beobachtungen sind vor allem für gesunde Probanden gültig [24].

Der Alx zeigt des weiteren einen Zusammenhang mit kardiorespiratorischer Fitness [41] und kann durch sportliche Aktivität reduziert werden [34]. Mit steigender Körpergröße verringert sich der Augmentationsindex [34, 41, 50]; die peripher reflektierte Pulswelle trifft durch den sich verlängernden Weg später wieder in der Aorta ein. Ein erhöhter BMI zeigt einen erhöhten Alx [41]. Die Beobachtungen im Zusammenhang mit der Körpergröße und dem BMI mögen mit als Erklärung dienen, warum bei Frauen ein deutlicher höherer Augmentationsindex eruiert werden kann [35, 40-41, 47, 49-50].

1.2 NT-proBNP

BNP ist ein Hormon, welches hauptsächlich in der linken und rechten Herzkammer gebildet und sezerniert wird. Triggerfaktoren der Sekretion sind sowohl eine erhöhte Wandspannung und Dehnung der Ventrikel, als auch eine neurohormonale Aktivierung [51].

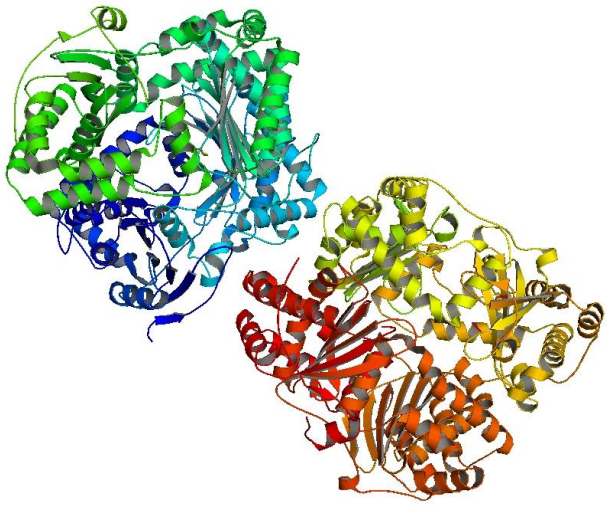

Abb. 4:
Tertiäre Struktur des sich in einem Abbaukomplex mit dem multifunktionalen Insulin-degrading enzyme (IDE) befindenden Brain natriuretic peptide (BNP) (nach PDB 3N56).

Das von Kardiomyozyten synthetisierte Prä-Propeptid (preproBNP) wird weiter in ein Propeptid aufgespalten (proBNP, 108 Aminosäuren). Dieses Propeptid wird während der Sekretion im Verhältnis von 1:1 in einen physiologisch aktiven C-terminalen Teil (BNP, 32 Aminosäuren) und einen biologisch inaktiven N-terminalen Teil (NT-proBNP, 76 Aminosäuren) geteilt [52]. Beide Fragmente sind dabei laborchemischen Verfahren zugänglich. In vivo führt die Hormonausschüttung dann zu einer verstärkten Natriurese und einer Vasodilatation, unterstützt durch eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems und der adrenergen Aktivität [53].

Besondere Bedeutung hat die Hormonaktivität im klinischen Management der Herzinsuffizienz. Erhöhte Peptidlevel korrelieren hier direkt mit dem intraventrikulären und pulmonalen Druck, dem NYHA-Schweregrad und der Prognose [54]. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung lässt sich ebenfalls eine erhöhte BNP/NT-proBNP-Freisetzung beobachten [55]. NT-proBNP zeigt bei Patienten mit stabiler Angina pectoris eine enge Korrelation mit dem Schwergrad der koronare Gefäßverkalkungen [56]. Hinsichtlich der Risikostratifizierung nach einem akuten Koronarsyndrom hat der NT-proBNP-Spiegel prognostische Relevanz [57-58]. Erhöhte BNP-Werte konnten darüber hinaus bei hypertropher Kardiomyopathie, diastolischer Dysfunktion und LV-Hypertrophie gefunden werden [59].

Auch hinsichtlich des kardiovaskulären Outcomes nach operativen Eingriffen bietet sich die präoperative Bestimmung des NT-proBNPs als prognostischer Parameter an [60].

1.3 Hoch sensitives Troponin T

Troponin T ist ein Strukturprotein, welches ausschließlich im Herzen zu finden ist. Sein Nachweis im peripheren Blut gilt als sensitiver und spezifischer Marker für eine Nekrose von Kardiomyozyten [61-62]. Obwohl Troponin T die Nekrose unabhängig seiner Genese quantifiziert, dient es in der klinischen Routinen als der bevorzugte Marker in der Diagnosestellung des akuten Myokardinfarkts [62-63]. Der größte Unterschied zwischen den neuen hoch sensitiven und den herkömmlichen Troponinassays ist u. a. die Detektion von Strukturproteinen in gesunden Personen. Die Grenze zwischen normalen Werten und Anfängen des Pathologischen werden dabei vermischt. Ein Troponin T Wert überhalb der 99.

Perzentile (0.014 µg/l) einer Referenzpopulation wird bei den hoch sensitiven Assays als pathologisch erhöht definiert [61]. Omland et al. konnten die hochsensitiven Assays auch bereits hinsichtlich einer verbesserten Risikostratifizierung bei KHK-Patienten positionieren. So konnten bei 3679 Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung und erhaltender linksventrikulärer Funktion signifikante Assoziationen zwischen der Troponin T Konzentration und der Inzidenz verschiedener Ereignisse, wie Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod, ausgemacht werden. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 5,2 Jahren [64].

1.4 GDF-15

Der Growth-differentiation factor-15 (GDF-15) gehört der TGF-β Cytokin Superfamilie an und spielt u.a. bei Regulation von Zelldifferenzierungen und Gewebsreparaturvorgängen eine Rolle. Physiologisch wird GDF-15 im Menschen praktisch in allen Gewebearten, einschließlich Herz, Lunge, Niere, Hirn, Prostata und Kolon, zu geringen Anteilen exprimiert [65]. Während der Schwangerschaft finden sich vor allem im zweiten und dritten Trimester außergewöhnlich hohe GDF-15-Konzentrationen [66].

In verschiedenen experimentellen Modellen konnten GDF-15 zwar kardioprotektive Eigenschaften nachgewiesen werden [67-68], im klinischen Setting einer kardiovaskulären Grunderkrankung erweisen sich erhöhte Level des Cytokins jedoch als prognostisch ungünstig. Eine Hochregulation unter kardiovaskulären Stressbedingungen steht hiermit im Zusammenhang [69].

Weitere Studienergebnisse weisen auf ein Potential von GDF-15 als Biomarker in kardiovaskulären Erkrankungen hin: Bei Patienten mit Herzinsuffizienz korreliert der GDF-15 Plasmaspiegel nicht nur mit dem Schweregrad der Erkrankung, erhöhte Werte gehen auch mit einer geringeren Überlebensrate einher [70]. Bei Patienten mit idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie lassen sich durch die Bestimmung von GDF-15 zusätzliche prognostische Informationen gewinnen [71]. Vergleichbare Beobachtungen finden sich auch im Falle einer Lungenembolie [72]. Patienten mit einer instabilen Angina pectoris oder einem NSTEMI und erhöhten GDF-15 Werten weisen im Vergleich mit Patienten mit niedrigem GDF-15 eine erhöhte Ein-Jahres-Mortalität auf [73]. Bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt konnte die Plasmakonzentration von GDF-15 Spiegel ebenfalls als unabhängiger

prädiktiver Wert bestätigt werden [74]. Verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Alter, Raucherstatus oder Diabetes mellitus zeigen ebenfalls eine Verknüpfung mit der GDF-15 Plasmakonzentration [71-74].

1.5 PlGF und sFlt-1

Der proangiogenetische und proatherogenetische Placental Growth Factor (PlGF), ein Cytokin, und sein endogener Antagonist, der lösliche FMS-like Tyrosin Kinase-1-Rezeptor (sFlt-1) [75], haben sich in den vergangenen Jahren als Gefäßtonusparameter während der Schwangerschaft etabliert. Die beiden Hormone, sowie der aus ihnen gebildete sFlt-1/PlGF-Quotient, sind in diesem Kontext mit der Entwicklung einer Präeklampsie und einer Schwangerschaftshypertonie assoziiert [76-77].

Darüber hinaus stellt ein hoher Plasmawert von PIGF einen Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung bei Frauen dar [78]. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter sFlt-1 Wert protektive Eigenschaften für das Fortschreiten einer Atherosklerose aufweisen kann [79].

Im Falle eines myokardialen Infarktgeschehens ist ein erhöhter sFlt-1 Plasmaspiegel jedoch eher kontraproduktiv, da er die proangiogenetischen und somit heilungsfördernden Eigenschaften von PIGF antagonisiert. Das Risiko nach einem Myokardinfarkt ein akutes Herzversagen zu entwickeln ist demnach erhöht [75].

1.6 Zerebrale Nahinfrarotspektroskopie

Die ausreichende Sauerstoffversorgung des Gehirns während der Narkose hat für das Outcome der Patienten eine zentrale Bedeutung. Mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist es möglich die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (ScO_2) kontinuierlich zu erfassen. Technisch bedient sich die Methode der Tatsache, dass bestimmte Wellenlängen des nahinfraroten Lichts biologisches Gewebe, inklusive des Schädels, ungehindert durchdringen können [80]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt, dass durch die Vermeidung einer perioperativen Abnahme der ScO2 unter 80% bzw. 75% des Ausgangswertes bzw. unter 50% absolut, die Inzidenz postoperativer neurologischer und allgemeiner Komplikationen, sowie die Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus reduziert werden konnte [81-82]. Ein niedriger ScO2 stellt bei

herzchirurgischen Patienten darüberhinaus einen unabhängigen Prediktor für Morbidität und Mortalität dar [83] und korreliert absolut und bei Veränderungen mit der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (SvO2) [84-85].

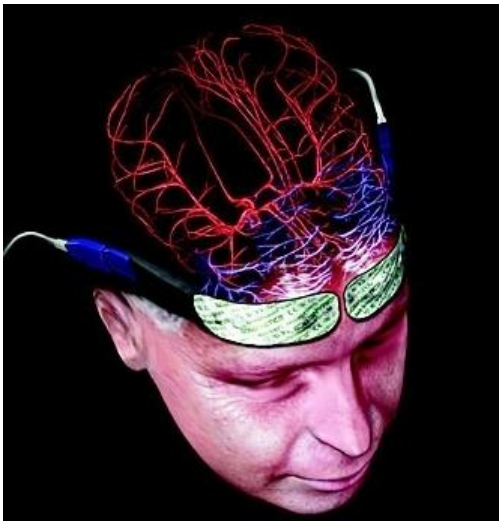

Abb. 5:
Patientenmodell mit platzierten NIRS-Sonden auf der Stirn des Patienten.

1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Die primäre Fragestellung der vorliegenden Untersuchung war es, ob sich bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen müssen, präoperativ ein Zusammenhang zwischen der mittels Augmentationsindex bestimmten Gefäßsteifigkeit und kardialen sowie vaskulären Risikomarkern finden lässt. Darüber hinaus sollte in einer sekundären Fragestellung eruiert werden, ob sich Zusammenhänge zwischen der Gefäßsteifigkeit, der zerebralen Sauerstoffsättigung und dem klinischen Outcome aufzeigen lassen.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden 82 Patienten im Alter von 48 bis 88 Jahren, die sich vom 11.08.09 bis 31.12.09 einem elektiven herzchirurgischen Eingriff an der Klinik für Herz und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (Direktor: Prof. Dr. med. H. H. Sievers) unterzogen und präoperativ auf der Station 19 (Haus 13) aufgenommen wurden. Die prospektive klinische Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (AZ: 07-146; Amendment 3, für Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung siehe Anhang). Nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung der Patienten über mögliche Risiken der Teilnahme an der Studie wurde das Einverständnis schriftlich festgehalten. Das Studiendesign sah keine Kontrollgruppe vor.

Ausschlusskriterien waren höhergradige Aortenklappeninsuffizienzen, permanentes Vorhofflimmern sowie eine dauerhafte gefäßerweiternde Medikation mittels eines Nitroglycerinperfusors.

2.2 Messungen und Scores

2.2.1 Blutdruckmessung

Der Blutdruck wurde mittels des boso-medicus® family (Bosch + Sohn, Jungingen, Deutschland) am unbekleideten Oberarm ermittelt. Dieses Gerät ist entsprechend der Protokolle der deutschen Hochdruckliga klinisch validiert [86].

2.2.2 SphygmoCor®

Die Gefäßsteifigkeitsparameter wurden in dieser Arbeit mit Hilfe des SphygmoCor® SCOR Px (AtCor Medical, Sydney, Australien) bestimmt. Dabei wird das hochauflösende Tonometer mit leichtem Druck der A. radialis aufgesetzt. Die so erfasste Pulsdruckkurve wird in Echtzeit auf dem Computerbildschirm sichtbar. Die Pulskurven werden 10 Sekunden lang aufgezeichnet und anschließend automatisch von der Software zu einer Durchschnittskurve berechnet [87]. Da sich der mittlere arterielle Blutdruck im gesamten Gefäßsystem weitgehend konstant präsentiert, und auch die diastolischen Werte nur leichten Schwankungen unterworfen sind [88], kann die Kalibrierung der Pulswellen über den an der A.

brachialis gemessenen Blutdruck erfolgen. Mittels einer Transferfunktion wird die peripher aufgezeichnete Pulswelle, durch Aufspaltung in ihre einzelnen Komponenten, in eine aortale Pulswellenform umgewandelt [23]. Diese generalisierte Transferfunktion ist gut validiert, so dass die gewonnenen Werte sowohl an Gesunden [89-90], als auch an Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren reproduzierbar sind [91-92].

Um eine gute Datenqualität gewährleisten zu können ist es wichtig die Qualität der aufgezeichneten Wellenlinien zu überprüfen. Hierfür ist der systeminterne Anwenderindex (Operator Index) der wichtigste Parameter. Werte ≥ 80 gelten als akzeptabel und gewährleisten eine Vergleichbarkeit von Kurven zwischen verschiedenen Individuen [11, 87].

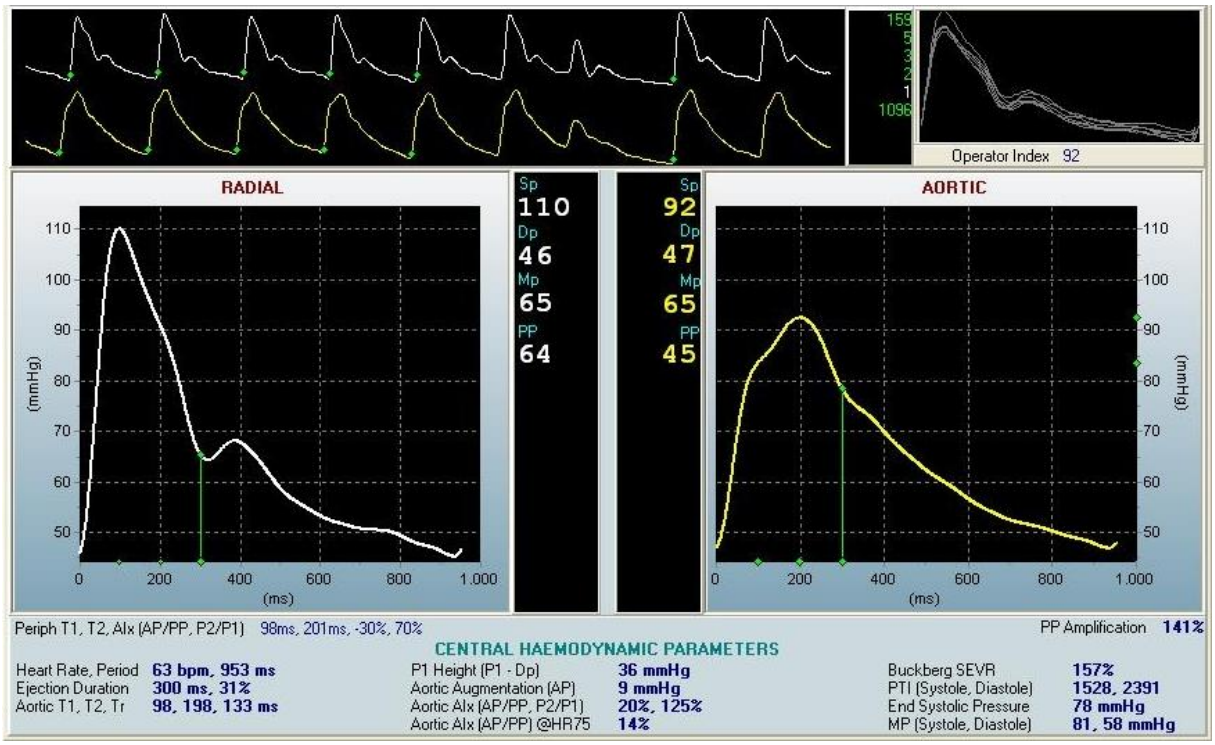

Abb. 6: Ausgabebildschirm nach Pulswellenanalyse (SphygmoCor® Softwareversion 8): links ist die radial aufgezeichnete Pulswelle dargestellt, rechts die mittels der Transferfunktion berechnete aortale Pulswelle (Sp = systolischer Blutdruck, Dp = diastolischer Blutdruck, Mp = mittlerer Blutdruck, PP = Pulsdruck, SEVR = Sub-Endocardial Viability Ratio; ; auf die Benennung weiterer geräteinterner Abkürzungen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet).

