**Aus der Klinik für Anästhesiologie**
**der Universität zu Lübeck**

**Direktorin: Prof. Dr. med. C. Nau**

# „Growth differentiation factor 15“ zur Risikostratifizierung bei herzchirurgischen Patienten.

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

vorgelegt von Nicola Gatz
aus Bremen

Lübeck 2014

**1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Heringlake**

**2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Kyoung-Ryul Julian Chun**

**Tag der mündlichen Prüfung: 18.07.2014**

**Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 18.07.2014**

**-Promotionskommission der Sektion Medizin-**

Für meine Eltern

und meine Großmutter.

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ..... I

Abbildungsverzeichnis ..... IV

Tabellenverzeichnis ..... IV

Abkürzungsverzeichnis ..... VI

1 Einleitung ..... 1

1.1 Der Euroscore zur Risikostratifizierung in der Herzchirurgie ..... 1

1.2 Weitere Verfahren zur Risikostratifizierung herzchirurgischer Patienten ..... 2

1.3 Growth-differentiation factor 15 (GDF-15) ..... 5

1.3.1 GDF-15 im kardiovaskulären System ..... 6

1.3.2 GDF-15 zur Risikostratifizierung in der Kardiologie ..... 6

1.4 Zielsetzung und Fragestellung ..... 7

2 Material und Methoden ..... 8

2.1 Studiendesign ..... 8

2.2 Patientenkollektiv ..... 8

2.3 Datenerhebung ..... 10

2.3.1 Demographische Daten und kardiovaskulären Risikofaktoren ..... 10

2.3.2 Additiver Euroscore ..... 11

2.3.3 Bestimmung von GDF-15, hsTNT und NTproBNP ..... 13

2.3.4 Postoperativer Verlauf und klinisches Outcome ..... 14

2.4 Anästhesie ..... 16

2.5 Extrakorporale Zirkulation ..... 16

2.6 Operationsart ..... 17

2.7 Statistik ..... 17

3 Ergebnisse ..... 21

3.1 Demographische und klinische Charakteristika ..... 21

3.1.1 Betrachtung des Gesamtkollektives ..... 21

3.1.2 Betrachtung der Hochrisikogruppe ..... 23

3.2 GDF-15 ..... 24

3.2.1 Korrelation von GDF-15 mit anderen Variablen ..... 26

3.3 Receiver- Operating- Kurvenanalyse ..... 26

3.3.1 ROC-Analyse von GDF-15 im Gesamtkollektiv ..... 26

3.3.2 ROC-Analyse des additiven Euroscores im Gesamtkollektiv ..... 27

3.3.3 ROC-Analyse von NTproBNP im Gesamtkollektiv ..... 28

3.3.4 ROC-Analyse von hsTNT im Gesamtkollektiv ..... 28

3.3.5 ROC-Analyse in der Hochrisikogruppe ..... 30

3.3.6 ROC-Analyse mit einem kombinierten Rechnungsmodell aus additivem Euroscore und den verschiedenen Laborwerten ..... 31

3.4 Logistische Regression ..... 32

3.5 Cox–Modell ..... 33

3.6 Net Reclassification Improvement und Integrated Discrimination Improvement ..... 33

3.7 Kaplan- Meier- Überlebenszeitanalyse ..... 34

4 Diskussion ..... 36

4.1 Klinische Gesichtspunkte ..... 36

4.2 Interpretation der Ergebnisse ..... 38

4.3 Limitationen der Studie ..... 39

5 Zusammenfassung ..... 42

Literaturverzeichnis ..... 44

Anhang ..... i

Publikationen ..... xvi

Lebenslauf ..... xvii

Danksagung ..... xviii

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Absolute Häufigkeit der unterschiedlichen Euroscorewerte in der Gesamtkohorte ..... 22

Abbildung 2 Mortalität und Morbidität von Gesamtkollektiv und Hochrisikogruppe ..... 24

Abbildung 3 Median der GDF-15-Plasmaspiegel innerhalb der einzelnen Euroscore-risikogruppen ..... 25

Abbildung 4 AUC der verschieden Variablen in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität..... 29

Abbildung 5 AUC der verschieden Variablen in Bezug auf die Morbidität ..... 29

Abbildung 6 Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der Gesamtkohorte ..... 35

Abbildung 7 Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der Hochrisikogruppe ..... 35

Abbildung 8 Grafische Darstellung des Patientenkollektives .....i

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Variablen des additiven Euroscores ..... 12

Tabelle 2 Definition der Euroscore-Risikogruppen nach Punktwert ..... 12

Tabelle 3 Einteilung des akuten Nierenversagens nach AKIN ..... 15

Tabelle 4 ROC-Analysen des GDF-15-Wertes für das Gesamtkollektiv. ..... 27

Tabelle 5 ROC-Analysen des additiven Euroscores für das Gesamtkollektiv ..... 27

Tabelle 6 ROC-Analysen des NTproBNP-Wertes für das Gesamtkollektiv ..... 28

Tabelle 7 ROC-Analysen des hsTNT-Wertes für das Gesamtkollektiv ..... 28

Tabelle 8 ROC-Analysen des GDF-15-Wertes für die Hochrisikogruppe ..... 30

Tabelle 9 ROC-Analysen des additiven Euroscores für die Hochrisikogruppe ..... 30

Tabelle 10 ROC-Analysen des NTproBNP-Wertes für die Hochrisikogruppe ..... 30

Tabelle 11 ROC-Analysen des hsTNT-Wertes für die Hochrisikogruppe ..... 31

Tabelle 12 Patientencharakteristika hinsichtlich Mortalität und Morbidität .....iv

Tabelle 13 Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Hochrisiko- und den übrigen Patienten ..... vi

Tabelle 14 Vergleich der 1-Jahres-Mortalität von den Patienten in verschiedenen Subgruppen ..... viii

Tabelle 15 Korrelation zwischen präoperativen GDF-15-Plasmawerten und verschiedenen Patientenmerkmalen ..... x

Tabelle 16 Multiple Korrelationskoeffizienten und ROC-Analysen für verschiedene multiple Regressionsmodelle ..... xi

Tabelle 17 Logistische Regressionsanalyse ..... xii

Tabelle 18 Cox-Modell für die 1-Jahres-Mortalität ..... xiii

Tabelle 19 NRI für die 30-Tage Mortalität (lebende Patienten) ..... xiv

Tabelle 20 NRI für die 30-Tage-Mortalität (verstorbene Patienten) ..... xiv

Tabelle 21 NRI für die 1-Jahres-Mortalität (lebende Patienten) ..... xv

Tabelle 22 NRI für die 1-Jahres-Mortalität (verstorbene Patienten) ..... xv

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| **ACEF-Score** | Age, creatinine, and ejection fraction- Score |
| **AK** | Aortenklappe |
| **AKIN** | Acute Kidney Injury Network |
| **ASA** | American Society of Anesthesiology |
| **ASS** | Acetylsalicylsäure |
| **AUC** | Area under the curve |
| **AWMF** | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. |
| **BMI** | Body-mass-index |
| **BQS** | Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GGmbH |
| **DGTHG** | Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie |
| **ECLIA** | Elektrochemilumineszenz- Immunoassay |
| **EK** | Erythrozyten- Konzentrat |
| **EuroSCORE** | European System for Cardiac Operative Risk Evaluation |
| **FFP** | Fresh Frozen Plasma |
| **GDF-15** | Growth differentiation factor 15 |
| **GFR** | Glomeruläre Filtrationsrate |
| **HDU** | High Dependency Unit |
| **HLM** | Herz- Lungen- Maschine |
| **hsTNT** | hochsensitives Troponin T |
| **IABP** | intraaortale Ballonpumpe |
| **IDI** | Integrated Discrimination Improvement |
| **KHK** | Koronare Herzkrankheit |
| **KI** | Konfidenzintervall |

| | |
|---|---|
| **KG** | Körpergewicht |
| **LVEF** | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| **MaC-Score** | Major adverse events and Complications Score |
| **MAD** | Mittlerer arterieller Blutdruck |
| **M-CSF** | Makrophagen- Koloniestimulierender Faktor |
| **MDRD** | Modification of Diet in Renal Disease |
| **MIC-1** | Macrophage Inhibitory Cytokine 1 |
| **MK** | Mitralklappe |
| **NIRS** | Nahinfrarotspektroskopie |
| **NMH** | Niedermolekulares Heparin |
| **NRI** | Net Reclassification Improvement |
| **NTproBNP** | N-terminales natriuretisches Peptid vom Typ B |
| **NYHA** | New York Heart Association |
| **OP** | Operation |
| **OPCAB** | Off-Pump Coronary Artery Bypass |
| **pAVK** | Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| **RAAS** | Renin- Angiotensin- Aldosteron- System |
| **ROC** | Receiver- Operating- Curve |
| **$SaO_2$** | Sauerstoffsättigung |
| **STEMI** | ST- Elevations- Myokard- Infarkt |
| **STS-Score** | Society of Thoracic Surgeons- Score |
| **TAVI** | Transcatheter Aortic Valve Implantation |
| **TGF** | Transforming Growth Factor |
| **TK** | Thrombozyten- Konzentrat |

# 1 Einleitung

## 1.1 Der Euroscore zur Risikostratifizierung in der Herzchirurgie

Laut der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) wurden im Jahr 2010 deutschlandweit etwa 122.000 Eingriffe am Herzen durchgeführt.

Damit sei die Gesamtanzahl der herzchirurgischen Operationen im Vergleich zu den Vorjahren gleichgeblieben, wohingegen das Durchschnittsalter herzchirurgischer Patienten weiter gestiegen sei. Deutlich mehr als die Hälfte der herzchirurgischen Patienten waren im vergangenen Jahr 70 Jahre oder älter; im Jahr 1994 waren es dagegen nur rund ein Viertel der Patienten [93].

Dass herzchirurgische Patienten nicht nur immer älter, sondern auch immer kränker werden, stellten bereits Ferguson et al. in einer Studie fest, bei der sie von 1990 bis 1999 einen Anstieg derjenigen Patienten verzeichneten, die eine Raucheranamnese, einen Diabetes, einen Hypertonus, eine chronische Lungenerkrankung oder eine KHK hatten [20].

Vor diesem Hintergrund scheint die präoperative Risikoeinschätzung herzchirurgischer Patienten von besonderer klinischer Relevanz zu sein, da sich durch das höhere Lebensalter und die Schwere der Begleiterkrankungen auch das Risiko für größere Komplikationen und Mortalität erhöht [9, 52, 68].

Um präoperativ eine risikoadjustierte Vorhersage über den zu erwarteten perioperativen Verlauf machen zu können, wurden verschiedene SCOREsysteme (system for cardiac operative risk evaluation) entwickelt. Der in Europa wohl am meisten verbreitete Score für das operative Risiko herzchirurgischer Patienten ist der additive Euroscore. Er wurde 1995 zur Vorhersage der 30-Tage Mortalität entwickelt und 1999 publiziert [53].

Die Einschätzung des Risikos gründet sich hierbei auf 17 verschiedene Faktoren, die präoperative Patientenmerkmale wie z.B. Alter und Geschlecht, die Schwere der Herzerkrankung und die Art und das Ausmaß der Operation beschreiben.