Als Ausgabeparameter (s. Abb. 6) liefert die Pulswellenanalyse den Augmentations-Index, der aufgrund seiner Herzfrequenzabhängigkeit vom System automatisch auf eine Frequenz von 75 bpm umgerechnet wird (AIx@HR75). Desweiteren werden u.a. die aortalen Druckverhältnisse und die PP Amplification

(Pulse Pressure Amplification: Veränderung des peripheren im Vergleich zum zentralen Blutdruck) bestimmt (s. Kapitel 1.1.2).

2.2.3 Bestimmung von NT-proBNP, hsTroponin T, GDF-15, PIGF und sFLT-1

Die Blutprobenroben zur Bestimmung der Hormone NT-proBNP, hsTNT, GDF-15, PIGF und sFLT-1 wurden zentral in der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, gesammelt und bei –80 °C zwecks Konservierung eingefroren. Die Analyse der Proben wurde durch die Roche Diagnostics AG (Rotkreuz, Schweiz) übernommen und die Werte mit Hilfe eines entsprechenden Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA) der Firma Roche Diagnostics (Mannheim, Deutschland) bestimmt.

Das durchgeführten Testverfahren verfolgt bei allen 5 Hormonen das identische Prinzip [69, 93-94]: Zu dem Assay werden entsprechend definierte Mengen von Serum oder EDTA-Blut hinzugefügt. Während einer ersten Inkubationsphase werden zwei spezifische, monoklonale Antikörper (einer ist biotinyliert, einer mit einem Ruthenium-Komplex markiert) der Probe hinzugefügt. Es bildet sich ein Sandwich-Komplex. In einer zweiten Inkubationsphase wird der Komplex nach Zugabe von Mikropartikeln, die mit Streptavidin beschichtet sind, über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkungen an eine Festphase gebunden. Diese wird in eine Messzelle aspiriert. Durch ein magnetisches Feld werden die Mikropartikel auf die Oberfläche der Messelektrode fixiert. Anschließend werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell® entfernt. Durch das Anlegen einer elektronischen Spannung an die Elektrode werden die Mikropartikel zum Aussenden von chemilumineszenter Strahlung angeregt, welche mit einem Photomultiplier gemessen werden kann. Das Lumineszenzsignal wird in counts per second (CPS) gemessen und mit Hilfe einer Eichkurve in die korrespondierende Konzentration des entsprechenden Peptids transformiert [69, 93-94].

2.2.4 MaC-Score

Zur quantitativen Erfassung der postoperativen Morbidität wird in dieser Arbeit der an der Universität zu Lübeck seit einigen Jahren angewandte Major Complication Score (MaCS) erfasst [95]. Der Score kann Werte von 0-4 Punkte annehmen. Für die möglichen Ereignisse Reintubation, postoperativer Einsatz eines Nierenersatzverfahrens, Kreislaufdysfunktion (Low Output Syndrom) und

zerebraler Insult wird jeweils 1 Punkt verteilt und diese anschließend summiert. Ein zerebraler Insult wird definiert als eine neuauftretende, symptomatische (Rankin ≥ 2; [96]), fokale Gehirnläsion. Ein durch die Operation induziertes akutes Nierenversagen wird definiert als Notwendigkeit einer vorher nicht indizierten Nierenersatztherapie (Hämodialyse oder Hämofiltration). Das Low-Output-Syndrom umfasst die pharmakologisch und/oder mittels mechanscher Herzkreislaufunterstützung behandelte postoperative Kreislaufdysfunktion gemäß der aktuellen Leitlinie zur postoperativen intensivmedizinischen Therapie herzchirurgischer Patienten (AWMF Reg.-Nr. 001/016; [97]).

2.3 Datenerhebung

Es wurden alle Patienten, die elektiv auf der Station 19 vom 11.08.09 bis 31.12.09 aufgenommen wurden, gebeten an der Studie teilzunehmen. Die Limitierung auf diese eine Station erfolgte aufgrund logistischer Überlegungen und der unzureichenden Mobilität des SphygmoCor®-Gerätes. Bei 17 Patienten war entweder die Kontinuität der Daten, nach entsprechendem Abgleich mit den Erhebungen anderer Doktoranden, nicht gegeben, oder die Messungen mittels SphygmoCor® lieferten eine wiederholt schlechte Qualität (s. Kapitel 2.2.2). Letztendlich konnten 82 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

2.3.1 Präoperative Datenerhebung

Anamnestisch und per Durchsicht der Patientenakten wurden Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahmen, Vitalparameter, Labordaten und Risikofaktoren erhoben. Zusätzlich zu den routinemäßig abgenommenen Blutproben wurden Proben für die Herzpeptid NTproBNP und hoch sensitives Troponin T sowie die Hormone PIGF, sFLT-1 und GDF-15 bestimmt. Mit dem INVOS® 5100 wurde die zerebrale Sauerstoffsättigung und pulsoxymetrisch die transkutane arterielle Sauerstoffsättigung gemessen. Die Erfassung, Abnahme und Sammlung der Blutproben unterlag dem Aufgabenbereich anderer Promotionsarbeiten. Die Bestimmung der zerebralen Sauerstoffsättigung erfolgte als klinische Routine intraoperativ zunächst bei Raumluft und nach Applikation von Sauerstoff [83].

2.3.1.1 Präoperative Messung der Gefäßsteifigkeitsparameter

Nach Einweisung der Patienten wurden diese gebeten sich in Oberkörperhochlagerung auf ihr Bett zu legen. Vor Messbeginn wurde eine mindestens 5 Minuten lange Ruhezeit eingehalten, die dazu genutzt wurde Patientendaten in den Computer einzugeben. Nach der Entspannungspause wurde der Blutdruck des Patienten am unbekleideten Oberarm bestimmt. Nach weiteren 2 Minuten wurde der stärkste Pulsschlag der Arteria radialis am Handgelenk ertastet und das Tonometer an dieser Stelle auf der Haut platziert. Es wurde dabei auf eine leichte Dorsalflexion des Handgelenkes geachtet. Anschließend wurde dreimal die Pulswellenanalyse durchgeführt. Die Werte mit dem jeweils höchsten Anwenderindex (s. Kapitel 2.2.2) wurden für die Studiendatenakquirierung verwendet. Während der Messungen wurde darauf geachtet, dass sich die Patienten weder bewegten noch sprachen. Um bedienerabhängige Unterschiede möglichst auszuschließen, wurden alle Messungen von derselben Person durchgeführt.

Abb. 7: Durchführung der Pulswellenanalyse mittels SphygmoCor®

2.3.2 Intraoperatives Vorgehen

Am Vorabend der Operation sowie am Morgen des Operationstages wurde den Patienten zur Anxiolyse auf Station Clorazepam (10-20mg) verabreicht. Unter einem Basismonitoring bestehend aus Pulsoxymetrie, 2-Kanal-EKG (Ableitung II und V5) und invasiver arterieller Blutdruckmessung, wurde die Narkose mit Sufentanil (0,6-0,9 µg/kg), Etomidat (0,2-0,3 mg/kg) und Pancuronium (0,1 mg/kg) eingeleitet. Die Narkoseaufrechterhaltung vor und nach dem kardiopulmonalen

Bypass erfolgte mit Sevofluran (0,5-2,0 %) und während des kardiopulmonalen Bypasses mit Propofol (4-6 mg/kg/h). Alle Eingriff wurden unter moderater Hypothermie (32° - 34°C nasopharyngeale Temperatur) durchgeführt; der kardioplegische Herzstillstand wurde mittels kalter Blutkardioplegie nach Buckberg Kardioplegielösung (4°C) induziert. Postoperativ wurde die Sedierung mit Propofol (Propofol 3-4 mg/kg/h) und Piritramid-Schema (3,75-7,5 mg) bis zur Kreislaufstabilisierung und Wiedererreichen der Normothermie auf der Intensivstation fortgeführt.

Die Zielkriterien der hämodynamischen Therapie (MAD: > 60 mmHg, ZVD: 12 - 14 mmHg, PAD: 15 - 18 mmHg, pSO^2: 70%) wurden durch Volumengabe mit Hydroxyethylstärke 130/0,4, Erythrozytengabe (bei einem Hämatokrit unter 28%) und gegebenenfalls mit kontinuierlicher Infusion von Noradrenalin, Dobutamin und/oder Milrinon erreicht.

2.3.3 Postoperatives Vorgehen

Nach der Operation erfolgte eine Verlegung der Patienten auf die Intensivstation. Die Abnahme weiterer Blutproben zur Bestimmung von NT-proBNP, hoch sensitivem Troponin T, GDF-15, PIGF und sFLT-1 erfolgte postoperativ und am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag. Im weiteren Verlauf erfolgten dann Verlegungen auf eine Intermediate-Care oder periphere Station. Im Anschluss wurden die Patienten in eine spezialisierte Reha-Klinik überwiesen.

2.3.4 Datenverarbeitung

Die Verarbeitung der gemessenen und aus den Krankenakten erhobenen Daten erfolgte mittels des Tabellenverwaltungsprogramms Excel® 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Diese wurde mit den herzchirurgischen Qualitätssicherungsdaten für die BQS (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH) abgeglichen und ergänzt. Die BQS-Datenbank enthält präoperative, operative und postoperative patientenbezogenen Daten. Hieraus wurde, neben dem weiter oben bereits beschriebenen MaC-Score, zusätzlich die „high dependency unit (HDU)“-Zeit bestimmt. Der aus dem angloamerikanischen Raum stammende Begriff bezeichnet die Verweildauer eines Patienten auf einer Intensivstation oder IMC-Einheit [98]. Diese beiden Parameter sollen zur

Abbildung der Morbidität herangezogen werden. Eine erhöhter Morbidität definieren wir mit einem MaC-Score ≥ 2 und einer HDU-Zeit ≥ 10.
Das Textverarbeitungsprogramm Word® 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) und das Literaturzitationsprogramm EndNote® X3 (Thomson Reuters, Carsbad, USA) wurden zur schriftlichen Zusammenstellung der Dissertation verwendet.

2.4 Statistik

Die statistische Bearbeitung erfolgte mit den Statistikprogrammen MedCalc® 11.0 (MedCalc Software bvba, Mariakerke, Belgien) und SSPS® 17.0 (IBM, Somers, USA). Als Signifikanzniveau wurde α= 0,05 festgelegt. Kontinuierliche Variablen wurden auf eine Normalverteilung hin getestet. Die Darstellung der Patientencharakteristika stützt sich für kategorische Variablen auf die absolute Häufigkeit, für parametrisch verteilte Variablen auf den Mittelwert (± Standardfehler) und für nicht-parametrisch verteilte Variablen auf den Median (mit 25. und 75. Perzentile). Eine systematische Unterscheidung zweier empirischer Gruppenmittelwerte erfolgte für normalverteilte Variablen mit dem T-Test für unverbundene Stichproben und für nicht normalverteilte Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test. Korrelationsanalysen wurden für parametrisch verteilte Variablen mittels Pearsons Maßkorrelationskoeffizient und für nicht-parametrische verteilten Variablen mittels Spearmans Rankorrelationskoeffizient gerechnet. Die Koeffizienten können Werte zwischen -1 und +1 (jeweils optimale negative oder positive Korrelation) einnehmen. Die Gefäßsteifigkeits- und Morbiditätsparameter wurden entsprechend ihres Median dichotomisiert. Die Analyse zweier kategorischer Variablen erfolgte dann mit Hilfe des χ^2-Tests.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1. Demographische Daten

Das Kollektiv umfasst 56 (68,3%) männliche und 26 (31,7%) weibliche Patienten. Das Durchschnittsalter lag bei 69,4 ± 8,9 Jahren. Der jüngste Patient war 48, der älteste Patient 88 Jahre alt.

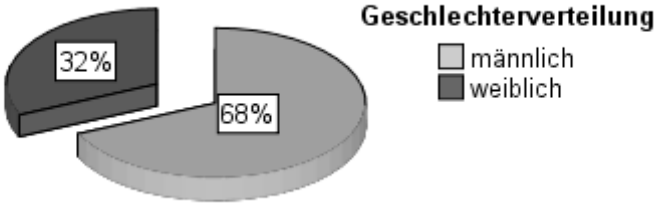

Abb. 8: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs

Die Altersverteilung ist in Abbildung 9 dargestellt. Das durchschnittliche Körpergewicht lag bei 78,8 ± 15,0 kg, die durchschnittliche Körpergröße bei 1,69 ± 0,09 m. Der sich daraus ableitende Body Mass Index lag im Durchschnitt bei 26,7 ± 4,4 kg/m².

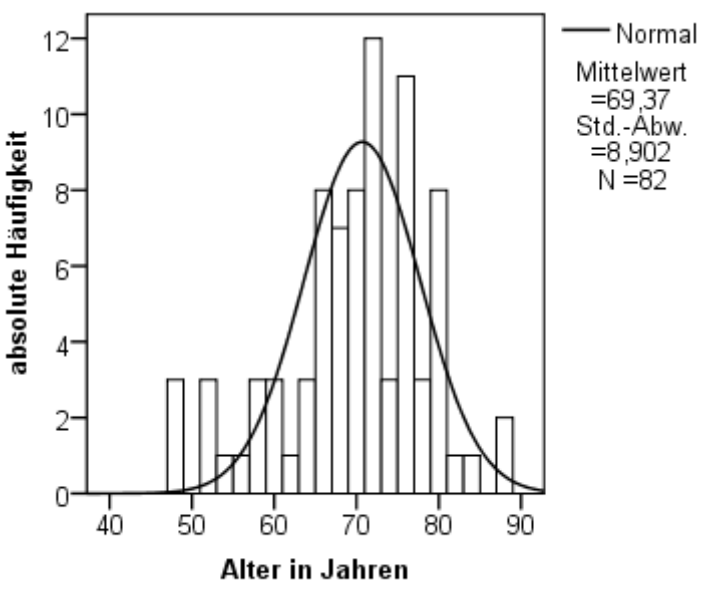

Abb. 9: Histogramm der Altersverteilung

3.1.2 Vorerkrankungen und kardiovaskuläres Risikoprofil

Eine koronare Herzerkrankung wiesen 87,8% der Patienten auf. Bei 19,5% war darüber hinaus eine pAVK diagnostiziert worden. An pulmonalen Vorerkrankungen fanden sich bei 17,1% eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und bei 2,4% der Patienten ein Asthma bronchiale. 12,2% der Patienten litten unter einer Nierenfunktionsstörung. Tumorerkrankungen waren bei 11,0% des Kollektivs schon einmal diagnostiziert worden. 17,1 % hatten bereits kleinere Schlaganfallereignisse hinter sich. An kardiovaskuläre Risikofaktoren wiesen 80,5% der Patienten eine arterielle Hypertonie, 30,5 % eine Nikotinabhängigkeit, 30,5% eine Hyperlipoproteinämie und 28% einen Diabetes Mellitus Typ 2 auf. Ein myokardiales Infarktgeschehen war bis zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 30,5% der Patienten aufgetreten, bei 6,1% bereits schon zum zweiten Mal. Durchschnittlich lag das letzte Infarktereignis 9,6 ± 8,1 Jahre zurück. Intermittierendes Vorhofflimmern in der Vorgeschichte war bei 11,0% der Patienten präsent. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zeigte bei 24% der Patienen ein eingeschränkte Pumpleistung (s. Abb. 10)

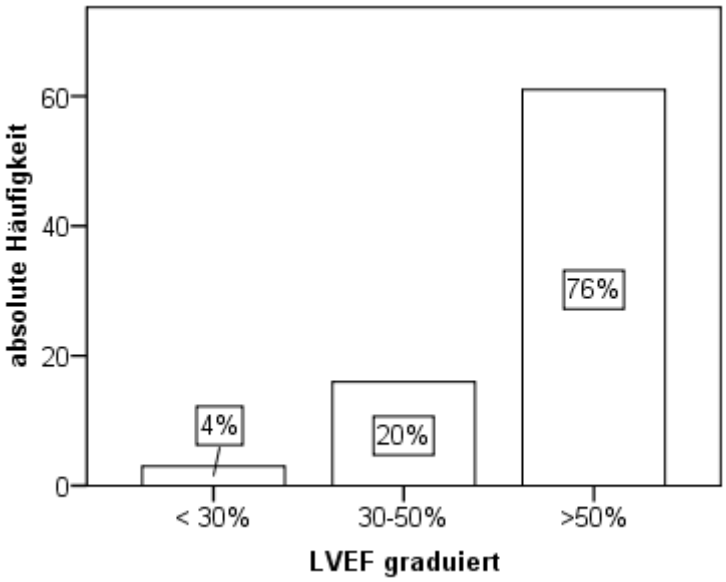

Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Bei den Herzklappenvitien war die Aortenklappenstenose mit 36,6 % am häufigsten präsent (davon 10% zweitgradig und 90% drittgradig). Eine Aortenklappeninsuffizienz 1. Grades hatten 26,8% der Patienten. Bei den Mitralklappeninsuffizienzen war eine Insuffizienz 1. Grades bei 13,4% der Patienten vertreten. Zweit- viertgradige Insuffizienzen wiesen 8,6% der Patienten

auf. Mitralklappenstenosen waren mit 1,2% im Kollektiv vertreten. Insuffizienzen an den Trikuspidalklappen (erst- und zweitgradig) waren bei 4,9% der Patienten festgestellt worden.

3.1.3 Präoperative orale Dauermedikation

Die präoperative Dauermedikation in dieser Studie lässt sich der Tabelle 1 entnehmen. Das Verteilungsmuster der Präparate ist typisch für das untersuchte Patientengut.

Tab. 1: präoperative Dauermedikation des Patientenkollektivs

Medikation	**Anzahl (n=82)**	**Prozent [%]**	**Medikation**	**Anzahl (n=82)**	**Prozent [%]**
β-Blocker	69	84,1	Nitrate	8	9,8
Acetylsalicylsäure	66	80,5	Moxonidin	7	8,5
Statine	58	70,7	Insulin	7	8,5
ACE-Hemmer	41	50,0	Digitoxin	5	6,1
Thiazide	32	39,0	Aldosteronantagonisten	4	4,9
Schleifendiuretika	23	28,0	α_1-Blocker	3	3,7
AT_1- Rezeptorantagonisten	23	28,0	Ezetimib	3	3,7
Heparin	15	18,3	Reninhemmer	2	2,4
ADP-Rezeptorantagonisten	12	14,6	K^+-sparende Diuretika	1	1,2
orale Antidiabetika	11	13,4	Clonidin	1	1,2
Calciumkanalblocker	11	13,4	Amiodaron	1	1,2

3.1.4 Gefäßsteifigkeitsparameter

Als Ausdruck der vorliegenden Gefäßsteifigkeit zeigte sich bei dem mittels SphygmoCor® ermittelten Augmentationsindex ein Durchschnittswert von 32,7 ± 7,0 % (27,6 ± 7,4 % bei einer Herzfrequenz von 75). Der Median lag bei 33,5.

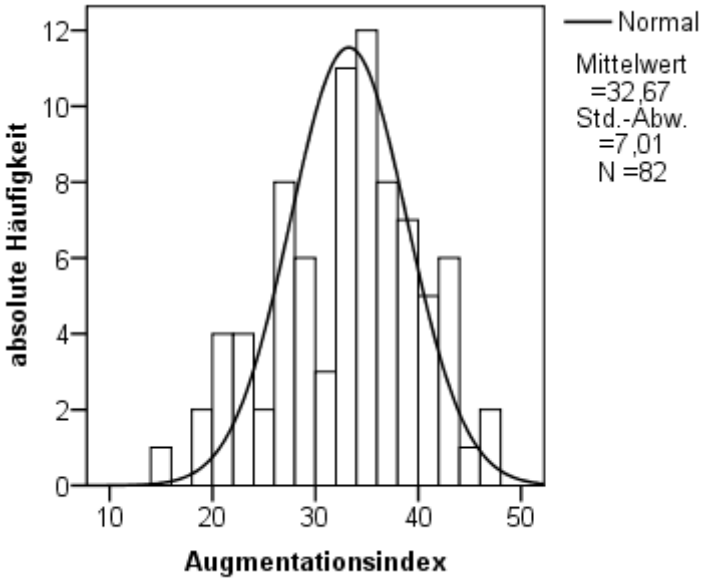

Abb. 11: Histogramm des Augmentationsindex

Der durchschnittliche Blutdruck an der A. brachialis war mit 142 ± 21/76 ± 11 mmHg etwas erhöht. Der korrespondierende aortale Blutdruck nahm einen Durchschnittswert von 132 ± 20/77 ± 11 mmHg an. Weitere hämodynamisch relevante Parameter lassen sich der Tabelle 2 entnehmen.

Tab. 2: Hämodynamische Eigenschaften des Patientenkollektivs

Wert	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	SD
DBP [mmHg]	46	100	75,5	75,7	11,0
SBP [mmHg]	103	200	141,0	141,9	21,1
MBP [mmHg]	65	131	97,0	98,4	13,8
Aortaler DBP [mmHg]	47	101	77,0	76,6	11,2
Aortaler SBP [mmHg]	92	188	130,0	131,7	19,8
Aortaler MBP [mmHg]	65	131	97,0	98,4	13,8
Herzfrequenz [bpm]	41	86	63,0	64,1	8,8
AP	5	43	17,5	18,3	7,0
AP@HR75 [%]	4	34	14,0	15,4	6,3
AIx [%]	15	46	33,5	32,7	7,0
AIx@HR75 [%]	10	42	28,0	27,6	7,4
PP Amplification [%]	107	143	119,0	120,8	8,0

3.1.5 Operationsverfahren

Der überwiegende Anteil der Patienten (57,3%) unterzog sich einer Bypassoperation. Bei 23,2% wurde ein reiner Aortenklappenersatz durchgeführt. 13,4 % erhielten neben dem Aortenklappenersatz zusätzlich einen Koronararterienbypass. Eine Mitralklappenrekonstruktion war bei 6% der Patienten - 20,3% davon erhielten zusätzlich einen Bypass - Anlass für die Operation.

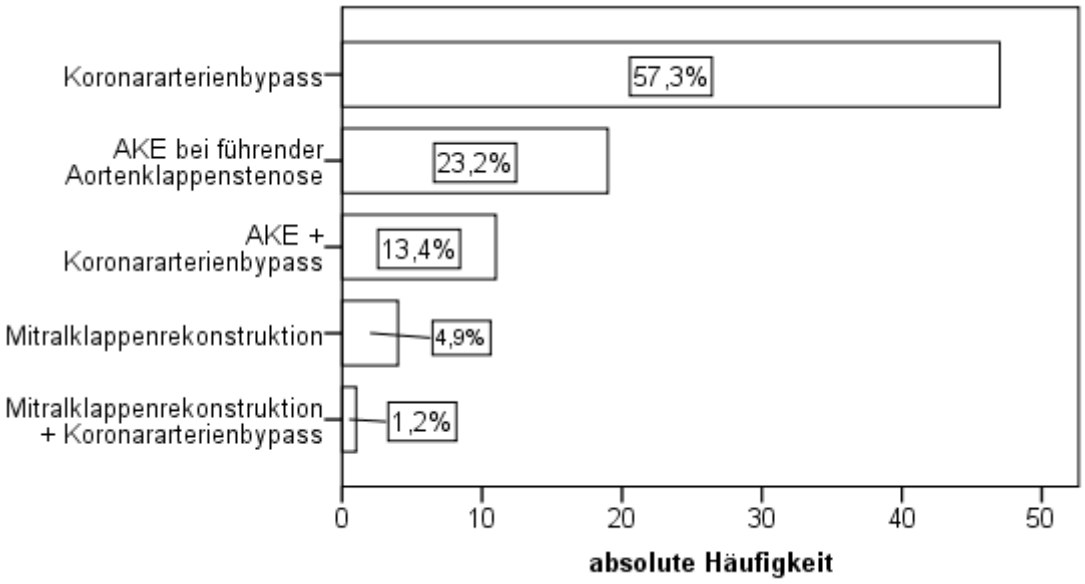

Abb. 12: Häufigkeiten der durchgeführte Operationsverfahren

3.1.6 Laborchemische Parameter

Im Aufnahmelabor lag das Kreatinin bei 1,11 ± 0,77 mg/dl, das Hämoglobin bei 129,2 ± 17,3 g/l und der Hämatokrit bei 0,49 ± 0,05 %. Die sich aus dem Kreatinin errechnende eGFR (nach MDRD-Formel [99]) lag bei 77,9 ± 26,2 ml/min/1,73m².
Zur Verlaufsdarstellung der kardialen Marker wird, aufgrund der hohen Varianzbreite bei den Laborwerten, der Median als Lagemaß herangezogen (s. Tab. 3).

Tab. 3: Mediane und 25. + 75. Perzentile bestimmter Laborparameter an ausgewiesenen Messzeitpunkten

	OP-Beginn	**OP-Ende**	**1. Morgen postoperativ**	**2. Morgen postoperativ**	**3. Morgen postoperativ**
NT-proBNP [pg/ml]	441,8 (197,2-1092,5)	261,6 (149,8-721,0)	1989,9 (1211,5-2585,2)	2396,8 (1685,5-4315,0)	3094,6 (2274,3-4139,0)
hs Troponin T [pg/ml]	9,5 (3,0-19,1)	283,9 (175,4-443,7)	665,0 (491,3-1060,2)	385,1 (251,7-1039,3)	339,0 (224,6-717,1)
PlGF [pg/ml]	21,6 (18,2-25,1)	27,2 (22,3-34,4)	25,9 (19,4-35,0)	23,1 (16,2-26,7)	19,3 (15,8-24,1)
sFlt-1 [pg/ml]	211,4 (152,6-272,0)	227,6 (172,0-355,2)	231,5 (164,9-353,8)	240,7 (178,6-300,6)	200,3 (115,6-296,4)
sFlt-1/PlGF Ratio	9,8 (6,8-12,4)	8,4 (5,5-15,5)	9,6 (5,5-16,2)	11,0 (6,4-18,3)	8,6 (5,9-14,8)
GDF-15 [ng/ml]	1079,4 (792,6-1785,4)	1885,7 (1272,0-3087,1)	6420,4 (4150,2-11021,5)	2646,9 (1468,1-5095,9)	1889,7 (1444,1-2529,5)
Kreatinin [mg/dl]	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,7-1,1)	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-1,1)
Cystatin C [mg/l]	1,1 (0,9-1,2)	1,0 (0,8-1,1)	1,0 (0,9-1,3)	1,2 (1,1-1,4)	1,3 (1,1-1,4)

Das NT-proBNP stieg von 261,6 pg/ml direkt postoperativ bis auf 3094,6 pg/ml am 3. postoperativen Morgen (+ 596,7%) stark an. Beim hoch sensitiven Troponin T fanden sich vor allem beim Vergleich von präoperativen mit postoperativen Werten deutliche Unterschiede. Hier stiegen die Werte von 9,5 pg/ml präoperativ, über 283,9 pg/ml direkt postoperativ, bis auf 665,0 pg/ml am ersten postoperativen Morgen. Dies entspricht Steigerung vom Ausgangswert von 6900%. Bis zum 3. postoperativen Morgen war dann ein Rückgang auf 339,0 pg/ml zu beobachten. PlGF und sFlt-1 zeigten eine geringere Dynamik: hier stiegen die Werte nach der Operation zwar von 21,6 pg/ml bzw. 211,4 pg/ml auf 27,2 pg/ml bzw. 227,6 pg/ml an, erreichten aber bereits am 3. postoperativen Morgen wieder ihr präoperatives Niveau (19,3 pg/ml bzw. 200,3 pg/ml). Die maximale prozentuale Steigerung zur Baseline betrug 19,9% bzw. 13,9%.

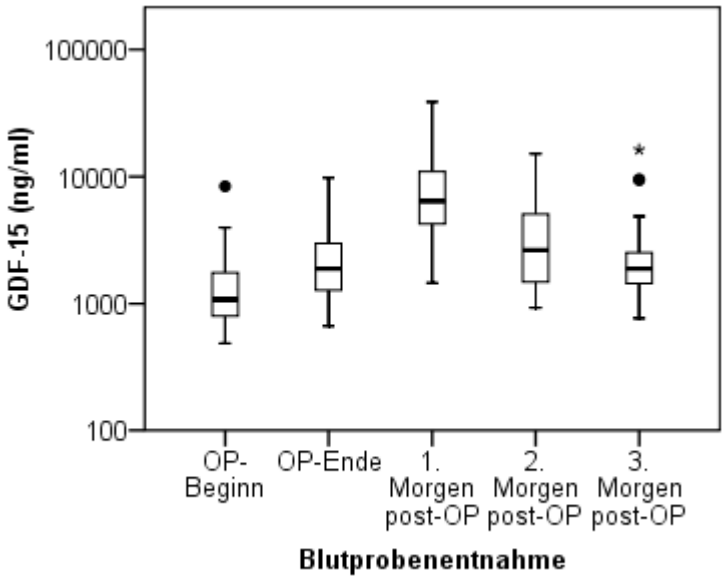

Abb. 13:
Box-Whisker-Plots der GDF-15 Laborwerte an verschieden Messpunkten (dargestellt ist der Median, die 25. Und 75. Perzentile und die Spannweite)

GDF-15 (Ausgangswert: 1079,4 ng/ml) erreichte am 1. postoperativen Morgen einen Peak von 6420,4 ng/ml (+ 494,8%) um bis zum 3. postoperativen Morgen wieder bis auf 1889,7 mg/dl abzusinken (s. Abb. 13). Kreatinin und Cystatin C präsentierten sich über den Beobachtungszeitraum konstant bei 0,9-1,0 mg/dl bzw. 1,0-1,3 mg/l mit einer maximalen Änderung zur Baseline von + 11,1% bzw. + 18,2%.

3.1.7 Zerebrale Sauerstoffsättigungswerte

Die präoperativ bestimmten zerebralen Sättigungswerte ohne Sauerstoffgabe waren für die linke Hirnhälfte 62,1 ± 7,9 % und für die rechte Hirnhälfte 62,0 ± 7,7%. Unter O_2-Gabe stiegen die Werte links auf 67,5 ± 7,8 % und rechts auf 67,5 ± 7,7 %. Die periphere Sättigung betrug ohne O_2-Gabe 95,6 ± 3,4 % und unter O_2-Gabe 99,9 ± 0,6 %.