Weil der additive Euroscore dazu neigt, das Risiko von Hochrisikopatienten zu unterschätzen und bei Patienten mit niedrigem Risiko zu überschätzen [75], untersuchten Michel et al. [49], ob eine logistische Regressionsanalyse des Euroscore (sog. „logistic euro-score“) gegenüber

der vergleichsweise einfacheren additiven Berechnungsweise Vorteile aufweist. Laut dieser Studie eignet sich der logistische Euroscore vor allem dann, wenn der Anteil von Hochrisikopatienten in einem Patientenkollektiv besonders hoch ist.

Bei der logistischen Berechnung des Euroscores wird nach Roques et al. [69] jeder Risikofaktor mit einem sogenannten Beta-Koeffizienten versehen, um mit Hilfe der Formel $e^{(\beta 0 + \Sigma \beta i Xi)} / (1 + e^{(\beta 0 + \Sigma \beta i Xi)})$ die vorhergesagte Mortalität zu berechnen, wobei gilt:

- e ist der natürliche Logarithmus = 2,718281828
- $\beta_0$ ist die Konstante der logarithmischen Beziehungsgleichung = -4,789594
- $\beta_i$ ist der Koeffizient der Variablen $X_i$
- $X_i$=1 bei Vorliegen eines Risikofaktors
- $X_i$=0 bei Nichtvorliegen eines Risikofaktors

Zwischenzeitlich hat sich aber gezeigt, dass der logistische Euroscore weiterhin zur Überschätzung des Mortalitätsrisikos neigt [1, 3, 26, 44, 59, 60, 76].

Dieser Erkenntnis wurde im Jahre 2012 mit der Entwicklung des neuen Euroscores II begegnet [54]. Verschiedene Risikofaktoren wurden dabei überarbeitet und deren Kriterien neu definiert, sodass eine Anpassung der Risikoeinschätzung an die sinkenden Mortalitätsraten in der heutigen Herzchirurgie auf Grund der Verbesserung von Operationsmethoden trotz immer älterer und multimorbider Patienten erfolgen konnte.

## 1.2 Weitere Verfahren zur Risikostratifizierung herzchirurgischer Patienten

Neben der Berechnung des Euroscores werden in der Herzchirurgie noch verschiedene andere Score-Systeme angewendet.

Der sogenannte ACEF-Score (age, creatinine, and left ventricular ejection fraction – Score) hat gegenüber dem komplexen Euroscore mit seinen 17 Variablen den Vorteil, dass als definierende Einflussgrüßen nur das Alter, der Kreatininwert und die LVEF des Patienten bekannt sein müssen [66].

Alternativ zur Berechnung des Euroscores kann das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko von herzchirurgischen Patienten auch mit Hilfe des Parsonnet-Scores eingeschätzt werden [61].

Der initiale Parsonnet-Score setzt sich aus 15 Variablen zusammen. Hierzu zählen beispielsweise Geschlecht, Alter, Voroperationen und Vorerkrankungen des Patienten. Der modifizierte Parsonnet-Score besteht aus insgesamt 44 Faktoren. Mit dem modifizierten Parsonnet-Score kann das postoperatve Risiko zwar präziser erfasst werden als mit dem initialen Score, doch dessen Berechnung ist sehr komplex, sodass die Verwendung des modifizierten Scores in der Klinik kaum praktikabel ist [90].

Außerdem muss man kritisch anmerken, dass in der Studie von Gabrielle et al. nur 6 Variablen des initialen Scores und nur 19 Variablen des modifizierten Scores das Outcome signifikant beeinflussten [24].

Ein weiterer Score der in der Herzchirurgie häufig herangezogen wird, um das Risiko einer konventionellen OP gegen das Risiko einer interventionellen, kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) abzuwägen, ist der sogenannte Society of Thoracic Surgeons- (STS-) Score. Bei Hochrisikopatienten scheint durch diesen Score das postoperative Risiko noch genauer eingeschätzt werden zu können, als dies durch den logistischen Euroscore möglich ist [5, 84].

Neben dem in der operativen Medizin verbreiteten Konzept, das Risiko eines Patienten mittels Scores vorherzusagen hat sich in der konservativen Medizin in den letzten Jahren insbesondere das Konzept der Risikostratifizierung mittels humoraler Marker durchgesetzt. Ausschlaggebend war in dieser Hinsicht die Beobachtung, dass insbesondere die vom Herz in Abhängigkeit von kardialen Dehnung und bei myokardialer Hypertrophie freigesetzten natriuretischen Peptide vom A -und B-Typ [58] geeignet sind, den Schweregrad einer Herzinsuffizienz und damit die Prognose numerisch fassbar zu machen [84], eine kardiale Ätiologie einer Dyspnoe von einer nicht-kardialen Ursache zu differenzieren [13] und die Effektivität einer Herzinsuffizienztherapie zu evaluieren [83].

Neben den natriuretischen Peptiden wurden in der Folge zahlreiche weitere Marker beschrieben, die es erlauben, das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten und insbesondere eine Abschätzung im Hinblick auf die Prognose einer Herzerkrankung besser zu erfassen.

Hierzu zählen vor allem die kardialen Troponine. Bei den kardialen Troponinen handelt es sich um Proteinkomplexe, die sich aus drei Untereinheiten zusammensetzen: Troponin T, Troponin I und Troponin C. Die Troponin-bindende Untereinheit (Troponin T) und die

inhibitorische Untereinheit (Troponin I) werden ausschließlich im Herzmuskelgewebe exprimiert, sodass sie insbesondere als Biomarker zur Diagnose eines Myokardinfarktes routinemäßig mittels Enzymimmunoassay bestimmt werden [70].

Zwischenzeitlich wurden hochsensitive Immunoassays entwickelt [30], mit deren Hilfe es möglich ist, auch sehr niedrige Konzentrationen von Troponin im Plasma nachzuweisen.

Dies erlaubt einerseits, Patienten mit einem Myokardinfarkt noch präziser erfassen zu können [71], andererseits hat sich gezeigt, dass auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und bei Patienten mit Kardiomyopathien, die keine Veränderungen der Herzkranzgefässe aufweisen, höhere Troponin T- Werte mit einer ungünstigeren Prognose dieser Erkrankungen einhergehen [43, 31], sodass Troponine heute als humorale Marker der kardio-pulmonalen Funktion betrachtet werden.

Allerdings eignen sich diese humoralen Marker nicht nur zur Evaluation der Prognose im Rahmen einer kardialen Erkrankung, sondern können auch zur Verbesserung der Risikostratifizierung operativer Patienten herangezogen werden. So erlaubt z.B. die präoperative Bestimmung von BNP eine Abschätzung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos von Patienten, die sich gefäßchirurgischen Eingriffen unterziehen müssen [21, 47]. Vergleichbar kann anhand der präoperativen Bestimmung von NTproBNP das Risiko herzchirurgischer Patienten - in Ergänzung zum additiven Euroscore - besser abgeschätzt werden [12].

Einer der jüngsten, und nach der Datenlage effizientesten Marker zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos und der Prognose konservativer Patienten ist das Peptid Growth-differentiation factor 15 (GDF-15). Daten, ob die Bestimmung von GDF-15 geeignet ist, die Risikoabschätzung bei Patienten, die sich herzchirurgischen Operationen unterziehen müssen, zu verbessern, liegen bislang nicht vor.

## 1.3 Growth-differentiation factor 15 (GDF-15)

GDF-15 wurde erstmals 1997 entdeckt. Bootcov et al. erkannten GDF-15 als ein Mitglied der Superfamilie des „Transforming Growth Factors“ (TGF-β), welcher von Makrophagen produziert wird. Sie bezeichneten das neu entdeckte Zytokin, das wenig strukturelle Ähnlichkeiten mit bisher bestehenden TGF-ß-Familien hatte und so zum erstes Mitglied einer neuen Untergruppe der TGF-ß-Superfamilie deklariert wurde, zunächst als „Macrophage Inhibitory Cytokine 1“ (MIC-1) [8].

In geringen Mengen wird GDF-15 in fast allen menschlichen Geweben ständig gebildet. Dabei wird zunächst intrazellulär ein Vorläuferprotein von GDF-15 synthetisiert, das anschließend nach Spaltung mittels einer Protease und Knüpfung einer Disulfidbrücke als Dimer in den Extrazellulärraum freigesetzt wird [19]. Die Expressionsrate von GDF-15 steigt unter verschiedenen pathologischen Bedingungen und Noxeneinwirkungen durch vermehrte Produktion von Interleukin-1ß, Tumor-Nekrose-Faktor α, Interleukin 2 und den Makrophagen- Koloniestimulierenden-Faktor (M-CSF) an [8].

Ein Anstieg der GDF-15-Expressionsrate bei Gewebeschädigung ist eine typische organunabhängige Reaktion. Verschiede Studien zeigten, dass ischämische, operative oder toxische Schädigungen der Leber [28], der Lunge und Niere [92], sowie des Gehirns [73] mit erhöhten GDF-15-Plasmaleveln einhergehen.

Auch im Verlauf einer Schwangerschaft kommt es zu einer vermehrten Expression von GDF-15 [51]. Überdurchschnittlich hohe GDF-15-Plasmaspiegel sind bei Schwangeren mit Eklampsie oder Diabetes mellitus zu verzeichnen [80], während niedrige GDF-15-Werte mit einem erhöhten Risiko für eine Fehlgeburt korrelieren [82].

Bei Übergewichtigen sind erhöhte GDF-15-Plasmalevel mit der Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung und Insulinresistenz assoziiert [34].

Außerdem hat GDF-15 einen Einfluss auf die Regulation des Zellzyklus und der Zelladhäsion [46], sodass bei erhöhter Zellteilung und Zellmutation im Fall eines Pankreas- und kolorektalen Karzinoms höhere Spiegel an GDF-15 nachgewiesen werden konnten [10, 40]. Diese Tatsache könnte dafür sprechen, dass GDF-15 die Tumorprogressivität und -invasivität moduliert [4]. Neuere Studien beschäftigen sich daher damit, ob GDF-15 zur Einschätzung

der Prognose und Metastasierungstendenz von verschiedenen Karzinomen geeignet ist [72, 77, 78, 79].

### 1.3.1 GDF-15 im kardiovaskulären System

Am Herzen zeigten Xu et al., dass eine vermehrte GDF-15 Produktion von Kardiomyozyten als Reaktion auf eine dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathie einen antiproliferativen Effekt hat [91].

Neben der Kardiomyopathie, die eine mechanische Dehnung auf das Herz bewirkt, kommt es auch durch verschiedene andere Belastungen des Herzens zum Anstieg von GDF-15.

Hierzu zählen Ischämie, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sodass z.B. bei Patienten mit einem Myokardinfarkt erhöhte Spiegel von GDF-15 nachgewiesen werden konnten. Um die pathophysiologische Funktion von GDF-15 im Falle eines Herzinfarktes nachvollziehen zu können, züchtete man sog. Knock-out- Mäuse, denen das Gen zur Produktion von GDF-15 fehlte, und induzierte bei diesen Mäusen einen Herzinfarkt, indem man Koronararterien ligierte. Im Vergleich zu Mäusen, die noch über das entsprechende Gen verfügten, entwickelten die Knock-out- Mäuse größere Infarktareale [34].