3.1.8 Morbiditätsparameter

Der Euroscore [100] zeigte einen Wert von 4,9 ± 2,9, bei einem Median von 5,0 und einer Spannweite von 14.

Zur Abbildung der Morbidität bzw. der Schwere des postoperativen Verlaufs wurde der MaC-Score sowie die High Dependency Unit Liegezeit herangezogen. Der MaC-Score war im Median 0 (Spannweite 0-3). Die HDU-Zeit zeigte einen Mittelwert von 5,7 ± 3,84 Tagen. Der Median lag bei 4,5 Tagen (Spannweite 2-22 Tage). Bei insgesamt 6 Patienten (7,3%) lag MaC-Score von ≥2 vor. Bei 10

Patienten (12,2%) ergab sich eine HDU-Liegezeit von ≥10 Tagen. 10 Patienten (12,2%) wurden postoperativ neu dialysepflichtig.

3.2 Auswertung

3.2.1 Gefäßsteifigkeit und klinische Parameter

Die weiblichen Studienteilnehmer wiesen signifikant höhere Werte der Gefäßsteifigkeitsparameter auf (s. Tab. 4) als die männlichen. Der durchschnittliche Wert für den Augmentationsindex lag bei den Frauen bei 35±6 % und bei den Männer bei 31±7 % (p=0,01; s. Abb. 14).

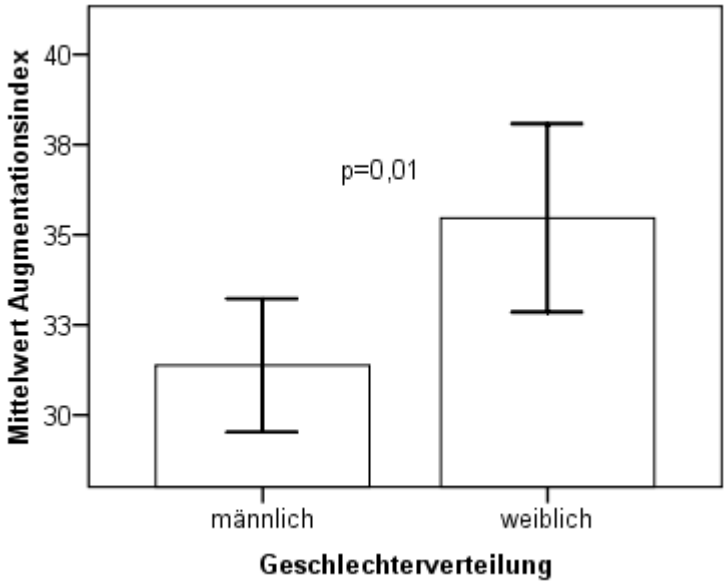

Abb. 14: Balkendiagramm mit den Mittelwerten des Augmentationsindex getrennt nach Männern und Frauen. Die Fehlerbalken zeigen die 95%-Konfidenzintervalle an.

In der linearen Korrelationsanalyse fanden sich für den Augmentationsindex u.a. statistisch signifikante Zusammenhänge bei der Körpergröße (p=0,03; siehe Abb. 16) und den mittleren Blutdruckwerten (p=0,01). Zur besseren Veranschaulichung sind die restlichen Werte in Tabelle 4 dargestellt.

Tab.4: Korrelationsanalysen zwischen Gefäßsteifigkeitsparametern und klinischer Kenngrößen (r= Korrelationskoeffizient nach Pearson; p= p-Wert)

	AIx		**AIx@HR75**		**AP**		**AP@HR75**		**PP Amplif.**	
	r	**P**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Alter	0,07	0,54	0,06	0,58	0,26	**0,02**	0,23	**0,04**	-0,11	0,31
Größe [cm]	-0,24	**0,03**	-0,24	**0,03**	-0,15	0,17	-0,17	0,14	0,19	0,09
BMI [kg/m²]	-0,09	0,40	-0,15	0,19	-0,14	0,23	-0,18	0,10	0,10	0,38
RR [mmHg]										
systolisch	0,15	0,19	0,19	0,08	0,68	**<0,01**	0,67	**<0,01**	-0,20	0,07
diastolisch	0,20	0,07	0,29	**<0,01**	0,20	0,07	0,28	**0,01**	-0,21	0,06
mean	0,28	**0,01**	0,38	**<0,01**	0,50	**<0,01**	0,57	**<0,01**	-0,29	**<0,01**

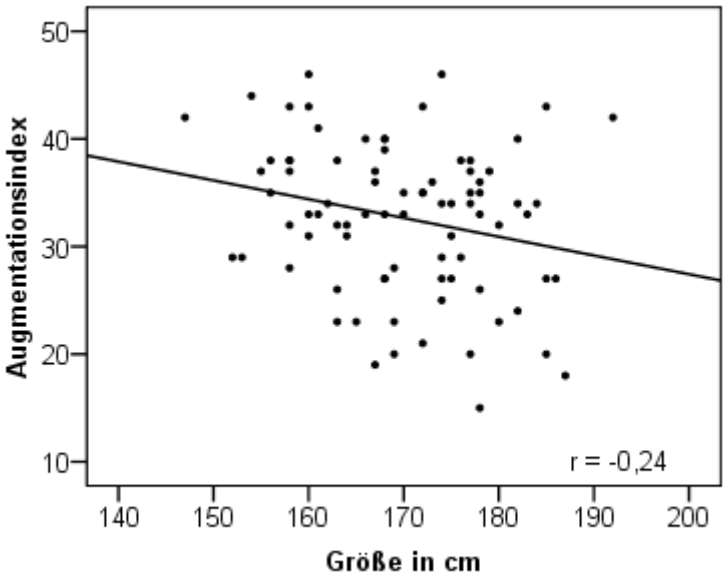

Abb. 15:
Streudiagramm zur Veranschaulichung des Zusammenhanges zwischen dem Augementationsindex und der Körpergröße.
(r= Korrelationskoeffizient nach Pearson)

Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hyperlipoproteinämie, Diabetes Mellitus Typ 2 oder positiver Raucheranamnese zeigten keine signifikant erhöhten Gefäßsteifigkeitsparameter. Auch kristallisierten sich bei Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, einer geringen linksventrikulären Ejektionsfraktion oder einer pAVK keine erhöhten Gefäßsteifigkeitsparameter heraus (s. Tab. 5). Lediglich in der KHK-Gruppe ließ sich eine erhöhte Pulsdruck Amplifikation (p=0,01) ausmachen.

Tab.5: Mittelwerte der Gefäßsteifigkeitsparameter nach Unterteilung des Patientenkollektivs in einzelne Gruppen. Der p-Wert steht für die Varianzenungleichtheit innerhalb der Gruppe (mean= Gruppenmittelwert; p= p-Wert; AKS = Aortenstenose; AKI= Aorteninsuffizienz)

		AIx		**AIx@HR75**		**AP**		**AP@75**		**PP Amplif.**	
		mean	**p**	**mean**	**p**	**mean**	**p**	**mean**	**p**	**mean**	**p**
Geschlecht											
♂	(68%)	31±7	**0,01**	26±7	**<0,01**	17±7	**0,04**	13±6	**<0,01**	122±8	**<0,01**
♀	(32%)	35±6		31±7		21±7		17±5		118±6	
Risikofaktoren											
Hypertonie											
ja	(80%)	33±7	0,85	27±7	0,26	18±7	0,64	14±6	0,48	121±8	0,71
nein	(20%)	32±9		29±9		18±7		15±6		121±9	
Raucher											
ja	(30%)	33±7	0,51	28±6	0,57	17±6	0,10	13±5	0,19	122±9	0,58
nein	(70%)	32±7		27±8		19±8		15±7		120±8	
Diabetes											
ja	(28%)	32±8	0,73	26±8	0,42	19±7	0,39	15±7	0,69	121±7	0,93
nein	(72%)	33±7		28±7		18±7		14±6		121±8	
HLP											
ja	(40%)	33±7	0,98	27±7	0,53	18±7	0,47	13±6	0,23	121±7	0,88
nein	(60%)	33±7		28±8		19±7		15±6		121±8	
KHK											
ja	(88%)	32±7	0,08	27±7	0,22	18±7	0,26	14±6	0,27	121±8	**0,01**
nein	(12%)	35±4		30±6		21±7		17±7		117±5	

Infarkt										
ja	(30%)	30±7	**0,01**	24±7	**<0,01**	15±6	**0,01**	12±5	**<0,01**	122±9	0,34
nein	(70%)	34±7		29±7		19±7		16±6		120±8	
LVEF											
<=50%	(24%)	32±8	0,54	27±8	0,91	17±9	0,37	14±8	0,60	124±8	0,06
>50%	(76%)	33±7		28±7		19±6		15±6		120±7	
pAVK											
ja	(20%)	32±7	0,79	28±7	0,81	20±7	0,33	16±7	0,19	121±7	0,75
nein	(80%)	33±7		27±7		18±7		14±7		121±8	
Aortenvitien											
AKS											
ja	(37%)	36±6	**<0,01**	33±5	**<0,01**	22±8	**<0,01**	19±6	**<0,01**	119±6	**0,04**
nein	(63%)	31±7		24±7		16±6		12±5		122±8	
AKI											
ja	(27%)	34±8	0,21	30±7	0,09	22±8	**0,02**	17±7	**0,02**	119±8	0,26
nein	(73%)	32±7		27±7		17±6		13±6		121±8	

Bei Patienten, die ein Herzinfarktereignis in der Vorgeschichte vorwiesen, war der Augmentationsindex statistisch signifikant geringer (p=0,01; siehe Abb. 17).

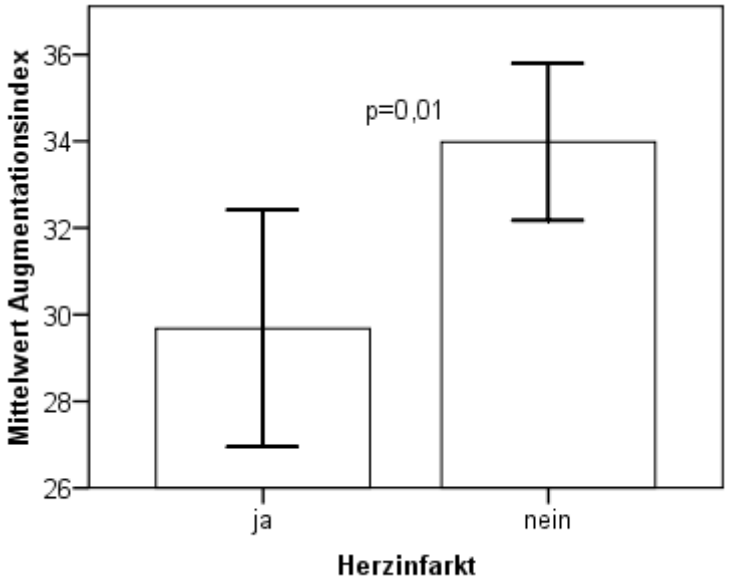

Abb. 17:
Balkendiagramm mit den Mittelwerten des Augmentationsindex getrennt nach Patienten mit Herzinfarkt oder ohne Herzinfarkt. Die Fehlerbalken zeigen die 95%-Konfidenzintervalle an.

Desweiteren konnte nachgewiesen werden, dass bei den Aortenvitien die Studienteilnehmer mit Aortenklappenstenose sich mit einem im Durchschnitt höheren Augmentationsindex (p=<0,01), als die Teilnehmer ohne Aortenklappenstenose präsentierten (s. Abb. 18).

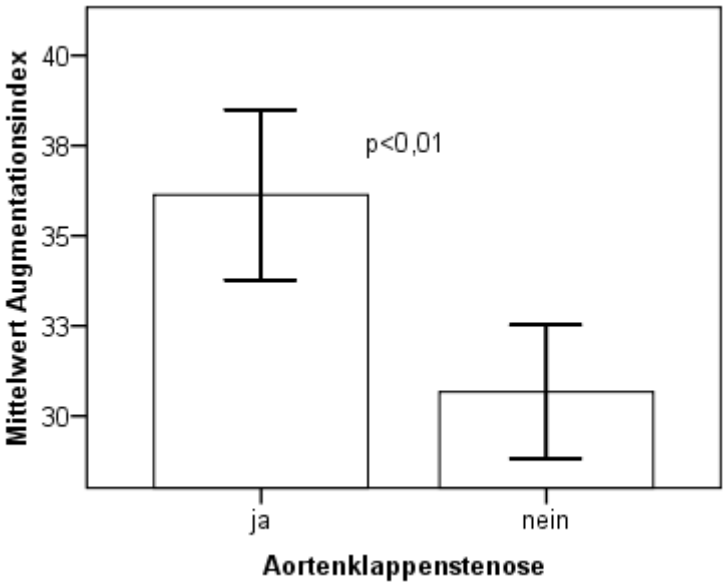

Abb. 18:
Balkendiagramm mit den Mittelwerten des Augmentationsindex getrennt nach Patienten mit Aortenklappenstenose oder ohne Aortenklappenstenose. Die Fehlerbalken zeigen die 95%- Konfidenzintervalle an.

3.2.2 Gefäßsteifigkeit und präoperative orale Dauermedikation

Bei Patienten die unter oraler ACE-Hemmer Dauermedikation standen, konnte bei allen gemessenen Steifigkeitsparametern (Augmentationsindex (p<0,01); Augmentationsindex@HR75 (p<0,01), Augmentationsdruck (p=0,02), Augmentationsdruck@HR75 (p=0,03), Pulsdruck Amplifikation (p=<0.01)) statistisch signifikant niedriger Werte festgestellt werden. Weitere Medikamente zeigten keine Einflussverhalten auf die Gefäßsteifigkeit. Aus Gründen der Übersichtlichkeit befindet sich die dazugehörige Tabelle im Anhang.

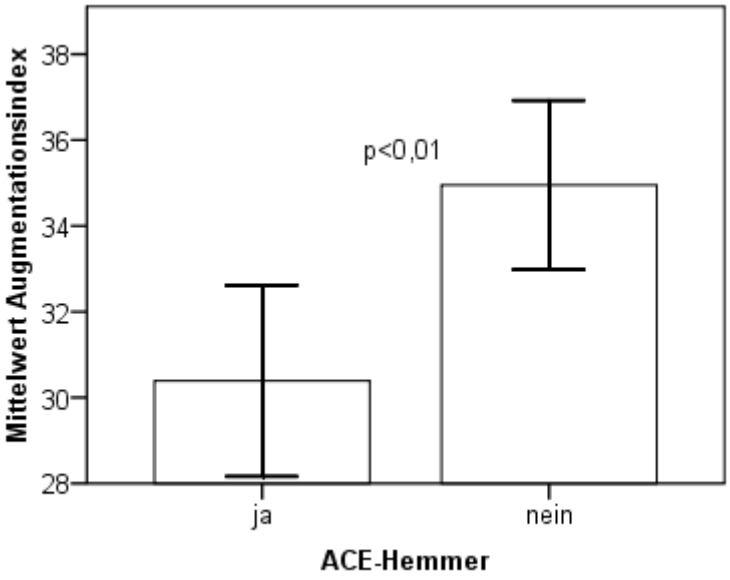

Abb. 19:
Balkendiagramm mit den Mittelwerten des Augmentationsindex getrennt nach Patienten mit ACE-Hemmer Dauermedikation und ohne ACE-Hemmer Dauermedikation. Die Fehlerbalken zeigen die 95%-Konfidenzintervalle an.

3.2.3 Gefäßsteifigkeit und präoperative laborchemische Parameter

Im Zusammenhang mit den Laborwerten zeigte sich in der Korrelationsanalyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Gefäßsteifigkeitsparametern und der sFlt-1-Konzentration im Blut (s. Tab. 7). Der Korrelationskoeffizient nach Spearman lag hier für den Augmentationsindex bei 0,37 (p=<0,01; s. Abb. 20). Darüber hinaus konnte dieser Zusammenhang bei allen Messwerten auch für die sFlt-1/PIGF-Ratio nachgewiesen werden. Die alleinige PIGF-Konzentration im Blut korrelierte hingegen nicht signifikant mit den Steifigkeitsmessungen. Kreatinin korrelierte nicht signifikant mit dem Augmentationsindex (r= -0,17, p= 0,22). Auch das ΔKreatinin (Kreatinin basline vs. Maximales Kreatinin postoperativ) zeigte keine signifikante Korrelation (r = 0,04, p= 0,70).