### 1.3.2 GDF-15 zur Risikostratifizierung in der Kardiologie

Kempf et al. untersuchten die Konzentration von GDF-15 im Plasma von augenscheinlich gesunden älteren Personen, sowie von Patienten, die unter chronischer Herzinsuffizienz litten.

Im Median lag die GDF-Konzentration der Plasmaproben der gesunden Personen bei

762 ng/l. Die Personen mit Herzinsuffizienz wiesen im Median deutlich höhere GDF-15-Plasmakonzentrationen auf (2705 ng/l).

In der gesunden Kohorte konnten höhere GDF-15-Werte mit steigendem Alter, bei renaler Dysfunktion und bei Entzündungsaktivität verzeichnet werden.

In einer weiterführenden prospektiven Studie validierten Kempf et al. zwei cut-off-Werte für GDF-15, nämlich 1200 und 1800 ng/l, zur Risikostratifizierung der KHK [36].

Diese cut-off-Werte erwiesen sich als nützlich, um Patientengruppen mit niedrigem Risiko

(< 1200 ng/l), mit mittlerem Risiko (1200-1800 ng/l) und hohem Risiko (> 1800 ng/l) bezüglich der Mortalität zu definieren.

Inzwischen hat sich GDF-15 als prognostischer Biomarker zur Vorhersage des Mortalitätsrisikos beim akuten Koronarsyndrom [89], bei Angina pectoris [16], beim akuten Myokardinfarkt [32, 39], bei chronischer Herzinsuffizienz [37, 38, 87] und bei einer Lungenembolie [42] erwiesen.

Patienten mit erhöhten GDF-Plasmaspiegeln haben laut diesen Studien ein schlechteres Outcome als Patienten mit niedrigen GDF-Plasmaspiegeln.

Zu betonen ist hierbei, dass die Bestimmung von GDF-15 ergänzende oder sogar genauere Informationen im Vergleich zu der Bestimmung von bereits etablierten klinischen und biochemischen Markern lieferte. So lässt sich z.B. bei der chronischen Herzinsuffizienz das Mortalitätsrisiko durch die Höhe des GDF-15-Spiegels genauer einschätzen, als mittels NYHA-Klasse, LVEF oder dem Biomarker NTproBNP [37].

## 1.4 Zielsetzung und Fragestellung

Vor dem Hintergrund der skizzierten prognostischen Relevanz von GDF-15 bei konservativen Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung stellt sich die Frage, ob die Bestimmung von GDF-15 geeignet ist, die Vorhersage von Mortalität und Morbidität bei herzchirurgischen Patienten zu verbessern.

# 2 Material und Methoden

## 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine auf zwei verschiedenen Kohorten basierende, prospektive Kohortenstudie von Patienten, die im Rahmen einer prospektiven Observationsstudie zum Zusammenhang zwischen präoperativer zerebraler Sauerstoffsättigung und postoperativem Outcome bei herzchirurgischen Patienten in den Jahren 2008 und 2009 an der Klinik für Herzchirurgie der Universität zu Lübeck operiert wurden.

In die erste Kohorte (Observationskohorte), die zur Erstellung einer These bezüglich des Nutzens von GDF-15 zur Morbiditäts- und Mortalitätsvorhersage dienen sollte, wurden alle herzchirurgischen Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 1. April 2009 bis 31. Dezember 2009 in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie an der Universität zu Lübeck operiert wurden.

An Hand der zweiten Kohorte (Validationskohorte), die sich aus denjenigen Patienten zusammensetzte, die vom 1.Januaur 2008 bis 31.Dezember 2008 in selbiger Klinik operiert wurden, sollte die allgemeine Gültigkeit dieser These bewiesen werden.

Primäre Fragestellung war der Zusammenhang zwischen präoperativen GDF-15-Plasmaspiegeln und der 30-Tage-Mortalität im Vergleich zum additiven Euroscore.

Als sekundäre Fragestellungen wurde die prognostische Relevanz von GDF-15 im Vergleich mit dem hochsensitiven Troponin T (hsTNT) und dem N-terminalem natriuretischen Peptid vom Typ B (NTproBNP) untersucht und die Vorhersagekraft von GDF-15 für schwere postoperative Komplikationen sowie für die 1-Jahres-Mortalität erfasst.

## 2.2 Patientenkollektiv

Nach der Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck (Aktenzeichen: 07-146 sowie Amendment 4) wurden alle Patienten, die vom 1.Januar 2008 bis zum 31.Dezember 2008 und vom 1.April 2009 bis zum 31.Dezember 2009 in der Klinik für

Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, operiert wurden, um ihre Teilnahme an der Observationsstudie gebeten. Ausschlusskriterium war ein Alter unter 18 Jahren.

Das Einverständnis der Patienten zur Studienteilnahme wurde nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die Zielsetzung und den Ablauf der Studie schriftlich fixiert. Bei Notfallpatienten, die aufgrund von Sedierung und Intubation nicht primär einwilligen konnten, wurden zunächst die nächsten Angehörigen befragt, ob sie eine Teilnahme des Patienten an der Studie befürworteten, und das Einverständnis der Patienten eingeholt, sobald sich diese von der Operation erholt hatten.

Letztendlich erfüllten insgesamt 2026 Patienten die Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie. Fünf Patienten lehnten jedoch eine Studienteilnahme ab und in 76 Fällen wurde die Operation abgesetzt.

Aus technischen Gründen konnten während der laborchemischen Analyse leider die Blutproben zur Bestimmung der Parameter GDF-15, hsTNT und NTproBNP von 487 Patienten nicht ausgewertet werden, sodass am Ende lediglich von 1458 Patienten ein kompletter Datensatz inklusive der analysierten Blutproben vorlag.

Durch die fehlenden Blutanalysen verringerte sich der Umfang der einen Kohorte mit den Patienten aus 2009, die ursprünglich als Observationskohorte dienen sollte, von 796 auf 499 Patienten.

Da uns diese Anzahl an Probanden für eine aussagekräftige Analyse zu gering erschien, entschieden wir uns, die Kohorte der Patienten aus 2009 mit der zweiten Kohorte der Patienten aus 2008, die zunächst als Validationskohorte dienen sollte, zusammenzulegen.

Wir verknüpften daher die Daten beider Kohorten untereinander und betrachteten sie bei der statistischen Analyse als eine gemeinsame Gruppe.

## 2.3 Datenerhebung

### 2.3.1 Demographische Daten und kardiovaskulären Risikofaktoren

Vor der Operation wurden von jedem Patienten studienrelevante Daten mit Hilfe eines Aufnahmebogens erhoben. Neben der Dokumentation von Alter, Größe und Gewicht des Patienten wurden auch folgende Parameter aus der routinemäßig erhobenen präoperativen Laboruntersuchung notiert: Hämatokrit, Hämoglobin, Kreatinin und die aktuelle Medikation des Patienten, wobei die Medikamente in folgende Untergruppen unterteilt wurden:

Antiarrythmika, Amiodaron, Diuretika, Inotropika / Vasopressoren, RAAS-Antagonisten, Nitrate oral, Nitrate intravenös, Digitalis, Lipidstoffwechselinhibitoren, Heparine / niedermolekulare Heparine, Marcumar, ASS, Clopidogrel, Beta Blocker, Clonidin, Kalzium-Antagonisten und direkte Vasodilatatoren.

Darüber hinaus erfolgte die oxymetrische Bestimmung der arteriellen und der zerebralen Sauerstoffsättigung sowie die Messung der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdruckes. Da die prognostische Relevanz der zerebralen Sauerstoffsättigung Gegenstand anderer Untersuchungen ist, wird im Folgenden nicht näher auf diesen Parameter eingegangen.

Als kardiovaskuläre Risikomarker wurden folgende Daten erfasst: die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der Grad der Herzinsuffizienz (eingeteilt nach New York Heart Association (NYHA)), sowie die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Die Bestimmung der LVEF erfolgte im Rahmen der präoperativen Diagnostik per Lävokardiographie oder Echokardiographie. Die Befunde wurde anschließend klassifiziert, wobei eine LVEF von < 30% als schwer reduziert, eine LVEF von 30-49% als moderat reduziert und eine LVEF von > 50% als normal galt.

Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit der Patienten wurde nach der New York Heart Association (NYHA) - Stadieneinteilung graduiert [94]. Danach werden Patienten ohne Beschwerden wie z.B. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris der NYHA-Kategorie I, Patienten mit Beschwerden bei starker körperlicher Belastung der Kategorie II, Patienten mit Beschwerden bei leichter Anstrengung der Kategorie III und Patienten mit Beschwerden in Ruhe der Kategorie IV zugeordnet.

Die geschätzte glomerulären Filtrationsrate wurde mit Hilfe der sogenannten „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD) – Formel aus den präoperativen Plasmakreatininwerten berechnet [45].

### 2.3.2 Additiver Euroscore

Die Berechnung des additiven Euroscores erfolgte anhand der im Rahmen der Qualitätssicherung erfassten Daten. Die hierfür erforderlichen Risikofaktoren sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

| Risikofaktor | Punktwert | Definition |
|---|---|---|
| Alter | 1 | Pro 5 Jahre über dem Alter von 60 Jahren |
| Geschlecht | 1 | Weiblich |
| Chronische Lungenerkrankung | 1 | Längerer Gebrauch von Bronchodilatoren oder Steroiden |
| Periphere Arteriosklerose | 2 | Claudicatio, Karotis-Stenose > 50% oder Verschluss, geplante Gefäßeingriffe |
| Neurologische Erkrankungen | 2 | jede schwere Bewegungseinschränkung oder Bewegungseinschränkung im Alltag |
| Voroperation am Herzen | 3 | Jede frühere Perikarderöffnung |
| Serumkreatinin | 2 | > 200 µmol/l präoperativ |
| Aktive Endokarditis | 3 | Patient erhält zum Zeitpunkt der OP Antibiotika |
| Kritischer präoperativer Zustand | 3 | Einer oder mehrere der folgenden Punkte: Ventrikuläre Tachykardie oder Flimmern, präoperative Herzdruckmassage oder Beatmung oder Katecholamine, intraaortale Ballonpumpe oder präoperativ akutes Nierenversagen mit Oligurie < 10ml/h oder Anurie |
| Instabile Angina pectoris | 2 | Nitrate intravenös bis zur Operation |
| Linksventrikuläre Funktion | 1 | Auswurffraktion 30-50% |
| | 3 | Auswurffraktion < 30% |
| Vorangegangener Myokardinfarkt | 2 | Vor weniger als 90 Tagen |

| | | |
|---|---|---|
| Pulmonaler Hochdruck | 2 | >60 mmHg |
| Notfall-Operation | 2 | OP vor Beginn des nächsten Arbeitstages nach Aufnahme im Krankenhaus |
| Eingriffe außer isolierter Bypass-Operation | 2 | Wesentlich anderer Eingriff am Herzen alleine oder in Kombination mit Bypass |
| Eingriffe an der thorakalen Aorta | 3 | Aorta ascendens, Aortenbogen oder Aorta descendens |
| Septumruptur nach Myokardinfarkt | 4 | |

**Tabelle 1 Variablen des additiven Euroscores**

Wie in der Tabelle zu erkennen ist, wird zur Berechnung des additiven Euroscores jeder Risikofaktor mit einem bestimmten Punktwert gewichtet und anschließend werden die vergebenen Punkte addiert.

Nach ihrem Punktwert können die Patienten in eine von drei Risikogruppen eingeteilt werden, aus der sich dann das Operationsrisiko und die erwartete 30-Tage-Mortalitätsrate ergibt.

| Punktwert | Risikogruppe | Erwartete Mortaliät (%) |
|---|---|---|
| 0-2 | Niedriges Risiko | 0,56 - 1,1 |
| 3-5 | Mäßiges Risiko | 2,62 - 3,51 |
| ≥ 6 | Hohes Risiko | 10,25 - 12,16 |

**Tabelle 2 Definition der Euroscore-Risikogruppen nach Punktwert**

Um die Wertigkeit des additiven Euroscores und der untersuchten Risikomarker besser einschätzen und bewerten zu können, teilten wir die Patienten in verschiedene Risikogruppen ein:

1. niedriges Risiko: 0-2 (dieses Kriterium erfüllten 276 Patienten (18,9%))
2. mittleres Risiko: 3-5 (dieses Kriterium erfüllten 462 Patienten (31,7%))
3. hohes Risiko: 6-10 (dieses Kriterium erfüllten 596 Patienten (40,9%))
4. sehr hohes Risiko: >10 (dieses Kriterium erfüllten 124 Patienten (8,5%)).

So ermittelten wir die Patientenpopulation mit dem höchsten operativen Risiko nach Euroscorekriterien.

### 2.3.3 Bestimmung von GDF-15, hsTNT und NTproBNP

Die Blutproben zur Bestimmung der Hormone GDF-15, hsTNT und NTproBNP wurden am Tag der Operation unmittelbar vor der Narkoseeinleitung gewonnen. Anschließend wurde das Plasma der Proben vom Zentrallabor des Universitätsklinikums durch Zentrifugieren separiert und die Plasmaproben bei -80° eingefroren.

Nach Ablauf des Studienzeitraumes wurden alle Plasmaproben extern analysiert (Roche Diagnostisch, Mannheim, Deutschland).

Die Bestimmung der GDF-15-Werte erfolgte mit Hilfe eines entsprechenden Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA) der Firma Roche Diagnostics. Hierbei handelt es sich um einen sogenannten Sandwich- Assay, der 2007 für GDF-15 entwickelt wurde [35].

Bei dieser Analysemethode wird die Plasmaprobe zunächst mit zwei verschiedenen Antikörpern, von denen der eine biotinyliert und der andere mit einem Rutheniumkomplex markiert ist, in ein Reaktionsgefäß pipettiert. Nach einer Inkubationsphase von wenigen Minuten lagern sich diese hormonspezifischen Antikörper an das zu bestimmende Hormon an. In einem nächsten Reaktionsschritt werden Streptavidin-beschichtete Mikropartikel in das Reaktionsgefäß hinzugegeben, die an die Immunkomplexe aus dem zu bestimmenden Hormon und den Antikörpern binden. Bei Streptavidin handelt es sich um ein Protein, das von den Bakterien Streptomyces avidinii gebildet wird. Die Streptavidinmikropartikel sind magnetisch und dienen zur Anlagerung der Immunkomplexe an die Oberfläche der Elektrode.

Durch Anlegen einer elektrischen Spannung kommt es nun zur Elektrochemilumineszenzreaktion, bei der der Rutheniumkomplex Licht emittiert. Die Lichtstärke, die produziert wird, wird mit einem Photometer gemessen und verhält sich direkt proportional zu dem Hormongehalt in der untersuchten Probe. Mit Hilfe von Kalibrationskurven kann dann aus der Lichtstärke der genaue Hormongehalt der Probe ermittelt werden.

Analog zu der eben erwähnten Studie von Kempf et al. [35] hatte der in unseren Analysen verwendete Assay für GDF-15 eine untere Nachweisgrenze von 20 ng/l und der Variationsquotient betrug 4% bei 232 ng/l und 12,2% bei 39370 ng/l.

Die Bestimmung von NTproBNP und hsTNT erfolgte ebenfalls mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassays.

Für NTproBNP lag die unterste Nachweisgrenze des Testes bei 5 pg/ml. Der Variationskoeffizient betrug 9,3% bei 130 pg/ml und 14,4% bei 3890 pg/ml.

Die untere Nachweisgrenze von hsTNT betrug 3 pg/ml und der Variationskoeffizient der hsTNT-Bestimmung lag bei 5,4% bei 28 pg/ml und bei 7,1% bei 2350 pg/ml.

### 2.3.4 Postoperativer Verlauf und klinisches Outcome

Der postoperative Verlauf der Patienten wurde sowohl im Hinblick auf die Behandlungsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus als auch im Hinblick auf Komplikationen sowie 30-Tage und 1-Jahresmortalität anhand der in der Qualitätssicherung der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie dokumentierten Daten erfasst und durch telefonischen Kontakt mit dem Patienten bzw. seinen Angehörigen oder dem Hausarzt ergänzt.

Zur Dokumentation der intensivmedizinischen Behandlungsdauer wurde die Anzahl an Tagen, die die Patienten nach der Operation auf der Intensiv-und der Intermediate-Care-Station verweilten, wie im angloamerikanischen Raum üblich, als „high dependency unit“ (HDU) – Zeit zusammengefasst.

Die postoperative Komplikationsrate wurde als „Major adverse events and Complication Score“ (MaC-Score) [74] sowie durch Graduierung des Ausmaßes postoperativer Nierenfunktionsstörungen erfasst. Der MaC-Score berücksichtigt die vier häufigsten Komplikationen herzchirurgischer Patienten und setzt sich aus den Variablen postoperativer Einsatz eines Nierenersatzverfahrens, Reintubation, postoperatives Low-Cardiac-Output-Syndrom und zerebraler Insult zusammen. Für jedes Ereignis wird ein Punkt vergeben und die Punkte werden anschließend summiert, sodass der MaC-Score einen Punktwert von 0-4 annehmen kann. Die Notwendigkeit von Hämodialyse oder Hämofiltration wird nur dann berücksichtigt, wenn vor der Operation noch kein Nierenersatzverfahren nötig war. Ein Low-

Cardiac-Output-Syndrom wurde in Anlehnung an die Definition der aktuellen S3 Leitlinie zur postoperativen Therapie herzchirurgischer Patienten definiert [95].

Als zerebraler Insult wurde ein postoperativ neu aufgetretenes neurologisches Defizit gesehen, welches nach dem „Rankin disability score“ einen Punktwert > 1 annimmt [65].

Zur Adjustierung der Morbidität für nicht mittels des MaC – Score erfasste Komplikationen, die die postoperative Erholung relevant verzögern, wurden in der vorliegenden Untersuchung der MaC Score und die Behandlungsdauer in der HDU kombiniert. Postoperative Morbidität wurde dabei als ein MaC-Score ≥ 2 und /oder eine HDU – Behandlungsdauer von ≥ 10 Tagen definiert [2].

Postoperative Nierenfunktionsstörungen wurden nach der „Acute-kidney-injury network“-(AKIN) Klassifikation graduiert [48]. Nach dieser Klassifikation unterscheidet man drei Stadien der akuten Nierenschädigung an Hand von Serumkreatininwerten und Urinproduktion, wobei für die 3 verschiedenen Stadien der akuten Nierenschädigung folgende Definitionskriterien gelten:

| AKIN-Stadium | Serum-Kreatinin | Urinaussscheidung |
|---|---|---|
| **1** | 1,5–2 facher Kreatininanstieg *oder* Kreatininanstieg ≥ 0,3 mg/dl | < 0,5 ml/kg(KG)/h für mehr als 6 h |
| **2** | 2–3 facher Kreatininanstieg | < 0,5 ml/kg(KG)/h für mehr als 12 h |
| **3** | >3facher Kreatininanstieg oder Kreatininkonzentration >4 mg/dl mit einem Anstieg über 0,5 mg/dl oder Notwendigkeit der Dialyse | <0,3 ml/kg(KG)/h über mehr als 24 h oder Anurie über mehr als 12 h |

**Tabelle 3 Einteilung des akuten Nierenversagens nach AKIN**

Die Mortalität wurde als 30-Tage und 1-Jahresmortalität erfasst. Während die 30-Tage-Mortalität der Krankenhausdokumentation, die im Rahmen der Qualitätssicherung durchgeführt wird, entnommen werden konnte, wurde die 1-Jahresmortalität erhoben,

indem wir den Hausarzt des Patienten bzw. den Patienten selbst oder dessen Angehörige schriftlich oder telefonisch kontaktierten.

## 2.4 Anästhesie

Alle Eingriffe wurden unter Vollnarkose durchgeführt. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Etomidat und Sufentanil. Vor und nach der extrakorporalen Zirkulation wurde die Narkose durch Sevofluran und Remifentanil aufrechterhalten, während des kardiopulmonalem Bypasses durch Propofol und Remifentanil. Wenn nötig wurde zusätzlich Midazolam verabreicht, um die gewünschte Narkosetiefe zu erreichen.

Neben dem anästhesiologischen Standardmonitoring mittels Elektrokardiographie, invasiv-arterieller und zentral-venöser Blutdruckmessung wurde bei allen Patienten die zerebrale Sauerstoffsättigung mittels NIRS routinemäßig überwacht.

## 2.5 Extrakorporale Zirkulation

Mit Ausnahme sogenannter „off pump“ Bypass-Operationen (Off-pump coronary artery bypass = OPCAB) und Aortenklappenimplantationen per Katheter (transcatheter aortic valve implantation = TAVI), die am schlagenden Herzen durchgeführt werden, wurden alle Operationen unter Anschluss des Körperkreislaufes an die Herz-Lungen-Maschine in milder Hypothermie bei antegradem Blutfluss in Kardioplegie vollzogen.

Vor dem Anschluss des Körperkreislaufs an die Herz-Lungen-Maschine erhielten alle Patienten Heparin in einer Dosis von 400 IU/kg Körpergewicht.

Während der extrakorporalen Zirkulation wurde der Blutfluss über die Herz-Lungen-Maschine so reguliert, dass die gemischt venöse Sättigung, gemessen am Zufluss zur Herz-Lungen-Maschine, über 70% betrug und der mittlere arterielle Blutdruck zwischen 50 und 70 mmHg lag. Die relative cerebrale Sauerstoffsättigung sollte hierbei 80% des präoperativen Ausgangswerts (Baseline), gemessen bei Raumluft, nicht unterschreiten.

Um diese Zielparameter zu erreichen, wurden der Vasopressor Noradrenalin und der Vasodilatator Nitroglycerin verabreicht. Der Hämatokrit wurde zwischen 26 und 29% gehalten und der Säure-Base-Haushalt entsprechend des α-stat-Prinzips reguliert [62].

Bei 46 Patienten wurde ein tief hypothermer Kreislaufstillstand (< 18°C) induziert.

Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation erhielt jeder Patient Protamin zur Antagonisierung des Heparins.