Tab.7: Korrelationsanalysen zwischen Gefäßsteifigkeitsparametern und präoperativ bestimmten laborchemischen Markern.(r= Korrelationskoeffizient nach Spearman; p= p-Wert)

	AIx		**AIx@HR75**		**AP**		**AP@HR75**		**PP Amplif.**	
	R	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**P**
NT-proBNP [pg/ml]	-0,12	0,38	0,13	0,35	0,01	0,97	0,26	0,06	0,12	0,38
Hs Trop T [pg/ml]	-0,35	**<0,01**	-0,19	0,16	-0,22	0,10	-0,05	0,73	0,33	**0,01**
PlGF [pg/ml]	-0,03	0,84	-0,03	0,85	-0,15	0,28	-0,11	0,42	0,19	0,17
sFlt-1 [pg/ml]	0,37	**<0,01**	0,41	**<0,01**	0,36	**<0,01**	0,39	**<0,01**	-0,28	**0,03**
sFlt-1/PlGF-Ratio	0,32	**0,02**	0,38	**<0,01**	0,42	**<0,01**	0,43	**<0,01**	-0,32	**0,02**
GDF-15 [ng/ml]	-0,09	0,51	0,06	0,68	-0,04	0,75	0,11	0,41	0,29	**0,03**
Kreatinin [mg/dl]	-0,17	0,22	-0,27	**0,05**	-0,10	0,47	-0,14	0,32	0,07	0,60
Cystatin C [mg/l]	-0,12	0,36	-0,01	0,92	-0,12	0,36	0,04	0,78	0,21	0,11
eGFR [ml/min/1,73m²]	0,06	0,60	0,17	0,13	-0,07	0,55	0,02	0,83	0,10	0,37
Hämoglobin [g/l]	0,01	0,96	-0,14	0,23	-0,10	0,38	-0,22	**0,05**	-0,02	0,89
Hämatokrit [%]	0,03	0,81	-0,11	0,33	-0,08	0,46	-0,19	0,08	-0,03	0,78

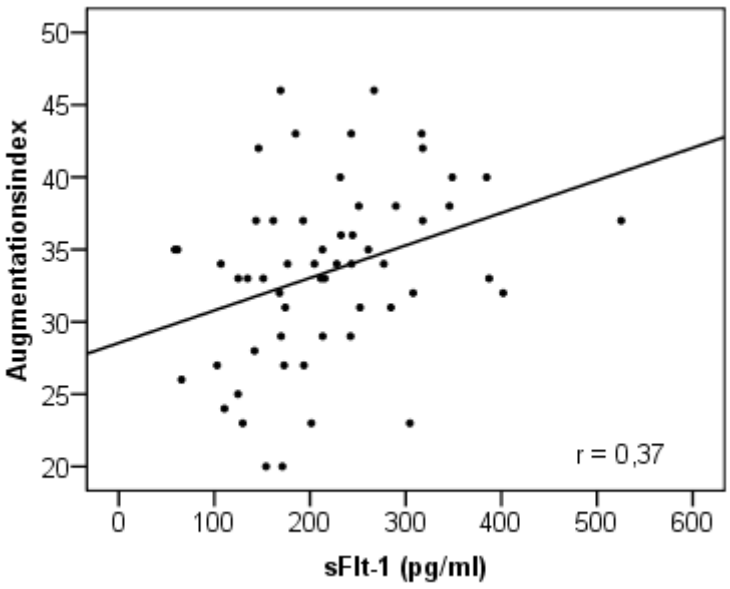

Abb. 20:
Streudiagramm zur Veranschaulichung des Zusammenhanges zwischen dem Augementationsindex und der sFlt-1-Konzentration.
(r= Korrelationskoeffizient nach Pearson)

3.2.4 Gefäßsteifigkeit und NIRS

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen präoperativer Messung von Gefäßsteifigkeits- und zerebraler Sauerstoffsättigungswerten konnte nicht nachgewiesen werden (s. Tab. 8).

Tab.8: Korrelationsanalysen zwischen Gefäßsteifigkeitsparametern und zerebralen O^2--Sättigungswerten (r= Korrelationskoeffizient nach Pearson; p= p-Wert; cerSO2 = zerebrale O^2-Sättigung)

	AIx		AIx@HR75		AP		AP@HR75		PP Amplif.	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
cerSO2 ohne O2 links	-0,15	0,19	-0,14	0,20	-0,51	0,65	-0,07	0,52	0,05	0,66
cerSO2 ohne O2 rechts	-0,11	0,31	-0,15	0,18	-0,02	0,84	-0,07	0,52	-0,00	0,98
cerSO2 mit O2 links	-0,10	0,38	-0,08	0,50	-0,04	0,74	-0,04	0,70	0,01	0,90
cerSO2 mit O2 rechts	-0,06	0,63	-0,05	0,67	-0,03	0,82	-0,03	0,79	-0,04	0,69
pSO2 ohne O2	-0,08	0,48	-0,05	0,65	-0,08	0,49	-0,05	0,64	0,11	0,33
pSO2 mit O2	-0,00	0,99	-0,05	0,67	0,04	0,74	-0,00	0,99	-0,00	0,98

3.2.5 Gefäßsteifigkeit und Morbidität

Die in dieser Studie verwendeten Outcomevariablen wiesen in der Korrelationsanalyse keine statistisch signifikanten Korrelationen auf (siehe Tab. 9). Lediglich der präoperativ ermittelte Euroscore korrelierte signifikant mit dem Augmentationsdruck und dem Augmentationsdruck bei einer Herzfrequenz von 75 (p=0,03 bzw. 0,02).

Tab. 9: Korrelationsanalysen zwischen Gefäßsteifigkeitsparametern und Morbiditätsscores (r= Korrelationskoeffizient nach Pearson; p= p-Wert)

	AIx		AIx@HR75		AP		AP@HR75		PP Amplif.	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
MaC-Score	-0,21	0,06	-0,08	0,46	-0,03	0,80	0,07	0,51	0,18	0,10
HDU-Zeit	-0,10	0,36	-0,06	0,58	0,09	0,42	0,05	0,67	0,02	0,84
Euroscore	0,90	0,44	0,11	0,35	0,26	**0,03**	0,27	**0,02**	-0,01	0,98

Nach Dichotomisierung der Augmentationsindexwerte anhand des Medians zeigte sich keine Assoziation mit einem erhöhten MaC-Score (0.17 ± 0.49 vs. 0.37 ± 0.73, p = 0.16) oder einer verlängerten HDU-Liegezeit (5.1 ± 2.6 vs. 6.3 ± 4.7%, p = 0.14). Auch nach weiterer Dichotomisierung der Outcomevariablen anhand ihres Medians und Berechnung der Verteilungseigenschaften mittels des Chi-Quadrat-Tests fanden sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge (s. Abb. 21).

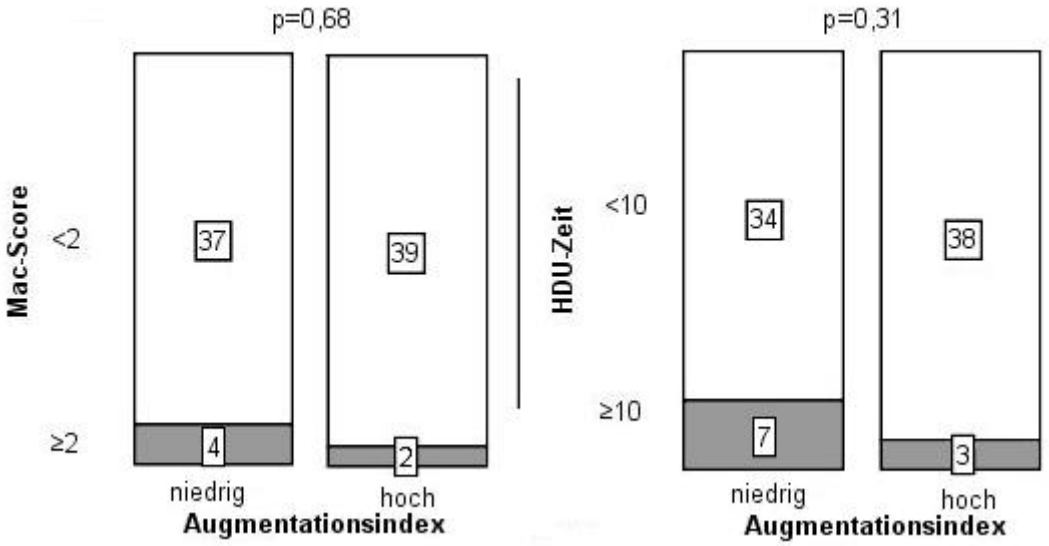

Abb. 21: Mosaikplots kategorischer, dichotomisierter Variablen (Augmentationsindex mit Mac-Score bzw. HDU-Zeit; p=p-Wert nach dem χ^2-Test)

Bezüglich eines kombinierten Endpunktes (HDU-Zeit ≥ 10 Tage und MaC-Score ≥ 2) fanden sich ebenfalls keine Assoziationen mit dem Augmentationsindex (Morbidität erhöht: 30,3 ± 5,9% vs. Morbidität nicht erhöht: 33,1 ± 7,1%, p= 0,17). Auch für eine postoperativ neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit konnte kein Zusammenhang mit der präoperativen Gefäßsteifigkeit nachgewiesen werden (siehe Abb. 22).

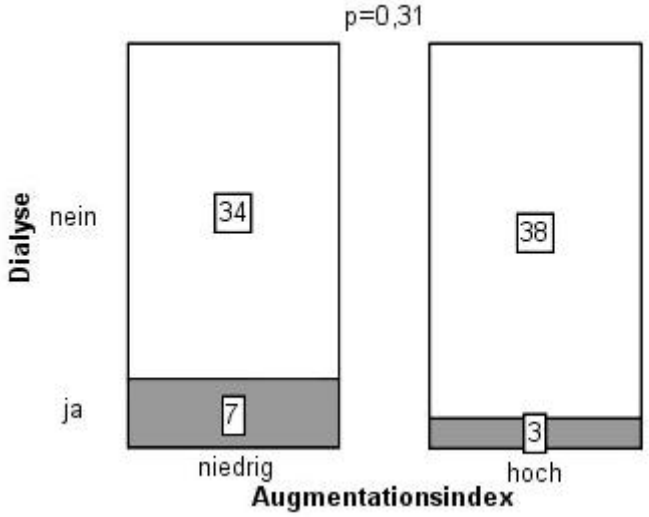

Abb. 22:
Mosaikplot der kategorischen Variablen Augmentationsindex und Dialyse-Pflichtigkeit postoperativ (p=p-Wert nach dem Chi-Quadrat-Test)

Ein Einfluss des Augmentationsindex auf die intra- und postoperativen Anwendung einer kreislaufstabilisierenden medikamentösen Therapie mit Dobutamin (r=-0.05; p=0,65), Noradrenalin (r=0,09; p=0,45), Kolloidlösungen

(r=0,06; p=0,37) und Hydroxyethylstärke (r=-0,10; p=0,37) war ebenfalls nicht präsent.

4. Diskussion

Primäre Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es herauszuarbeiten, ob sich bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen müssen, ein Zusammenhang zwischen der präoperativ mittels Augmentationsindex bestimmten Gefäßsteifigkeit und kardialen, sowie vaskulären Risikomarkern finden lässt. Als sekundäre Fragestellungen sollte untersucht werden, ob sich Zusammenhänge zwischen der Gefäßsteifigkeit, der zerebralen Sauerstoffsättigung und dem klinischen Outcome beobachten lassen.

Da zum Zeitpunkt des Verfassens der vorliegenden Arbeit keine Literatur (Stand: April 2011) zur Bestimmung des Augmentationsindex bei Patienten vor Herzoperationen gelistet war, sollen die ermittelten Ergebnisse zunächst einmal aus einer allgemeinen demographisch-klinischen Perspektive heraus betrachtet werden. In der vorliegenden Arbeit liegt der Augmentationsindex bei den weiblichen Studienteilnehmern höher als bei den männlichen (35% vs. 31%; p=0,01). Diese Beobachtung deckt sich mit Angaben in der Literatur [47, 50]. So zeigten z.B. Janner et al. in einer großangelegten Studie an 4561 Probanden einen ebenfalls unterschiedlichen Augmentationsindex bei Frauen und Männern (30,0% vs. 21,8%; p<0,01) [47].

Die ermittelte Abhängigkeit des Augmentationsindex von der Körpergröße (r=-0,24; p=0,03) ist ebenfalls vorbeschrieben [41, 50]: die Pulswelle muss insgesamt einen verlängerten Weg zurücklegen und trifft so etwas zeitversetzt wieder in der Aorta ein, der Augmentationsindex wird somit geringer.

Interessanterweise zeigten Patienten mit Aortenklappenstenose einen deutlich höheren Augmentationsindex (36% vs. 31%, p=0,01). Eine Untersuchung von Antonini-Canterin et al. machte bei 19 Patienten in einer AKS-Gruppe und 24 Patienten in einer Kontrollgruppe bereits eine ähnliche Entdeckung (32,5% vs. 20,6%; p<0,01) [101]. Möglicherweise nutzt der bei Aortenklappenstenosen auftretende „Pulsus tardus et parvus“ die natürlichen Elastizitätsgrenzen des arteriellen Gefäßsystems (Windkesselfunktion) nicht vollends aus, wodurch sich eine schnellere Ankunft der reflektierten Pulswelle in der Systole entwickelt.

Einflüsse kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Gefäßsteifigkeit wie ein erhöhter BMI, Rauchen und eine Hyperlipoproteinämie konnten in dieser Arbeit nicht aufgezeigt werden. Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung zeigten

ebenfalls keine erhöhten Gefäßsteifigkeitsparameter. Diese Ergebnisse stehen zwar in einem Kontrast zu anderen Untersuchungen [26, 41, 102-103], das Probandengut präsentierte sich hier jedoch zum großen Teil als klinisch asymptomatisch und ohne Begleiterkrankungen, wodurch sich dadurch bedingte Verzerrungen womöglich auf ein Minimum reduzierten.

Bezüglich einer medikamentösen Beeinflussung der Steifigkeit zeigen sich bei Patienten unter ACE-Hemmertherapie statistisch signifikant niedrigere Werte (30,4% vs. 35,0%; p<0,01). Der gefäßdilatierende Effekt durch eine Antagonisierung des Angiotensin II scheint einen verlangsamenden Effekt auf die Pulswellengeschwindigkeit zu haben. Diese Beobachtung ist in klinischen Studien bereits bestätigt worden [104-105].

Insgesamt lässt sich feststellen, dass sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich des demographischen und klinischen Profils, auch vor dem Hintergrund einer anstehenden Herzoperation, grundsätzlich mit denen in der Literatur vorbeschriebenen allgemeinen Zusammenhängen decken. Dies ist zunächst als ein indirekter Hinweis auf eine ordnungsgemässe Bestimmung und Validität der hier ermittelten SphygmoCor®-Daten zu werten.