## 2.6 Operationsart

982 (67%) der 1458 analysierten Patienten unterzogen sich einer Bypassoperation. Davon waren 722 Operationen isolierte Bypassoperationen. 168 Patienten erhielten zusätzlich zur Koronarchirurgie noch einen Aortenklappenersatz bzw. eine -rekonstruktion. Bei weiteren 83 Patienten mussten neben der koronarchirurgischen Versorgung andere Herzklappen als die Aortenklappe versorgt und bei 9 Patienten zusätzlich thorakale gefäßchirurgische Eingriffe durchgeführt werden.

Die übrigen 476 (33%) Patienten ohne Bypassoperation erhielten überwiegend einen Herzklappenersatz oder eine Klappenrekonstruktion: Darunter befanden sich 212 Aortenklappen-, 48 Mitral-, 8 Trikuspidal- und 93 kombinierte Klappenoperationen (z.B. Ross-Operation). Daneben unterzogen sich 81 Patienten thorakaler Gefäßchirurgie und 34 Patienten anderen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (z.B. Stammzelltherapie, Schrittmacherentfernung, Verschluss eines Vorhof- oder Ventrikelseptumdefektes, etc.).

Unter all diesen Eingriffen wurden insgesamt 32 Operationen ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Hierunter fallen 21 OPCAB und 11 TAVI- Operationen.

Eine grafische Übersicht der Operationsprozeduren zeigt Abbildung 8 im Anhang

## 2.7 Statistik

Die erhobenen Daten wurden in eine Exceltabelle (Excel 2007, Microsoft Corporation, Redmond, USA) eingegeben und mit denen aus der herzchirurgischen Qualitätssicherung verknüpft.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe der Statistikprogramme MedCalc 11.2.1.0. (MedCalc Software bvba, Mariakerke Belgien) und R version 2.14.2 (R Development Core Team (2012).

Sofern es sich um normalverteilte kontinuierliche Variablen handelte, wurden die Daten als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Nicht normalverteilte Variablen wurden als Median mit 25/75%-Perzentilen oder als 95% Konfidenzintervall des Medians dargestellt. Kategorische Variablen wurden in ihrer absoluten Häufigkeit bzw. als prozentualer Anteil an der Gesamtkohorte aufgeführt.

Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.

Zunächst untersuchten wir in einer univariaten Analyse, welche Patientenmerkmale mit der 30-Tage-Mortalität bzw. der Morbidität - gemessen als MaC-Score ≥ 2 und/oder HDU-Behandlungsdauer ≥ 10 Tage - assoziiert waren. Hierbei bedienten wir uns des Chi-Quadrat-Testes mit Korrektur nach Yates für dichotome Variablen, wohingegen wir bei kontinuierlichen Variablen den Kruskall-Wallis Test anwendeten.

Diejenigen Variablen, die in der univariaten Analyse signifikant waren, schlossen wir in die darauf folgende multivariaten Analyse ein.

Um den Zusammenhang zwischen der GDF-15 Plasmakonzentration, demographischen Variablen und operativen Risikofaktoren näher zu untersuchen, wurden für kategorische Variablen mittels Chi-Quadrat Test der Kontingenzkoeffizient berechnet und für kontinuierliche Variablen - je nachdem, ob es sich um eine intervallskalierte oder ordinalskalierte Variable handelte – Spearman's Rangkorrelationskoeffizient Rho oder Kendalls tau ermittelt.

Die errechneten Kontingenz- bzw. Korrelationskoeffizienten nehmen Werte von -1 bis +1 an, wobei -1 für einen starken negativen Zusammenhang und +1 für eine besonders positive Korrelation spricht.

Um die Diskriminierungsfähigkeit von GDF-15 mit anderen Risikomodellen, wie zum Beispiel dem Euroscore, zu vergleichen, führten wir eine Receiver-Operating-Characteristics Analyse (ROC-Analyse) durch [27]. Durch die ROC-Analyse lassen sich nicht nur die Fläche unterhalb der Kurve (Area under the curve =AUC) als Maß für die Diskriminierungsfähigkeit eines Tests, sondern auch Cut-off Werte zur Vorhersage der Morbidität und Mortalität berechnen, bei denen die Summe aus Sensitivität und Spezifität einen Maximalwert annimmt. Je höher die AUC ist, desto besser kann eine Variable bezüglich eines Ereignisses diskriminieren. Ab einer AUC von 0,7 besitzt ein Risikofaktor genügende Genauigkeit [81]. Nach Ray et al. kann man

jedoch erst ab einer AUC von 0,75 von einer guten und ab einer AUC von 0,9 von einer sehr guten Diskriminierungsfähigkeit eines Biomarkers sprechen [67].

Zur Beurteilung der Diskriminierungsfähigkeit von GDF-15 führten wir Receiver- Operating-Characteristics- (=ROC) Analysen für verschiedene Parameter (additiver Euroscore, NTproBNP, hsTNT) durch und verglichen die Diskriminierungsfähigkeit dieser Parameter mit derjenigen von GDF-15. Die Diskriminierungsfähigkeit des additiven Euroscores setzten wir dabei als Vergleichsmaß für die prognostische Genauigkeit von GDF-15, da es sich bei dem additiven Euroscore um ein etabliertes Risikomodell handelt. Als Zielvariablen betrachteten wir die 30-Tage- und 1-Jahresmortalität, sowie die Morbidität.

Zunächst folgte die Auswertung der ROC-Analysen des Gesamtpatientenkollektives, um anschließend diese Ergebnisse mit den Ergebnissen der ROC-Analysen in der Hochrisikogruppe zu vergleichen.

Abschließend wurde analysiert, in welchem Ausmaß sich die AUC des additiven Euroscores erhöht, wenn man ihn mit jeweils einem der drei untersuchten humoralen Risikomarker (GDF-15, NTproBNP und hsTNT) kombiniert.

Als nächstes untersuchten wir die Vorhersagekraft von GDF-15 für die postoperative Mortalität mittels logistischer Regression. In das Rechnungsmodell wurden neben GDF-15 die Hormone NTproBNP und hsTNT, der additive Euroscore sowie die Operationsdauer als Maß für die Schwere der Operation mit einbezogen. Die Vorhersagekraft jedes einzelnen Risikofaktors wurde dabei in Odds Ratio angegeben.

Mittels Cox-Regression wurde analysiert, welche Faktoren sich signifikant auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirken.

Bei allen Analysen betrachteten wir den additiven Euroscore sowie die Operationsdauer in Minuten als kontinuierliche Variablen. GDF-15, NTproBNP und hsTNT wurden ebenfalls als kontinuierliche Variablen ausgewertet. Bei diesen Parametern nahmen wir jedoch auch eine Dichotomisierung nach den Cut-off-Werten vor, die für die jeweiligen Biomarker gebräuchlich sind [14, 25, 36], sodass zudem eine Auswertung als binäre Variable vollzogen werden konnte.

Die Cut-off-Werte lagen für GDF-15 bei $< / \geq$ 1800 pg/ml, für NTproBNP bei $< / \geq$ 2000 pg/ml und für hsTNT bei $< / \geq$ 14 pg/ml.

Als weitere Verfahren zur Evaluation der prognostischen Potenz des Biomarkers GDF-15 berechneten wir NRI (Net reclassification improvement) und IDI (Integrated discrimination improvement). Diese Methoden zur Bewertung des Potentials eines neuen Biomarkers stellen eine Alternative zur Berechnung der AUC dar [63].

Hierzu definierten wir mit Hilfe der durch den additiven Euroscore vorausgesagten Mortalitätswahrscheinlichkeiten vier Risikogruppen, die sich folgendermaßen zusammensetzten: 0-2%, 2-5%, 5-10%, >10%.

Abschließend erstellten wir Kaplan-Meier-Überlebenskurven, die zur Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten im ersten postoperativen Jahr dienten.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Demographische und klinische Charakteristika

### 3.1.1 Betrachtung des Gesamtkollektives

#### 3.1.1.1. Demographische und anamnestische Daten:

Die demographischen und anamnestischen Daten der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Diejenigen Patienten, die die Operation nicht überlebten waren kleiner, wogen weniger und hatten somit auch einen kleineren BMI. Außerdem verstarben Patienten mit einem Diabetes mellitus signifikant häufiger.

Das Risiko nach der Operation zu versterben erhöhte sich außerdem signifikant bei Patienten, die in der Vorgeschichte bereits einen Herzinfarkt hatten.

Desweiteren hatten diejenigen Patienten, die verstarben, einen niedrigeren Blutdruck, eine höhere Herzfrequenz, eine höhere NYHA-Klasse, eine niedrigere arterielle Sauerstoffsättigung und eine geringere LVEF.

Der additive Euroscore betrug in der Gesamtkohorte im Median 5 (3/8).

Abbildung 1 visualisiert die absoluten Häufigkeiten verschiedener Euroscorewerte in dem gesamten Patientenkollektiv. Die Patienten, die die Operation nicht überlebten, hatten einen signifikant höheren Euroscore (im Median 10 (7/12)) als überlebende Patienten.

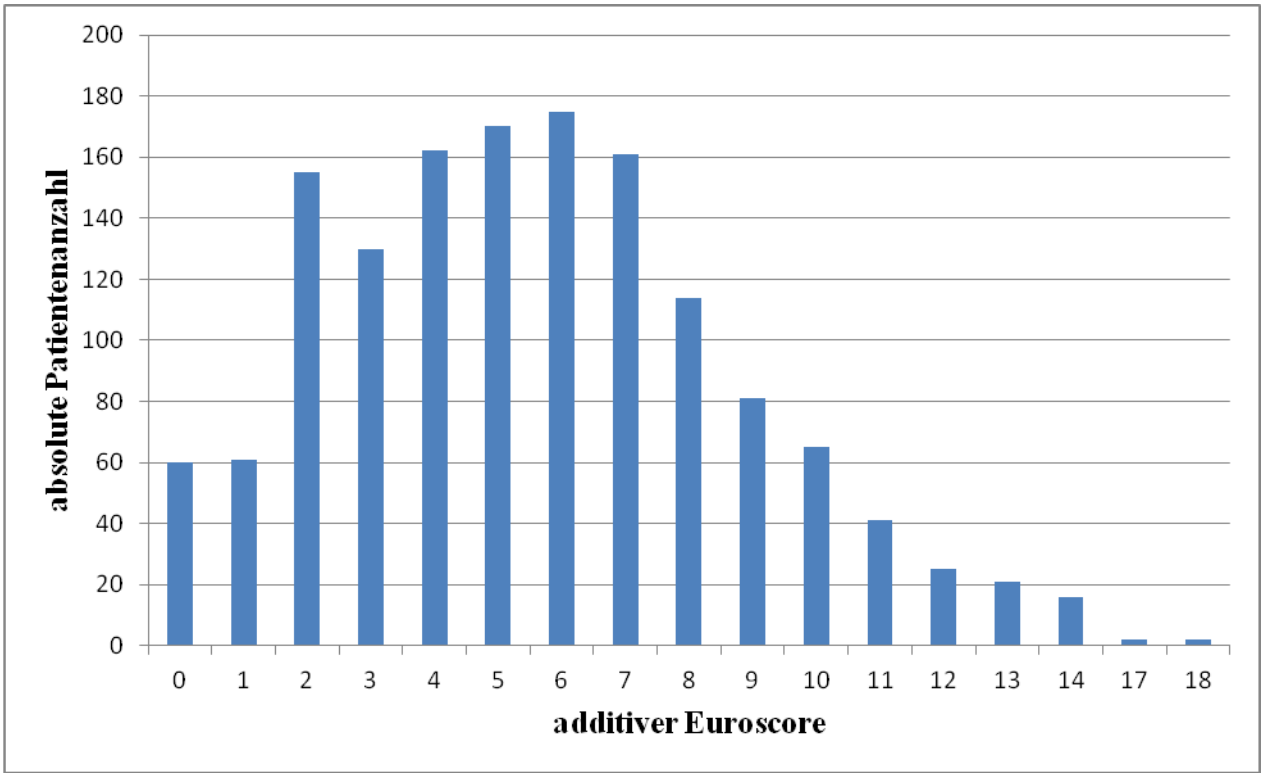


**Abbildung 1** **Absolute Häufigkeit der unterschiedlichen Euroscorewerte in der Gesamtkohorte**

Bei Patienten, die nach der Operation verstarben, dauerte die Operation signifikant länger und auch die Aortenklemmzeit und Bypasszeit war länger. Außerdem wurden diesen Patienten mehr Blutprodukte gegeben.

### 3.1.1.2. Daten des klinischen Outcomes

Die 30-Tage-Mortalität konnte lückenlos erhoben werden, die 1-Jahres-Mortalität wurde mit Ausnahme von 6 Patienten vollständig ermittelt. Die 30-Tage-Mortalität betrug 3,4%, die 1-Jahres-Mortalität betrug 7,6% und 210 Patienten (14,4%) erfüllten die Kriterien für erhöhte Morbidität (HDU-Zeit $\geq$ 10 Tage und/oder MaC-Score $\geq$ 2). 139 Patienten (10%) entwickelten postoperativ eine Nierenfunktionsstörung AKIN Grad 3.

### 3.1.2 Betrachtung der Hochrisikogruppe

Der additive Euroscore in der Hochrisikogruppe lag bei 12 (11/14).

Demzufolge bestand die Hochrisikogruppe mit einem additiven Euroscore >10 aus 124 Patienten.

Der mediane additive Euroscore innerhalb dieser Gruppe betrug 12 (11/14).

Im Vergleich zu dem gesamten Patientenkollektiv waren die Patienten der Hochrisikogruppe häufiger weiblich, waren älter und wogen weniger.

Die Hochrisikopatienten unterschieden sich von der Gesamtheit der Patienten auch im Hinblick auf die präoperative Hämodynamik und die intraoperativen Variablen: sie hatten präoperativ einen niedrigeren mittleren arteriellen Blutdruck, eine höhere Herzfrequenz und wiesen eine längere OP-Dauer, Bypasszeit und Aortenklemmzeit auf als die übrigen Patienten. Die humoralen Risikomarker der Hochrisikopatienten waren im Vergleich zum restlichen Kollektiv signifikant erhöht (Tabelle 13).

Von den 124 Hochrisikopatienten erfüllten 63 Patienten (51%) die Kriterien für erhöhte Morbidität (HDU-Zeit $\geq$ 10 Tage und/oder MaC-Score>1).

Die 30-Tages-Mortalitätsrate unter den Hochrisikopatienten lag bei 19,4%. Die 1-Jahresmortalität betrug in dieser Patientengruppe 32,3%.

Die folgende Abbildung (Abbildung 2) veranschaulicht noch einmal die Unterschiede in den klinischen Endpunkten zwischen der Hochrisikogruppe und dem Gesamtkollektiv.

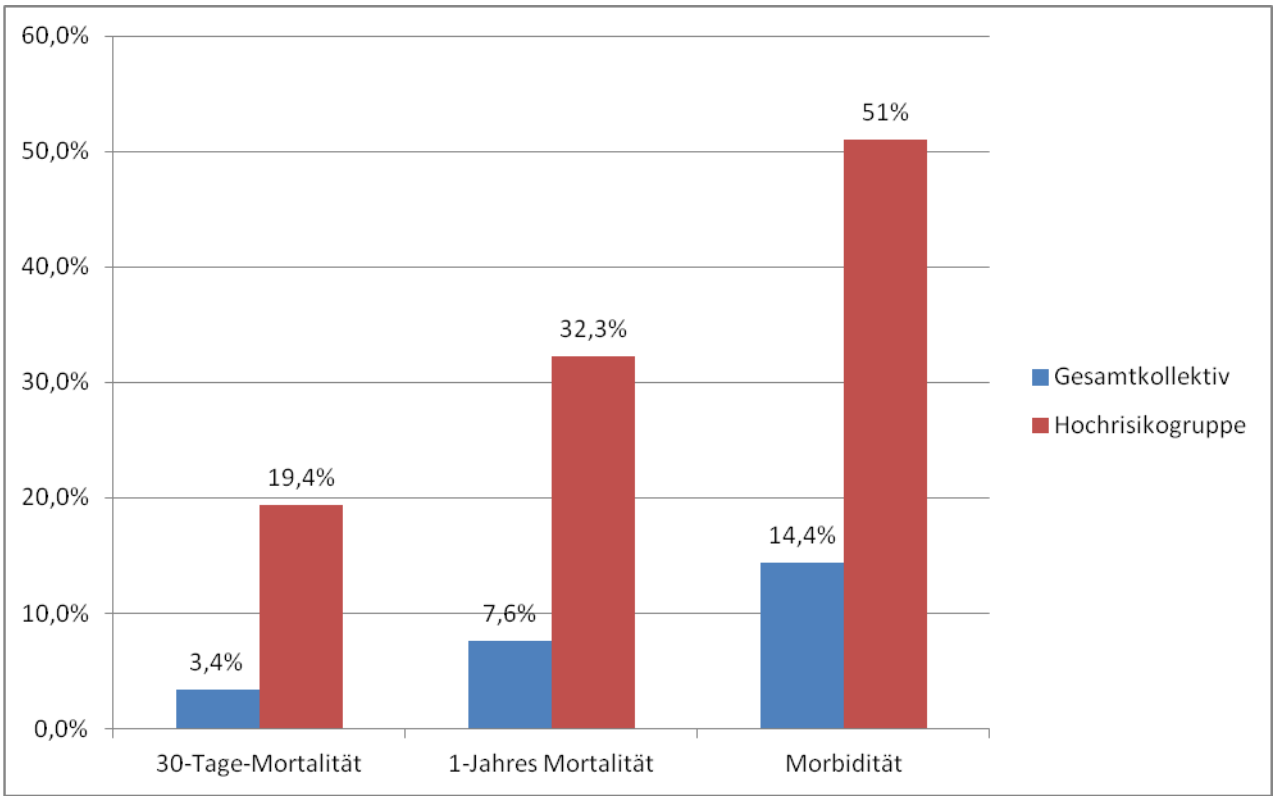


**Abbildung 2** **Mortalität und Morbidität von Gesamtkollektiv und Hochrisikogruppe**

## 3.2 GDF-15

In dem Gesamtpatientenkollektiv lag der GDF-15-Serumspiegel bei 1057 pg/ml (765/1592 pg/ml). Die univariate Analyse (siehe Tabelle 12) zeigt, dass Patienten, die 30 Tage nach der OP noch lebten, niedrigere GDF-15-Werte (1038 pg/ml (756/1519 pg/ml)) aufwiesen als die innerhalb dieses Zeitraumes verstorbenen Patienten (2573 pg/ml (1640/5055 pg/ml)).

Auch bei der Betrachtung des kombinierten Endpunktes für Morbidität zeigte sich, dass Patienten, die diesen Endpunkt erfüllten, mit 2003 pg/ml (1271/3218 pg/ml) deutlich höhere GDF-15-Werte aufwiesen als diejenigen Patienten, die nicht die Kriterien für erhöhte Morbidität erfüllten.

Vergleicht man die GDF-15-Spiegel innerhalb der vier verschiedenen Euroscorerisikogruppen (0-2, 3-5, 6-10 und > 10 Punkte) erkennt man, dass ein größeres Mortalitätsrisiko mit signifikant höheren GDF-15-Werten einherging (siehe Abbildung 3).

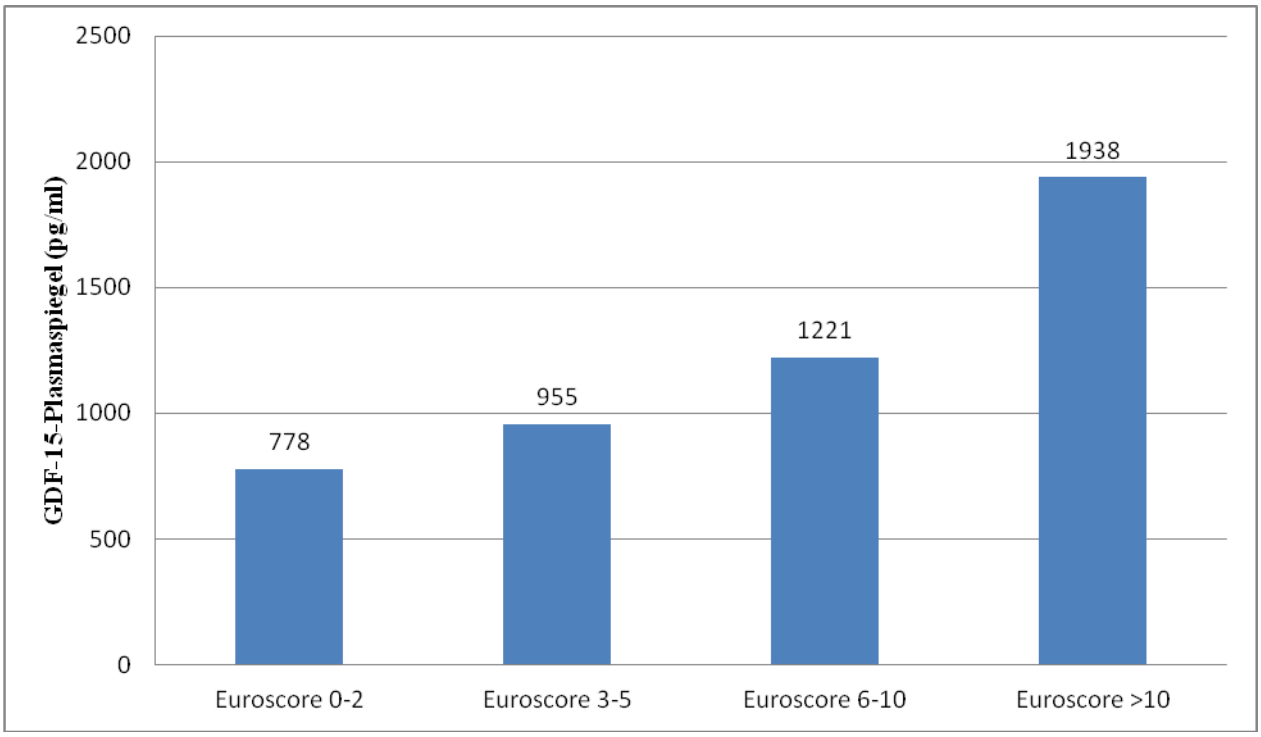


**Abbildung 3** **Median der GDF-15-Plasmaspiegel innerhalb der einzelnen Euroscorerisikogruppen**

In der gegenwärtigen Literatur gilt ein GDF-15-Wert von 1200 pg/ml als oberer Normwert bei einer gesunden älteren Person. Unter Berücksichtigung dieses Grenzwertes ordneten wir nach Kempf et al. [36] die Patienten an Hand von ihren GDF-15-Serumspiegeln den folgenden drei verschiedenen Kategorien zu, um prüfen zu können, ob eine Mortalitätsrisikoeinschätzung an Hand dieser GDF-15-Kategorien Vorteile im Gegensatz zu der Risikoeinschätzung mittels additivem Euroscore bietet:

Kategorie 0: < 1200 pg/ml; (normaler GDF-15-Wert)

Kategorie 1: 1200- 1800 pg/ml; (mäßig erhöhter GDF-15-Wert)

Kategorie 2: > 1800 pg/ml; (deutlich erhöhter GDF-15-Wert)

Nach dieser Einteilung erhielten 872 Patienten Kategorie 0 mit einem medianen GDF-15-Wert von 822 pg/ml (509/648 pg/ml), 303 Patienten erhielten Kategorie 1 mit einem medianem GDF-15-Wert von 1428 pg/ml (1301/1599 pg/ml) und die übrigen 283 Patienten wurden mit einem medianen GDF-15-Wert von 2629 pg/ml (2088/4180 pg/ml) der Kategorie 2 zugeordnet.

In Tabelle 14 des Anhanges ist aufgezeigt, dass unter Verwendung des GDF-15 Cut-off-Wertes (1800 pg/ml) eine differenziertere Einschätzung der 1-Jahres-Mortalität vorgenommen werden kann, als dies mit Hilfe der verschiedenen additiven Euroscore-Kategorien bzw. anhand gängiger NTproBNP- und hsTNT-Cut-off-Werte möglich ist. Patienten mit einer GDF-15 Serumkonzentration ≥ 1800 pg/ml hatten innerhalb jeder Euroscoregruppe und auch innerhalb der unterschiedlichen NTproBNP- und hsTNT-Gruppen (unterteilt nach Cut-off- Werten) eine stets signifikant höhere 1- Jahresmortalität.

Dabei führte eine analoge Unterteilung der verschiedenen Euroscoregruppen mit dem oben eingeführten Cut-off-Wert für NTproBNP nur bei Patienten mit einem Euroscore von 6-10 zu einer signifikant besseren Eingrenzung der Risikopatienten.

### 3.2.1 Korrelation von GDF-15 mit anderen Variablen

Die präoperativen GDF-15-Plasmaspiegel standen in Zusammenhang mit verschiedenen demographischen und physiologischen Variablen, die in der univariaten Analyse mit der 30-Tages-Mortalität assoziiert waren. Dies wird in Tabelle 15 des Anhanges veranschaulicht.

Neben einer Korrelation mit Alter, Herzfrequenz, Plasmakreatininwert, glomerulären Filtrationsrate, Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration der Patienten zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen hsTNT und NTproBNP und GDF-15.

Weitere signifikante Zusammenhänge mit dem GDF-15 Spiegel ergaben sich für den operativen Status „dringlich“, einen hämodynamisch kritischen präoperativen Zustand, eine präoperative LVEF < 30% sowie für die ASA – Klassifikation und den additiven Euroscore.

## 3.3 Receiver- Operating- Kurvenanalyse

### 3.3.1 ROC-Analyse von GDF-15 im Gesamtkollektiv

Die Ergebnisse der ROC-Analyse des präoperativen GDF-15-Wertes im Hinblick auf 30-Tage Mortalität, die 1-Jahres-Mortalität und die Morbidität sind in folgender Tabelle 4 dargestellt:

| *Kriterium* | *AUC* | *95% KI* | *P-Wert* | *Cut-Off-Wert* | *Sensitivität (%)* | *Spezifität (%)* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 30-Tage Mortalität | 0,82 | 0,80-0,84 | P<0,001 | GDF-15: > 1626 pg/ml | 78 | 76,5 |
| 1-Jahres Mortalität | 0,8 | 0,78-0,83 | P<0,001 | GDF-15: > 1626 pg/ml | 79,9 | 69,4 |
| Morbidität | 0,8 | 0,77-0,82 | P<0,001 | GDF-15: > 1659 pg/ml | 62,9 | 83,6 |

**Tabelle 4** **ROC-Analysen des GDF-15-Wertes für das Gesamtkollektiv.**

### 3.3.2 ROC-Analyse des additiven Euroscores im Gesamtkollektiv

Die ROC-Analysen für den additiven Euroscore im Hinblick auf 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität sowie Morbidität zeigten durchgehend eine hohe Diskriminierungsfähigkeit des additiven Euroscores (siehe Tabelle 5).

Obwohl die absolute AUC von GDF-15 in Bezug auf alle Endpunkte numerisch höher war als diejenige des additven Euroscores, ergab die ROC-Analyse zwischen diesen beiden Variablen keine signifikanten Unterschiede.

| *Kriterium* | *AUC* | *95% KI* | *P-Wert* | *Cut-Off-Wert* | *Sensitivität (%)* | *Spezifität (%)* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 30-Tage Mortalität | 0,81 | 0,79-0,83 | P<0,001 | Additiver Euroscore: > 8 | 83,2 | 66 |
| 1-Jahres Mortalität | 0,77 | 0,74-0,79 | P<0,001 | Additiver Euroscore: > 8 | 84,6 | 57,7 |
| Morbidität | 0,78 | 0,75-0,80 | P<0,001 | Additiver Euroscore: > 6 | 75,7 | 69 |

**Tabelle 5** **ROC-Analysen des additiven Euroscores für das Gesamtkollektiv**

### 3.3.3 ROC-Analyse von NTproBNP im Gesamtkollektiv

Bei der Verwendung der GDF-15-Konzentration im Plasma beruht die Risikoeinschätzung im Gegensatz zum multifaktoriellen additiven Euroscore auf einem einzigen Parameter. Daher verglichen wir die Ergebnisse der ROC-Kurvenanalysen für GDF-15 mit anderen für sich alleine stehenden etablierten Risikofaktoren wie dem NTproBNP-Wert und dem hsTNT-Wert. Die ROC-Analyse der präoperativen NTproBNP-Plasmaspiegel zeigte für die 30-Tage und 1-Jahres-Mortalität sowie für die Morbidität eine gute Diskriminierungsfähigkeit, die jedoch der Qualität derjenigen von GDF-15 unterlegen war (siehe Tabelle 6).

| *Kriterium* | *AUC* | *95% KI* | *P-Wert* | *Cut-Off-Wert* | *Sensitivität (%)* | *Spezifität (%)* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 30-Tage Mortalität | 0,75 | 0,73-0,78 | P<0,001 | NTproBNP: > 1724 pg/ml | 80 | 72 |
| 1-Jahres Mortalität | 0,73 | 0,71-0,76 | P<0,001 | NTproBNP: > 1655 pg/ml | 80,5 | 59,1 |
| Morbidität | 0,72 | 0,69-0,74 | P<0,001 | NTproBNP: > 1061 pg/ml | 62,3 | 75,2 |

Tabelle 6 ROC-Analysen des NTproBNP-Wertes für das Gesamtkollektiv

### 3.3.4 ROC-Analyse von hsTNT im Gesamtkollektiv

Auch die Diskriminierungsfähigkeit von hsTNT ähnelte derjenigen von NTproBNP (siehe Tabelle 7).

| *Kriterium* | *AUC* | *95% KI* | *P-Wert* | *Cut-Off-Wert* | *Sensitivität (%)* | *Spezifität (%)* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 30-Tage Mortalität | 0,76 | 0,74-0,78 | P<0,001 | hsTNT: > 26,17 ng/ml | 73,1 | 76 |
| 1-Jahres Mortalität | 0,71 | 0,69-0,73 | P<0,001 | hsTNT: > 20,93 pg/ml | 69,1 | 70 |
| Morbidität | 0,74 | 0,71-0,76 | P<0,001 | hsTNT: > 21,70 pg/ml | 64,7 | 73 |

Tabelle 7 ROC-Analysen des hsTNT-Wertes für das Gesamtkollektiv

Die folgenden zwei Abbildungen (Abbildung 4 und 5) fassen die Ergebnisse der eben beschrieben ROC-Analysen zusammen und zeigen, dass GDF-15 im Gesamtkollektiv unter allen Variablen sowohl in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität als auch auf die Morbidität die jeweils größte AUC besaß.