Im Hinblick auf die primäre Fragestellung zeigt sich ein Zusammenhang zwischen den Gefäßsteifigkeitsparametern und der präoperativen sFlt-1-Konzentration im Blut (für den Augmentationsindex: r= 0,37; p=<0,01). Dieser Zusammenhang konnte auch für die sFlt-1/PIGF-Ratio (für den Augmentationsindex: r=0,32; p =0,02) nachgewiesen werden. Eine Assoziation der Gefäßsteifigkeit mit der sFlt-1-Konzentration im Blut ist in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

Das antiangiogenetisch wirkende Molekül sFlt-1 spielt aktuell vor allem in der gynäkologischen Forschung eine Rolle; erhöhte Werte während einer Schwangerschaft begünstigen bei den Müttern eine vaskuläre Dysfunktion, die zu dem Krankheitsbild der Präeklampsie führen kann [77, 106-110]. In einer Fall-Kontroll-Studie von Levine et al. wurden 120 Frauen mit einer Präeklampsie jeweils zufällig einer normotensiven Kontrollschwangeren zugeteilt und die Blutkonzentrationen der angiogenetischen Faktoren sFlt-1, PIGF und VEGF während der Schwangerschaft bestimmt. Der durchschnittliche Serumspiegel von sFlt-1 lag beim Einsetzen einer Präeklampsie bei 4382 pg/ml, verglichen mit 1643 pg/ml in der Kontrollgruppe zu dem jeweils gleichen Zeitpunkt (p<0,01) [110]. Der klinische Einsatz der sFlt-1-Bestimmung bei Schwangeren zur Früherkennung

einer Präeklampsie wird diskutiert [111]. Dieser für die vorliegende Arbeit zunächst nebensächlich erscheinende Exkurs gewinnt unter dem Aspekt an Bedeutung, als dass auch die Pulswellenanalyse als Screening-Tool für die Präeklampsie in der Schwangerschaft diskutiert wird [112-114]. Eine Fall-Kontroll-Studie von Ronnback et al., bei der u.a. 26 Schwangere mit einer Präeklampsie mit 26 Kontrollschwangeren verglichen wurden, wies in der Präeklampsiegruppe einen Augmentationsindex von 23±1% und in der Kontrollgruppe einen Augmentationsindex von 8±1% ($p<0,01$) auf [115].

Zusammenhänge zwischen der Gefäßsteifigkeit und der sFlt-1-Konzentration bei Schwangeren waren bislang noch nicht Teil wissenschaftlicher Untersuchungen. Unter Berücksichtigung der genannten Studienergebnisse wäre es möglich, dass eine u.a. durch sFlt-1 vermittelte vaskuläre Dysfunktion mit folgender peripherer Vasokonstriktion zu einem Anstieg der Gefäßsteifigkeit bei Schwangeren mit einer Präeklampsie führen kann. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Korrelation zwischen dem sFlt-1-Spiegel und der Gefäßsteifigkeit bei einer vom Schwangerenmilieu völlig unterschiedlichen Probandengruppe gezeigt. Dies legt die Vermutung nahe, dass es sich bei sFlt-1 um eine allgemeine Determinante der arteriellen Steifigkeit handeln könnte, die darüber hinaus durch laborchemische Verfahren zu erfassen ist.

Zwischen den Steifigkeitsparametern und der PlGF-Konzentration zeigten sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Korrelationen; besonders niedrige PlGF-Konzentrationen sind während einer Schwangerschaft jedoch ebenfalls mit einer Präeklampsie assoziiert [77, 109].

Zwischen dem vornehmlich kardialen Marker NT-proBNP und der Gefäßsteifigkeit konnten in dieser Arbeit keine Korrelationen aufgewiesen werden. Zwar konnten in vorherigen Studien bei Patienten mit Typ II Diabetes [116], paroxysmalen Vorhofflimmern [117] und arterieller Hypertonie [118] Zusammenhänge zwischen dem Augmentationsindex und der BNP-Konzentration aufgezeigt werden, Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, welche einen nicht unerheblichen Einflussfaktor auf die Konzentration des Hormons im Blut darstellt, fanden sich in den zitierten Studien, anders als in der vorliegenden Arbeit, nicht unter dem Probandengut. Ein mögliche Korrelation der arteriellen Steifigkeit auf die NT-proBNP-Konzentration könnte durch einen hohen Anteil herzinsuffizienter Patienten in der vorliegenden Arbeit maskiert worden sein. Um eine mögliche

Assoziation zwischen den beiden Parametern nachweisen zu können wäre eine Messung an einer herzgesunden Probandengruppe erforderlich.

Ähnlich verhält es sich mit den Konzentrationen des kardialen Markers GDF-15, die ebenfalls von einer vorhanden Herzinsuffizienz beeinflusst werden. Laut einer Studie von Kempf et al. weisen die GDF-15-Serumspiegel statistisch signifikante Assoziationen sowohl mit dem NYHA-Grad, als auch NT-proBNP-Konzentration (p jeweils <0,01) auf [70]. Dem entsprechend konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls eine enge Korrelation zwischen der GDF-15 und NTproBNP-Konzentration ausgemacht werden ($r=0,78$; $p<0,01$). Eine statistische signifikante Korrelation zwischen dem Augmentationsindex und den GDF-15-Werten fand sich dahingegen nicht.

Hoch sensitives Troponin T zeigt eine signifikante inverse Korrelation mit dem Augmentationsindex ($r= -0,35$; $p<0,01$). In der Literatur wird von einer Assoziation der arteriellen Steifigkeit mit minimal erhöhtem hsTroponin T berichtet, allerdings in einem durchschnittlichen Bevölkerungquerschnitt [119]. Der als pathologisch zu wertene Cut-off gegenüber einer gesunden Referenzpopulation liegt bei 14 pg/ml (0,014 ng/ml) [120]. Der durchschnittliche präoperative hsTroponinT-Wert lag in dieser Arbeit bei 64,1 pg/ml, wohl vor allem in Folge einer myokardialen Ischämie. Eine entsprechende Einordung der hier inversen Korrelation ist somit äussert schwierig und liegt vermutlich innerhalb der Irrtumswahrscheinlichkeit.

Die in der vorliegende Studie verwendeten Parameter zur Abbildung der Nierenfunktion, Cystatin C, eGFR und Kreatinin, zeigen ebenfalls keine Korrelationen mit den gemessenen Steifigkeitsfaktoren. Lediglich Alx@HR75 korreliert invers mit der Kreatinin-Konzentration ($r=-0,27$; $p=0,05$). Zwar ist diese Beobachtung in der Literatur beschrieben [121], dennoch wäre es eher zu erwarten gewesen, dass sich eine schlechte Gefäßcompliance auch in einer schlechten Nierenfunktion wiederspiegelt als andersherum. Möglicherweise hat die im Alter nachlassende Muskelmasse in der recht alten Probandengruppe (Durchschnittsalter: 69,4 Jahre) zu abweichenden Kreatininwerten geführt, mit entsprechender Überschätzung der Nierenfunktion. Dieser Effekt rechnet sich durch Bestimmung der eGFR heraus; bei der Alx@75 zeigt sich hier keine statistisch signifikante Korrelation. Eine möglicherweise vorhandene Niereninsuffizienz lässt sich bei Patienten vor Herzoperationen nicht durch die Messung von Steifigkeitsfaktoren abschätzen. Odaira et al. [122] beschreiben in

einer Studie an 2904 japanischen Probanden mit normaler oder leicht eingeschränkter Nierenfunktion ebenfalls eine nicht vorhandene Assoziation zwischen Cystatin C und Pulswellenreflektionen.

Hinsichtlich der sekundären Fragestellung dieser Arbeit zeigten sich keine statistisch signifikante Korrelationen zwischen der präoperativen Messung von Gefäßsteifigkeits- und zerebralen Sauerstoffsättigungswerten. Für die präoperative Bestimmung der zerebralen Sauerstoffsättigungwerte konnte kürzlich in einer Arbeit von Heringlake et al. an 1178 herzchirurgischen Patienten gezeigt werden, dass die Aufzeichnung präoperativer ScO2-Werte mit einer kurz-und langfristigen postoperativen Mortalität und Morbidität korreliert und sich einer präoperativen Risikostratifizierung bei Patienten vor herzchirurgischen Intervention hinzufügen lässt [83]. In der vorliegenden Arbeit konnte keine Korrelation zwischem der präoperativen Steifigkeitsmessung und postoperativer Morbidität, hier durch den MaC-Score und die HDU-Zeit repräsentiert, aufgezeigt werden. Ein Ergebnis, welches durchaus anders zu erwarten gewesen wäre, da eine schlechte arterielle Compliance mit strukturellen und funktionellen Veränderungen der arteriellen Gefässwand einhergeht; ein nicht unrelevanter Aspekt kardiovaskulär Mortalität und Morbidität [5, 123].

Auf das Ergebnis könnte sich möglicherweise auch eine nicht ausreichend hohe Fallzahl ausgewirkt haben, die aus einem Mangel an Vergleichsstudien und einem aufwendigen technischen Aufzeichnungsverfahren auf Station resultiert. Eine retrospektiv durchgeführte Poweranalyse ergab, dass mehr als 180 Patienten untersucht werden müssten, um einen etwaigen Zusammenhang zwischen präoperativem Augmentationsindex und postoperativer Morbidität (repräsentiert durch einen kombinierten Endpunkt mit einer HDU-Zeit ≥ 10 Tage und einem MaC-Score ≥ 2) aufzuzeigen. Dies impliziert allerdings, dass der präoperativen Gefässsteifigkeit eine deutlich geringe Vorhersagekraft im Hinblick auf Morbidität zukommt als anderen, z.T. bereits klinisch etablierten Parametern, wie NTproBNP, GDF-15 und hsTNT [60, 64, 73-74].

Der Augmentationsindex ist ein komplexer Parameter, der von zahlreichen dynamischen Variablen der kardiovaskulären Funktion, den ventrikulären Auswurfeigenschaften [124] und klinischen Kenngrößen wie z.B. Blutdruck, Geschlecht, Körpergröße, Herzfrequenz, Medikation und Herzklappenerkrankungen beeinflusst wird. Unter Berücksichtigung dieser

zahlreichen Einflussfaktoren und der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung kann schlussgefolgert werden, dass die präoperative Bestimmung der Augmentationsindizes zur Risikostratifizierung vor herzchirurgischen Operationen nicht geeignet ist. Der Zusammenhang zwischen der Gefäßsteifigkeit und dem vaskulären Marker sFlt-1 sollte in weiteren Studien näher untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Die Versorgung zunehmend älterer Patienten, die zudem oft schwerwiegende Begleiterkrankungen und konsekutiv ein hohes perioperatives Risiko aufweisen, führt zu gesteigerten Anforderungen an die präoperative Risikostratifizierung. Strukturelle und funktionellen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand stellen einen wesentlichen Aspekt kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität dar und werden bislang bei der Einschätzung des operativen Risikos nur indirekt berücksichtigt. Der Augmentations-Index (AIx) gilt als ein indirektes Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit. Ziel der vorliegenden prospektiven, als Pilotuntersuchung angelegten Observationsstudie war es zu zeigen, ob sich bei herzchirurgischen Patienten ein Zusammenhang zwischen der präoperativ bestimmten arteriellen Steifigkeit, kardiovaskulären Biomarkern und postoperativer Morbidität beobachten lässt.

Nach Zustimmung der Ethikkommission und schriftlichem Einverständnis wurde dazu an 82 kardiochirurgischen Patienten mittels Applanationstonometrie (SphygmoCor®, AtCor Medical) der Augmentationsindex ermittelt. Zusätzlich wurden präoperativ das N-terminale natriuretische Prohormon vom B-Typ (NT-proBNP), hoch-sensitives Troponin T (hsTNT), Placental-growth factor (PIGF), der lösliche FMS-like Tyrosin Kinase-1-Rezeptor (sFlt-1), Growth-differentiation factor 15 (GDF-15), Kreatinin, Cystatin C und die zerebrale Sauerstoffsättigung (ScO2) bestimmt. Die postoperative Morbidität wurde anhand des MaC-Scores (Major adverse Complication Score), sowie der HDU (high dependency unit)- Zeit erfasst. Der AIx wurde anhand des Median in zwei Gruppen unterteilt.

In der Auswertung fanden sich siginifikante Korrelationen zwischen dem AIx und den Plasmakonzentrationen von sFlt-1 ($r=0.37$, $p<0.01$) und hsTNT ($r=-0.35$, $p<0.01$). Weitere siginifikanten Korrelationen konnten nicht nachgewiesen werden. Ein hoher AIx war nicht mit einer erhöhten postoperativen Morbidität assoziert (MaC-Score: 0.17% ± 0.49% vs. 0.37% ± 0.73%, $p = 0.16$; HDU-Liegezeit: 5.1 ± 2.6 vs. 6.3 ± 4.7%, $p = 0.14$).

Hinsichtlich einer Risikostratifizierung vor herzchirurgischen Eingriffen scheint die präoperative AIx-Bestimmung somit nicht geeignet. Der Zusammenhang zwischen der Gefäßsteifigkeit und dem vaskulären Marker sFlt-1 bedarf der Verifizierung in weiteren Studien.

6. Literaturverzeichnis

1. http://www.who.com. 27.10.2010.
2. Ferguson, T.B., Jr., et al., *A decade of change--risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons.* Ann Thorac Surg, 2002. **73**(2): p. 480-9; discussion 489-90.
3. Collart, F., et al., *Primary valvular surgery in octogenarians: perioperative outcome.* J Heart Valve Dis, 2005. **14**(2): p. 238-42; discussion 242.
4. Baulmann, J., et al., *[Arterial stiffness in arterial hypertension. A new risk factor for left ventricular hypertrophy and cardiac insufficiency?].* Dtsch Med Wochenschr, 2004. **129**(9): p. 447-52.
5. O'Rourke, M.F., et al., *Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values.* Am J Hypertens, 2002. **15**(5): p. 426-44.
6. Morpurgo, M. and L. Bergamaschini, *[The arterial pulse: from oblivious to revival?].* Ital Heart J Suppl, 2005. **6**(11): p. 697-703.
7. Bright, R., *Reports of medical cases selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy.* London, Longmans. 1827.
8. Mahomed, F., *The physiology and clinical use of the sphygmograph.* Med Times Gazette, 1872. **1**(62).
9. Marey, E., *Recherches sur le pouls au moyen d'un nouvel appareil enregisteur: le sphygmographe.* 1860: Paris: E Thunot et Cie.
10. O'Rourke, M.F., A. Pauca, and X.J. Jiang, *Pulse wave analysis.* Br J Clin Pharmacol, 2001. **51**(6): p. 507-22.
11. Rickert, S.K., *Vergleich einer neuen oszillometrischen versus einer etablierten tonometrischen Methode zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit*. 2007: Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
12. Safar, H., et al., *Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk.* Arch Mal Coeur Vaiss, 2002. **95**(12): p. 1215-8.
13. Weber, T., et al., *Pulswellengeschwindigkeit zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. Pathophysiologie, Methodik, prognostische Bedeutung, Empfehlungen.* Journal für Hypertonie 2008, 2008. **12**(1): p. 7-13.
14. Zoungas, S. and R.P. Asmar, *Arterial stiffness and cardiovascular outcome.* Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007. **34**(7): p. 647-51.
15. Belz, G.G., *Elastic properties and Windkessel function of the human aorta.* Cardiovasc Drugs Ther, 1995. **9**(1): p. 73-83.
16. Nurnberger, J., et al., *[Arterial compliance (stiffness) as a marker of subclinical atherosclerosis].* Herz, 2007. **32**(5): p. 379-86.
17. Liao, D., et al., *Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study.* Hypertension, 1999. **34**(2): p. 201-6.
18. Davies, J.I. and A.D. Struthers, *Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses.* J Hypertens, 2003. **21**(3): p. 463-72.
19. Gkaliagkousi, E. and S. Douma, *The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases.* Hippokratia, 2009. **13**(2): p. 70-5.
20. Izzo, J.L., Jr., *Pulse contour analysis and augmentation index: it's time to move beyond cuff blood pressure measurement.* Am J Hypertens, 2005. **18**(1 Pt 2): p. 1S-2S.
21. Miyawaki, Y., *[Measurement of pulse wave "augmentation index (AI) "and its clinical application].* Rinsho Byori, 2004. **52**(8): p. 676-85.
22. O'Rourke, M.F. and G. Mancia, *Arterial stiffness.* J Hypertens, 1999. **17**(1): p. 1-4.
23. Vlachopoulos, C. and M. O'Rourke, *Genesis of the normal and abnormal arterial pulse.* Curr Probl Cardiol, 2000. **25**(5): p. 303-67.
24. Nurnberger, J., et al., *Augmentation index is associated with cardiovascular risk.* J Hypertens, 2002. **20**(12): p. 2407-14.
25. Duprez, D.A., et al., *Determinants of radial artery pulse wave analysis in asymptomatic individuals.* Am J Hypertens, 2004. **17**(8): p. 647-53.
26. Hlimonenko, I., et al., *Assessment of Pulse Wave Velocity and Augmentation Index in different arteries in patients with severe coronary heart disease.* Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2007. **2007**: p. 1703-6.

27. Chirinos, J.A., et al., *Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease.* Hypertension, 2005. **45**(5): p. 980-5.
28. Uzun, M., et al., *[The value of augmentation index and myocardial performance index obtained from cardiac catheterization pressure recordings in predicting coronary artery disease].* Anadolu Kardiyol Derg, 2006. **6**(2): p. 121-5.
29. Weber, T., et al., *Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease.* Circulation, 2004. **109**(2): p. 184-9.
30. Weber, T., et al., *Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions.* Eur Heart J, 2005. **26**(24): p. 2657-63.
31. Weber, T., et al., *Pulse waveform characteristics predict cardiovascular events and mortality in patients undergoing coronary angiography.* J Hypertens, 2010.
32. Qureshi, G., et al., *Relationship between aortic atherosclerosis and non-invasive measures of arterial stiffness.* Atherosclerosis, 2007. **195**(2): p. e190-4.
33. Brewer, L.C., et al., *Measures of arterial stiffness and wave reflection are associated with walking distance in patients with peripheral arterial disease.* Atherosclerosis, 2007. **191**(2): p. 384-90.
34. O'Rourke, M.F. and A. Adji, *An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry.* Curr Opin Cardiol, 2005. **20**(4): p. 275-81.
35. Plantinga, Y., et al., *Peripheral wave reflection and endothelial function in untreated essential hypertensive patients with and without the metabolic syndrome.* J Hypertens, 2008. **26**(6): p. 1216-22.
36. van Trijp, M.J., et al., *Non-invasively measured structural and functional arterial characteristics and coronary heart disease risk in middle aged and elderly men.* Atherosclerosis, 2006. **187**(1): p. 110-5.
37. Wilkinson, I.B., et al., *Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia.* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(6): p. 1005-11.
38. Rehill, N., et al., *The effect of chronic tobacco smoking on arterial stiffness.* Br J Clin Pharmacol, 2006. **61**(6): p. 767-73.
39. Minami, J., et al., *Association of smoking with aortic wave reflection and central systolic pressure and metabolic syndrome in normotensive Japanese men.* Am J Hypertens, 2009. **22**(6): p. 617-23.
40. Filipovsky, J., et al., *Large artery stiffness and pulse wave reflection: results of a population-based study.* Blood Press, 2005. **14**(1): p. 45-52.
41. Binder, J., et al., *Aortic augmentation index is inversely associated with cardiorespiratory fitness in men without known coronary heart disease.* Am J Hypertens, 2006. **19**(10): p. 1019-24.
42. Polonia, J., et al., *Improvement of aortic reflection wave responses 6 months after stopping smoking: a prospective study.* Blood Press Monit, 2009. **14**(2): p. 69-75.
43. London, G.M., et al., *Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure.* Hypertension, 2001. **38**(3): p. 434-8.
44. Covic, A., et al., *Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients.* J Nephrol, 2005. **18**(4): p. 388-96.
45. Avalos, I., et al., *Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis.* J Rheumatol, 2007. **34**(12): p. 2388-94.
46. Cypiene, A., et al., *The impact of systemic sclerosis on arterial wall stiffness parameters and endothelial function.* Clin Rheumatol, 2008. **27**(12): p. 1517-22.
47. Janner, J.H., et al., *Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device.* Am J Hypertens, 2010. **23**(2): p. 180-5.
48. McEniery, C.M., et al., *Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT).* J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(9): p. 1753-60.
49. Kohara, K., et al., *Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging.* Am J Hypertens, 2005. **18**(1 Pt 2): p. 11S-14S.
50. Fantin, F., et al., *Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly?* Age Ageing, 2007. **36**(1): p. 43-8.
51. Palazzuoli, A., et al., *Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure.* Vasc Health Risk Manag, 2010. **6**: p. 411-8.

52. Levin, E.R., D.G. Gardner, and W.K. Samson, *Natriuretic peptides.* N Engl J Med, 1998. **339**(5): p. 321-8.
53. Cheung, B.M. and C.R. Kumana, *Natriuretic peptides--relevance in cardiovascular disease.* JAMA, 1998. **280**(23): p. 1983-4.
54. Silver, M.A., et al., *BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases.* Congest Heart Fail, 2004. **10**(5 Suppl 3): p. 1-30.
55. Weber, M. and C. Hamm, *[Redefinition of myocardial infarction--relevance of biomarkers].* Herz, 2008. **33**(2): p. 115-21.
56. Weber, M., et al., *N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris.* Am Heart J, 2004. **148**(4): p. 612-20.
57. de Lemos, J.A., et al., *The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes.* N Engl J Med, 2001. **345**(14): p. 1014-21.
58. Heeschen, C., et al., *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes.* Circulation, 2004. **110**(20): p. 3206-12.
59. de Lemos, J.A., et al., *Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study.* Am Heart J, 2009. **157**(4): p. 746-53 e2.
60. Karthikeyan, G., et al., *Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies.* J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(17): p. 1599-606.
61. Thygesen, K., et al., *Universal definition of myocardial infarction.* Circulation, 2007. **116**(22): p. 2634-53.
62. Hochholzer, W., et al., *New definition of myocardial infarction: impact on long-term mortality.* Am J Med, 2008. **121**(5): p. 399-405.
63. Twerenbold, R., et al., *High-sensitive cardiac troponin: friend or foe?* Swiss Med Wkly, 2011. **141**: p. w13202.
64. Omland, T., et al., *A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease.* N Engl J Med, 2009. **361**(26): p. 2538-47.
65. Bootcov, M.R., et al., *MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(21): p. 11514-9.
66. Moore, A.G., et al., *The transforming growth factor-ss superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(12): p. 4781-8.
67. Xu, J., et al., *GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation.* Circ Res, 2006. **98**(3): p. 342-50.
68. Kempf, T., et al., *The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury.* Circ Res, 2006. **98**(3): p. 351-60.
69. Kempf, T., et al., *Growth-differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the AtheroGene study.* Circ Cardiovasc Genet, 2009. **2**(3): p. 286-92.
70. Kempf, T., et al., *Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure.* J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(11): p. 1054-60.
71. Nickel, N., et al., *Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2008. **178**(5): p. 534-541.
72. Lankeit, M., et al., *Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism.* Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(9): p. 1018-25.
73. Wollert, K.C., et al., *Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome.* Circulation, 2007. **116**(14): p. 1540-8.
74. Kempf, T., et al., *Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction.* Eur Heart J, 2007. **28**(23): p. 2858-65.

75. Onoue, K., et al., *Usefulness of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 as a biomarker of acute severe heart failure in patients with acute myocardial infarction.* Am J Cardiol, 2009. **104**(11): p. 1478-83.
76. Schiettecatte, J., et al., *Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia.* Clin Biochem, 2010. **43**(9): p. 768-70.
77. Noori, M., et al., *Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension.* Circulation, 2010. **122**(5): p. 478-87.
78. Cassidy, A., et al., *Potential role for plasma placental growth factor in predicting coronary heart disease risk in women.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009. **29**(1): p. 134-9.
79. Onoue, K., et al., *Reduction of circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 plays a significant role in renal dysfunction-associated aggravation of atherosclerosis.* Circulation, 2009. **120**(24): p. 2470-7.
80. Murkin, J.M. and M. Arango, *Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation.* Br J Anaesth, 2009. **103 Suppl 1**: p. i3-13.
81. Murkin, J.M., et al., *Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study.* Anesth Analg, 2007. **104**(1): p. 51-8.
82. Slater, J.P., et al., *Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery.* Ann Thorac Surg, 2009. **87**(1): p. 36-44; discussion 44-5.
83. Heringlake, M., et al., *Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery.* Anesthesiology, 2011. **114**(1): p. 58-69.
84. Paarmann, H., et al., *The association of non-invasive cerebral and mixed venous oxygen saturation during cardiopulmonary resuscitation.* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010. **11**(3): p. 371-3.
85. Paarmann, H., et al., *Non-invasive cerebral oxygenation reflects mixed venous oxygen saturation during the varying haemodynamic conditions in patients undergoing transapical transcatheter aortic valve implantation.* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011.
86. DeutscheHochdruckliga. *http://www.hochdruckliga.de/gstext.htm#*. 25.11.2010.
87. AtCor, *Sphygmocor Software-Handbuch*. 2006, Sydney,Australien.
88. Nichols, W. and M. O'Rourke, *Sphygmocardiography*, in *MacDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles (4th edition)*, W. Nichols and M. O'Rourke, Editors. 1998,, Arnold E: London-Sydney-Auckland. p. 453–476.
89. Wilkinson, I.B., et al., *Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis.* J Hypertens, 1998. **16**(12 Pt 2): p. 2079-84.
90. Liang, Y.L., et al., *Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size.* Clin Sci (Lond), 1998. **95**(6): p. 669-79.
91. Siebenhofer, A., et al., *The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography.* J Hum Hypertens, 1999. **13**(9): p. 625-9.
92. Chen, C.H., et al., *Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function.* Circulation, 1997. **95**(7): p. 1827-36.
93. Roche, *V 1 English sFlt-1 (Draft) Elecsys and cobas e analyzers.* 2008.
94. Roche, *V 1 English PIGF (Draft) Elecsys and cobas e analyzers*. 2008.
95. Schön, J., et al., *Cerebral oxygen saturation monitoring in on-pump cardiac surgery - A 1 year experience.* Applied Cardiopulmonary Pathophysiology, 2009. **13**(1): p. 243-252.
96. Quinn, T.J., et al., *Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review.* Stroke, 2009. **40**(10): p. 3393-5.
97. Carl, M., et al. *Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf-Therapie, Abschnitt 6*. AWMF online 2006 08.03.2010]; Available from: http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/.
98. Crosby, D.L. and G.A. Rees, *Post operative care: the role of the high dependency unit.* Ann R Coll Surg Engl, 1983. **65**(6): p. 391-3.
99. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.

100. Roques, F., et al., *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients.* Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **15**(6): p. 816-22; discussion 822-3.
101. Antonini-Canterin, F., et al., *Echo-tracking assessment of carotid artery stiffness in patients with aortic valve stenosis.* Echocardiography, 2009. **26**(7): p. 823-31.
102. Saito, M., *[Relationship between the augmentation index of central artery pressure and health examination data].* Sangyo Eiseigaku Zasshi, 2002. **44**(4): p. 131-9.
103. van Trijp, M.J., et al., *Determinants of augmentation index in young men: the ARYA study.* Eur J Clin Invest, 2004. **34**(12): p. 825-30.
104. Dart, A.M., C.M. Reid, and B. McGrath, *Effects of ACE inhibitor therapy on derived central arterial waveforms in hypertension.* Am J Hypertens, 2001. **14**(8 Pt 1): p. 804-10.
105. Kelly, R.P., et al., *Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men.* Hypertension, 2001. **37**(6): p. 1429-33.
106. Chedraui, P., et al., *Increased plasma soluble fms-like tyrosine kinase 1 and endoglin levels in pregnancies complicated with preeclampsia.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2009. **22**(7): p. 565-70.
107. Buhimschi, C.S., et al., *Fractional excretion of angiogenic factors in women with severe preeclampsia.* Obstet Gynecol, 2006. **107**(5): p. 1103-13.
108. De Vivo, A., et al., *Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia.* Acta Obstet Gynecol Scand, 2008. **87**(8): p. 837-42.
109. Kim, S.Y., et al., *Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia.* J Korean Med Sci, 2007. **22**(5): p. 873-7.
110. Levine, R.J., et al., *Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia.* N Engl J Med, 2004. **350**(7): p. 672-83.
111. Verlohren, S., et al., *An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia.* Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(2): p. 161 e1-161 e11.
112. Avni, B., et al., *Aortic stiffness in normal and hypertensive pregnancy.* Blood Press, 2010. **19**(1): p. 11-5.
113. Khalil, A.A., D.J. Cooper, and K.F. Harrington, *Pulse wave analysis: a preliminary study of a novel technique for the prediction of pre-eclampsia.* BJOG, 2009. **116**(2): p. 268-76; discussion 276-7.
114. Robb, A.O., et al., *Influence of the menstrual cycle, pregnancy, and preeclampsia on arterial stiffness.* Hypertension, 2009. **53**(6): p. 952-8.
115. Ronnback, M., et al., *Pulse wave reflection in currently and previously preeclamptic women.* Hypertens Pregnancy, 2005. **24**(2): p. 171-80.
116. Dawson, A., et al., *B-type natriuretic Peptide is associated with both augmentation index and left ventricular mass in diabetic patients without heart failure.* Am J Hypertens, 2005. **18**(12 Pt 1): p. 1586-91.
117. Kaji, Y., et al., *Augmentation index is associated with B-type natriuretic peptide in patients with paroxysmal atrial fibrillation.* Hypertens Res, 2009. **32**(7): p. 611-6.
118. Sakuragi, S., et al., *Radial augmentation index associated with increase in B-type natriuretic peptide in patients with hypertension.* Int J Cardiol, 2008. **130**(3): p. 414-9.
119. Bai, Y., et al., *Arterial stiffness is associated with minimally elevated high-sensitivity cardiac, troponin T levels in a community-dwelling population.* Atherosclerosis, 2011. **218**(2): p. 493-8.
120. Universitätsklinikum Rostock, I.f.K.C.u.L., *Methodenumstellung Troponin T 03/2010 Hochsensitives kardiales Troponin T (TNT hs)*. 2010.
121. Yasmin, R. Falzone, and M.J. Brown, *Determinants of arterial stiffness in offspring of families with essential hypertension.* Am J Hypertens, 2004. **17**(4): p. 292-8.
122. Odaira, M., et al., *Association of serum cystatin C with pulse wave velocity, but not pressure wave reflection, in subjects with normal renal function or mild chronic kidney disease.* Am J Hypertens, 2010. **23**(9): p. 967-73.
123. Lim, M.A. and R.R. Townsend, *Arterial compliance in the elderly: its effect on blood pressure measurement and cardiovascular outcomes.* Clin Geriatr Med, 2009. **25**(2): p. 191-205.
124. Lemogoum, D., et al., *Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation.* J Hypertens, 2004. **22**(3): p. 511-7.

7. Anhang

Tab. 10: Mittelwerte der Gefäßsteifigkeitsparameter nach Unterteilung des Patientenkollektivs in einzelne Gruppen. Der p-Wert steht für die Varianzenungleichtheit innerhalb der Gruppe

		AIx		AIx@HR75		AP		AP@75		PP Amplif.	
		mean	**p**	**mean**	**p**	**mean**	**p**	**mean**	**p**	**mean**	**p**
β-Blocker											
ja	(84%)	33±7	0,61	27±7	0,15	18±7	0,24	14±6	0,06	121±8	0,65
nein	(16%)	34±6		30±7		21±8		18±7		120±8	
Acetylsalicylsäure											
ja	(81%)	33±7	0,88	27±8	0,08	18±7	0,31	14±6	**0,02**	121±8	0,82
nein	(19%)	33±6		30±6		20±5		17±5		121±6	
Statine											
ja	(71%)	33±7	0,38	28±8	0,94	19±8	0,39	14±7	0,97	121±8	0,81
nein	(29%)	32±6		27±7		17±6		14±5		121±7	
ACE-Hemmer											
ja	(50%)	30±7	**<0,01**	25±7	**<0,01**	16±7	**0,02**	13±7	**0,03**	124±9	**<0,01**
nein	(50%)	35±6		30±7		20±6		16±6		118±6	
Thiazide											
ja	(39%)	32±7	0,68	28±7	0,91	18±6	0,46	14±6	0,72	121±8	0,56
nein	(61%)	33±7		27±8		19±8		15±7		120±8	
Schleifendiuretika											
ja	(28%)	32±7	0,78	27±8	0,56	17±8	0,23	13±7	0,24	123±8	0,22
nein	(72%)	33±7		28±7		19±7		15±6		120±8	
AT_1- Rezeptorantagonisten											
ja	(28%)	34±6	0,32	28±7	0,52	19±6	0,41	15±6	0,52	119±6	0,13
nein	(72%)	32±7		27±7		18±7		14±6		122±8	
Heparin											
ja	(18%)	30±7	0,19	23±8	0,04	16±6	0,21	11±4	**<0,01**	121±7	0,81
nein	(82%)	33±7		28±7		19±7		15±6		121±8	
ADP-Rezeptorantagonisten											
ja	(15%)	30±6	0,11	23±6	**<0,01**	15±5	**0,03**	10±4	**<0,01**	121±9	0,91
nein	(85%)	33±7		28±7		19±7		15±6		121±8	
orale Antidiabetika											
ja	(13%)	32±8	0,70	26±10	0,55	18±6	0,77	14±7	0,73	119±5	0,20
nein	(87%)	33±7		28±7		18±7		14±6		121±8	
Calciumkanalblocker											
ja	(13%)	32±8	0,77	27±8	0,70	21±7	0,14	17±7	0,17	120±8	0,66
nein	(87%)	33±7		28±7		18±7		14±6		121±8	
Nitrate											
ja	(10%)	29±7	0,16	23±7	0,10	17±8	0,52	12±5	0,22	126±11	0,20
nein	(90%)	33±7		28±7		18±7		15±6		120±7	
Moxonidin											
ja	(9%)	31±8	0,67	23±7	0,11	21±8	0,46	14±6	0,77	118±6	0,23
nein	(91%)	33±7		28±7		18±7		14±6		121±8	
Insulin											
ja	(9%)	32±6	0,78	29±6	0,58	20±4	0,23	17±4	0,10	123±7	0,51
nein	(91%)	33±7		27±7		18±7		14±6		121±8	
Digitoxin											
ja	(6%)	34±5	0,64	29±4	0,42	21±7	0,37	17±6	0,33	121±6	0,82
nein	(94%)	33±7		27±8		18±7		14±6		121±8	
Aldosteronantagonisten											
ja	(5%)	37±4	0,14	32±8	0,31	16±5	0,35	13±6	0,59	120±5	0,68
nein	(95%)	32±7		27±7		18±7		14±6		121±8	
α_1-Blocker											
ja	(4%)	37±3	0,09	30±8	0,61	25±2	**<0,01**	19±7	0,33	117±3	0,13
nein	(96%)	32±7		27±7		18±7		14±6		121±8	
Ezetimib											
ja	(4%)	33±7	0,88	27±11	0,90	20±8	0,77	15±10	0,89	117±5	0,35
nein	(96%)	33±7		28±7		18±7		14±6		121±8	
Reninhemmer											
ja	(2%)	23±0	**<0,01**	23±7	0,52	14±1	0,06	15±5	0,96	133±4	0,13
nein	(98%)	33±7		28±7		18±7		14±6		120±8	
K^+-sparende Diuretika											
ja	(1%)	33	n.s.	24	n.s.	25	n.s.	16	n.s.	119	n.s.
nein	(99%)	33±7		18±7		18±7		14±6		121±8	
Clonidin											
ja	(1%)	27	n.s.	29	n.s.	12	n.s.	13	n.s.	133	n.s.
nein	(99%)	33±7		28±7		18±7		14±6		121±8	
Amiodaron											
ja	(1%)	21	n.s.	10	n.s.	11	n.s.	4	n.s.	119	n.s.
nein	(99%)	33±7		28±7		18±7		14±7		121±8	

Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung der Studie

UK SH

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Lübeck
Abteilung: Klinik für Anästhsiologie
Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker
Prof. Dr. med. Matthias Heringlake
Tel: 0451 / 5000 (Pieper: 06-1881)
Fax: 0451 / 500-3510
E-Mail: Heringlake@t-online.de
Internet: www.uk-s-h.de

Datum: 06.08.2009

Aufklärungsbogen zur Studie:

Die prognostische Relevanz von NTproBNP, cerebraler Sauerstoffsättigung und präoperativer Kreatininclearance bei herzchirurgischen Patienten.
Amendment 2: Inzidenz und Ausprägung postoperativer Lungen- und Nierenfunktionsstörungen sowie Inflammation
Amendment 3: Gibt es einen Zusammenhang zwischen arterieller Steifheit und der Inzidenz und Ausprägung postoperativer Nierenfunktionsstörungen ?

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
Sie müssen sich in den nächsten Tagen einer herzchirurgischen Operation unterziehen. Durch zahlreiche Fortschritte der chirurgischen, anästhesiologischen und intensivmedizinischen Technik sind herzchirurgische Eingriffe in den letzten Jahren immer sicherer geworden und ein Großteil der Patienten kann das Krankenhaus bereits nach wenigen Tagen wieder verlassen.
Bei Patienten, die aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums ihrer Herzerkrankung, der Begleiterkrankungen sowie des Lebensalters ein höheres Risiko als der durchschnittliche Patient haben, kann es aber nach der Operation durchaus auch zu Komplikationen, einem längeren Krankenhausaufenthalt und schlimmstenfalls – wie Ihnen im präoperativen Aufklärungsgespräch ausführlich dargestellt worden ist - auch dazu kommen, dass ein Patient den Eingriff nicht überlebt.
Das individuelle Risiko eines Patienten, Komplikationen zu erleiden (Morbidität) oder innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation zu versterben (Mortalität), wird in

Deutschland allgemein mittels des EuroSCORE, einem System zur Risikokalkulation in der Herzchirurgie, ermittelt. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass die Vorhersagekraft des EuroSCORE bei Patienten mit hohem Risiko im Vergleich zur tatsächlich beobachteten Mortalität und Morbidität nicht ideal ist und das dieser Score daher nur sehr ungenau in der Lage ist vorherzusagen, ob ein individueller Patient Komplikationen entwickelt oder nicht.

Organfunktionsstörungen von Lunge und Niere zählen zu den häufigeren postoperativen Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen. So kann es seitens der Lunge erforderlich werden, eine längerfristige Beatmungstherapie durchzuführen; seitens der Niere ist u. U. eine vorübergehende Nierenersatztherapie erforderlich. Leider gestaltete sich die Frühdiagnostik von Störungen dieser Organsysteme bislang sehr schwierig, da es keine laborchemischen Frühmarker der Komplikation gab und daher die Diagnose erst gestellt werden konnte, wenn die Organfunktionsstörung bereits voll ausgeprägt war. Seit kurzem liegen sowohl für die Lungenfunktion als auch für die Nierenfunktion laborchemisch bestimmbare Frühmarker vor, die es erlauben, eine Organfunktionsstörung bereits im Frühstadium bzw. bei geringer Ausprägung zu diagnostizieren. So können spezielle Proteine, die normalerweise nur in den Alveolen der Lunge vorkommen, im Blut bestimmt werden, und verschiedene Marker, die eine Schädigung der Niere anzeigen, sowohl im Blut als auch im Urin bestimmt werden.
Neben den genannten Organfunktionsstörungen beobachten wir bei allen herzchirurgischer Patienten nach dem Eingriff eine allgemeine Entzündungsreaktion, die neben Fieber mit einer Erhöhung verschiedener Entzündungsmarker einhergeht und zunächst die physiologische Antwort des Körpers auf eine große Operation darstellt. In mäßiger Ausprägung stellt diese Entzündungsreaktion kein klinisches Problem dar und bildet sich i.d.R. innerhalb der ersten postoperativen Tage wieder zurück. Kommt es hingegen zu einer schweren Inflammationsreaktion, kann diese auch wiederum zu Störungen der Organfunktion führen und den Verlauf nach der Operation ungünstig beeinflussen. Die Abschätzung, wie schwer eine Entzündungsreaktion ausgeprägt ist, kann anhand verschiedener Proteine im Plasma und anhand der Aktivierbarkeit von weißen Blutkörperchen bestimmt werden.

Sowohl für die korrekte Aufklärung unserer Patienten, die für eine Abwägung, ob sie sich nun operieren lassen sollen, oder nicht, natürlich ihr individuelles Risiko möglichst genau wissen möchten, aber auch insbesondere im Hinblick auf die Überprüfung von Massnahmen zur Reduktion des operativen Risikos ist es für uns außerordentlich wichtig, Methoden zu entwickeln, die uns eine präzise Risikoabschätzung im Hinblick auf postoperative Organ- und Entzündungskomplikationen zu ermöglichen.

Daher wollen wir in einer Untersuchung, in der alle Patienten eingeschlossen werden sollen, die im Laufe eines Jahres in der Klinik für Herzchirurgie der Universität zu Lübeck operiert werden, herausfinden, ob dies durch Kombination von physiologischen Messwerten (der Konzentration eines hormonellen Markers, der eine Pumpschwäche des Herzens anzeigt (NTproBNP), der Sauerstoffsättigung im Gehirn, der Nierenfunktion und Bestimmung der arteriellen Steifheit) besser als mit dem EuroSCORE gelingt.
Zusätzlich wollen wir untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen diesen präoperativen Faktoren, dem klinischem Verlauf, therapeutischen Massnahmen und der Ausprägung einer postoperativen Organdysfunktion gibt. Da uns natürlich neben dem unmittelbaren postoperativen Verlauf auch interessiert, wie die langfristigen Ergebnisse unserer Patienten sind, soll dabei auch der Langzeitverlauf nach einem Jahr erfasst werden.

Hiermit bitten wir Sie:

□ an dieser Untersuchung teilzunehmen.

□ um das Einverständnis, Ihr Kind, den von Ihnen Betreuten (zutreffendes unterstreichen) im Rahmen der Studie untersuchen zu dürfen.

Die präoperative Bestimmung des hormonellen Markers (NTproBNP) sowie der Nierenfunktion (Kreatininclearance) kann aus den routinemäßig abgenommenen Blutproben erfolgen. Zur Bestimmung der Marker für eine postoperative Organdysfunktion ist es erforderlich, am Ende der Operation sowie 24, 48 und 72 h nach der Operation zusätzlich eine Blutprobe von 10 ml zu entnehmen. Darüberhinaus bedarf es für die Bestimmung der

Nierenfunktion mehrerer Urinproben, die über den routinemäßig eingelegten Blasenkatheter abgenommen werden können.
Die Bestimmung der Sauerstoffsättigung im Gehirn, die routinemäßig bei allen Patienten während der Narkose durchgeführt wird, erfolgt mittels auf die Stirn aufgebrachter Klebeelektroden. Zusätzlich soll eine Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung mittels eines Fingerclips erfolgen; ggf. ist zur Normalisierung des arteriellen Sauerstoffgehaltes die Gabe von 2 bis 4l/min Sauerstoff über eine Nasensonde erforderlich.
Die Bestimmung der Steifheit der arteriellen Gefässe erfolgt am Tag vor der Operation mittels hochempfindlicher Druckaufnehmer, die auf die Unterarmarterie und die Halsschlagader aufgelegt werden.

Mit Ausnahme der zusätzlichen Blut- und Urinentnahmen handelt es sich bei allen Maßnahmen um Belastungen der klinischen Routine (Blutentnahmen) bzw. nicht-invasive Maßnahmen. Da die Entnahme des Blutes über die liegenden arteriellen bzw. venösen Katheter erfolgen kann, somit keine weitere Punktion erforderlich ist, und die Entnahme von 40 ml Blut für einen Erwachsenen keine Gefährdung darstellt, ist die Teilnahme an der Untersuchung für Sie (bzw. Ihren Angehörigen, Kind, Betreuten) völlig risikolos.

Nach dem schriftlichen Einverständnis kann die Teilnahme an der Untersuchung jederzeit ohne Angaben von Gründen abgebrochen, ohne dass Ihnen (oder Ihrem Kind, Betreuten) etwaige Nachteile entstehen.

Hiermit bestätige ich, dass mir der Aufklärungsbogen ausgehändigt wurde und ich den Inhalt gelesen und verstanden habe. Ich konnte alle mich interessierenden Fragen stellen.

Unterschrift Arzt/Ärztin: ...., den .....

Unterschrift Patient/Eltern/Betreuer ...., den .....

Bankverbindungen:
Sparkasse Kiel, Kto.-Nr. 100206, BLZ 21050170
Dresdner Bank Lübeck, Kto.-Nr. 300041200,
BLZ 23080040

UK
SH

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Lübeck
Abteilung: Klinik für Anästhsiologie
Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker
Prof. Dr. med. Matthias Heringlake
Tel: 0451 / 5000 (Pieper: 06-1881)
Fax: 0451 / 500-3510
E-Mail: Heringlake@t-online.de
Internet: www.uk-s-h.de

Datum: 08.08.2009

Einwilligungserklärung zur Studie:

Betr.: Die prognostische Relevanz von NTproBNP, cerebraler Sauerstoffsättigung und präoperativer Kreatininclearamce bei herzchirurgischen Patienten:
Amendment 2: Relevanz im Hinblick auf Inzidenz und Ausprägung postoperativer Lungen- und Nierenfunktionsstörungen sowie Inflammation
Amendment 3: Gibt es einen Zusammenhang zwischen arterieller Steifheit und der Inzidenz und Ausprägung postoperativer Nierenfunktionsstörungen ?

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis zur Teilnahme an der oben genannten Studie. Ich habe den Sinn und die Durchführung der Studie verstanden und bin mit meiner Teilnahme an der Untersuchung einverstanden.
Ich weiß, dass ich jederzeit, ohne Angaben von Gründen, meine Einwilligung widerrufen und meine Teilnahme an der Untersuchung beenden kann. Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK-SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK SH.

Name des Patienten:.....

Hiermit bestätige ich, dass mir der Aufklärungsbogen ausgehändigt wurde und ich den Inhalt gelesen und verstanden habe. Ich konnte alle mich interessierenden Fragen stellen.

Unterschrift Arzt/Ärztin: ...., den .....

Unterschrift Patient, Angehöriger, Betreuer ...., den .....

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Matthias Heringlake für die Bereitstellung des Themas und der exzellenten Betreuung. Er stand mir während der Durchführung der Messungen und der Anfertigung der Arbeit jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Besonders danken möchte ich auch Frau Katrin Meyer von der herzchirurgischen Ambulanz für die Einarbeitung in das Gerät und die vielen Tipps und Anregungen.

Großer Dank gilt auch den anderen Doktoranden Nicola Gatz, Anna Beilharz und Daniel Holz für die Abnahme der Blut- und Urinproben.

Danken möchte ich auch den Pflegekräften der Station 19 für ihre Geduld und Rücksichtnahme während der Durchführung der Messungen.

9. Lebenslauf

Name:	Julian Alexander Luetkens	
Geburtsdatum:	12.06.1986	
Geburtsort:	Hamburg	
Studium:	WS 05/06 - SS 07	Studium der Humanmedizin an der Pécsi Tudományegyetem (Universität Pécs, Ungarn)
	06/07	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	SS 07 - WS 07/08	Studium der Humanmedizin der an Universität Regensburg
	SS 08 - heute	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
	10/10	United States Medical Licensing Examination Step 1
	02/11 - 04/11	Praktisches Jahr an National University of Singapore, Singapore General Hospital, Department of General Surgery
	04/11 - 06/11	Praktisches Jahr an der Asklepios Klinik Bad Oldesloe, Abteilung für Allgemeine Chirurgie
	06/11 - 09/11	Praktisches Jahr an dem Universitätsspital Zürich, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
	10/11 - 01/11	Praktisches Jahr an dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Dissertation:	08/09 - 12/09	Durchführung der Messungen

10. Publikationsverzeichnis

Luetkens JA, Gatz N, Beilharz A, Holz A, Schön J, Hanke T, Paarmann H, Heringlake M, *Low arterial compliance determined by applanation tonometry is not associated with postoperative morbidity and high-dependency unit stay in cardiac surgery patients – An observational pilot trial*. Poster contribution, 25th Autumn Meeting of the „Scientific Working Group in Cardiac Anaesthesia“, 2011, Fulda, Germany