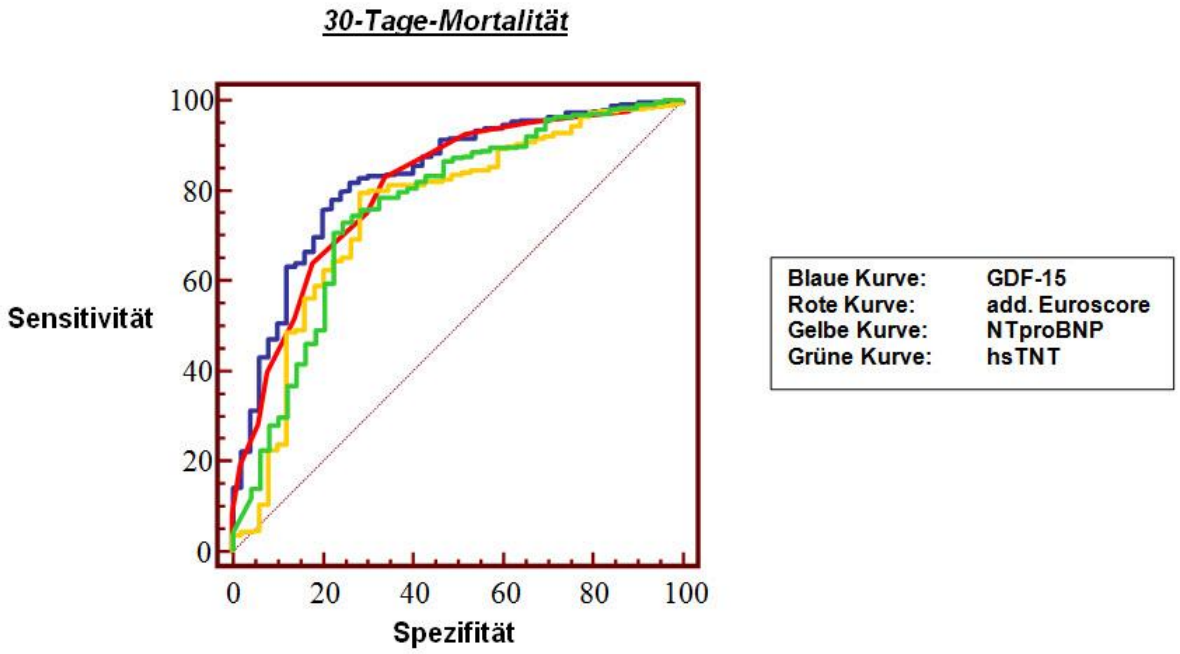


**Abbildung 4** **AUC der verschieden Variablen in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität**

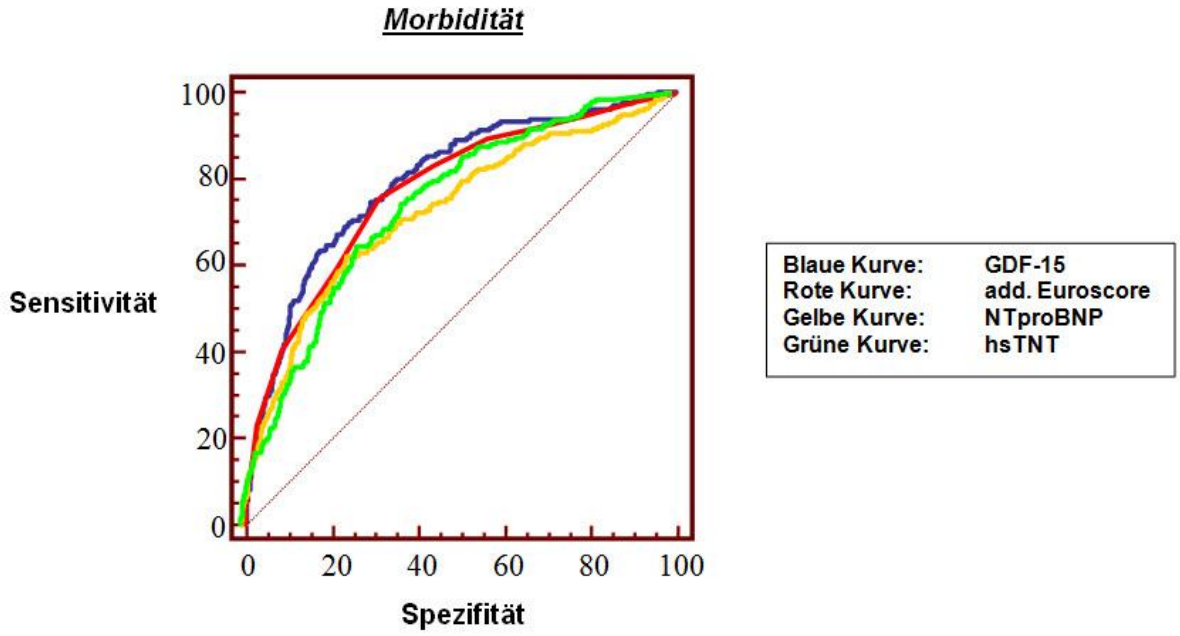


**Abbildung 5** **AUC der verschieden Variablen in Bezug auf die Morbidität**

### 3.3.5 ROC-Analyse in der Hochrisikogruppe

In den folgenden vier Tabellen (Tabelle 8-11) sind die ROC-Analysen mit denselben Variablen wie unter 3.3.1 – 3.3.4 für die Hochrisikogruppe mit einem additiven Euroscore >10 dargestellt.

| *Kriterium* | *AUC* | *95% KI* | *P-Wert* | *Cut-Off-Wert* | *Sensitivität (%)* | *Spezifität (%)* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 30-Tage Mortalität | 0,71 | 0,62-0,79 | P<0,001 | GDF-15: > 1822 pg/ml | 54,5 | 83,3 |
| 1-Jahres Mortalität | 0,69 | 0,60-0,77 | P=0,002 | GDF-15: > 2538 pg/ml | 71,8 | 67,5 |
| Morbidität | 0,76 | 0,67-0,83 | P<0,001 | GDF-15: > 1721 pg/ml | 81 | 67,7 |

Tabelle 8 ROC-Analysen des GDF-15-Wertes für die Hochrisikogruppe

| *Kriterium* | *AUC* | *95% KI* | *P-Wert* | *Cut-Off-Wert* | *Sensitivität (%)* | *Spezifität (%)* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 30-Tage Mortalität | 0,53 | 0,44-0,62 | P=0,661 | Additiver Euroscore: > 11 | 35,6 | 70,8 |
| 1-Jahres Mortalität | 0,59 | 0,50-0,68 | P=0,075 | Additiver Euroscore: > 12 | 60 | 57,5 |
| Morbidität | 0,67 | 0,58-0,75 | P<0,001 | Additiver Euroscore: > 11 | 77,8 | 46,8 |

Tabelle 9 ROC-Analysen des additiven Euroscores für die Hochrisikogruppe

| *Kriterium* | *AUC* | *95% KI* | *P-Wert* | *Cut-Off-Wert* | *Sensitivität (%)* | *Spezifität (%)* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 30-Tage Mortalität | 0,62 | 0,52-0,70 | P=0,092 | NTproBNP: > 3673 pg/ml | 64 | 65,2 |
| 1-Jahres Mortalität | 0,6 | 0,51-0,69 | P=0,059 | NTproBNP: > 1856 pg/ml | 48,8 | 76,9 |
| Morbidität | 0,65 | 0,56-0,74 | P=0,002 | NTproBNP: > 1946 pg/ml | 73,8 | 59,7 |

Tabelle 10 ROC-Analysen des NTproBNP-Wertes für die Hochrisikogruppe

| *Kriterium* | *AUC* | *95% KI* | *P-Wert* | *Cut-Off-Wert* | *Sensitivität (%)* | *Spezifität (%)* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 30-Tage Mortalität | 0,71 | 0,62-0,79 | P<0,001 | hsTNT: > 37,16 pg/ml | 55 | 91,3 |
| 1-Jahres Mortalität | 0,62 | 0,53-0,70 | P=0,027 | hsTNT: > 26,01 pg/ml | 45,2 | 84,6 |
| Morbidität | 0,61 | 0,52-0,70 | P=0,032 | hsTNT: > 35,56 pg/ml | 67,2 | 53,2 |

**Tabelle 11 ROC-Analysen des hsTNT-Wertes für die Hochrisikogruppe**

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der ROC-Kurvenanalyse innerhalb der Hochrisikogruppe fiel auf, dass GDF-15 in Bezug auf alle Endpunkte die jeweils größte AUC besaß.

Der Vergleich zwischen der ROC-Analyse des additiven Euroscores und GDF-15 ergab im Gegensatz zum Gesamtkollektiv einen signifikanten Unterschied, wenn man die 30-Tage-Mortalität als Endpunkt setzte. Für GDF-15 lag die AUC bei 0,71, während sie für den additiven Euroscore nur 0,53 betrug; ein Unterschied von 0,18, der mit einem p-Wert von 0,003 signifikant war. Für die anderen beiden Endpunkte (1-Jahres-Mortalität und Morbidität) zeigte der Unterschied zwar einen Trend, war aber nicht signifikant (p = 0,081 für die 1-Jahres-Mortalität bzw. p = 0,074 für die Morbidität).

### 3.3.6 ROC-Analyse mit einem kombinierten Rechnungsmodell aus additivem Euroscore und den verschiedenen Laborwerten

Für die 30-Tage Mortalität ergab die Kombination von GDF-15 mit dem additiven Euroscore eine signifikant höhere AUC als diejenige, die der additive Euroscore alleine erzielte. In dem kombinierten Modell aus additivem Euroscore und hsTNT wurde in der ROC-Analyse ebenfalls eine höhere AUC als durch den additiven Euroscore alleine erreicht. Dennoch war diese AUC signifikant kleiner als jene, die in dem kombinierten Modell zwischen additivem Euroscore und GDF-15 erzielt wurde.

Ob die jeweiligen beiden unabhängigen Variablen, d.h. der additive Euroscore und einer der drei Laborparameter, die 30-Tage-Mortalität gemeinsam besser voraussagen können, wurde

mittels multipler Regression untersucht. Bei dieser Analyse war NTproBNP keine unabhängige Variable zur Vorhersage der 30-Tage-Mortalitätsrate.

Die Ergebnisse der verschiedenen multiplen Regressionsmodelle sind in Tabelle 16 des Anhanges dargestellt.

## 3.4 Logistische Regression

Die logistische Regressionsanalyse diente zur Feststellung von unabhängigen Variablen, die das Outcome der Patienten bestmöglich voraussagten. Als Outcomeparameter betrachteten wir in dieser Analyse die 30-Tage- und die 1-Jahres-Mortalität. Dabei untersuchten wir neben der Gesamtkohorte gesondert die Patienten, die elektiv operiert wurden.

Zu den Variablen, die in die Analyse einbezogen wurden, gehörten der additive Euroscore, GDF-15, NTproBNP, hsTNT und die Operationsdauer. Methodisch verwendeten wir die sogenannte "backward logistic regression“.

Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse sind in Tabelle 17 des Anhanges aufgeführt.

Es stellte sich heraus, dass nur der additive Euroscore und GDF-15 für beide Outcomeparameter unabhängige Variablen zur Vorhersage der Mortalität sind. Dies galt für jede Dringlichkeitsstufe der Operationen.

NTproBNP wurde in jedem Rechnungsmodell als nicht unabhängige Variable identifiziert. Während hsTNT nur die 30-Tage-Mortalität in der Gesamtkohorte unabhängig voraussagte, diente die Operationsdauer als unabhängige Variable, die die 30-Tage-Mortalität sowohl in der Gesamtkohorte als auch bei den elektiven Patienten vorhersagte.

## 3.5 Cox–Modell

Das Cox-Modell wird auch als proportionales Hazard Modell bezeichnet und dient zur Analyse von Überlebenszeiten. Aus den Regressionskoeffizienten lassen sich Hazard Ratios berechnen, die ein Maß für die Stärke des Zusammenhanges zwischen einer Variablen und der Überlebenszeit sind.

Es wurde der Einfluss von dem additiven Euroscore, GDF-15, NTproBNP, hsTNT und der Operationsdauer auf die 1-Jahresüberlebenszeit analysiert. Wie bereits in der logistischen Regressionsanalyse differenzierten wir zwischen der Gesamtheit aller Patienten und den Patienten, die elektiv operiert wurden. Die Ergebnisse dieses Cox-Modelles sind in Tabelle 18 des Anhanges dargestellt.

Die Analyse zeigte, dass der GDF-15-Plasmaspiegel signifikant mit der Überlebenszeit in Beziehung stand. In der Berechnung für die Gesamtkohorte wurde NTproBNP als Variable ausgeschlossen, da zwischen ihr und der 1-Jahresmortalität kein signifikanter Zusammenhang bestand. In der Gruppe der elektiven Patienten hatten nur der additive Euroscore und GDF-15 einen signifikanten Einfluss auf die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit.

## 3.6 Net Reclassification Improvement und Integrated Discrimination Improvement

Zur Berechnung der Net Reclassification Improvement (NRI) wurden hinsichtlich der beiden Outcomeparameter (30-Tage-Mortalität und 1-Jahres- Mortalität) jeweils 2 Tabellen für die lebenden sowie für die verstorbenen Patienten erstellt. Aus den Tabellen lässt sich ablesen, wie viele Patienten durch die zusätzliche Risikobestimmung an Hand des GDF-15 Cut-off-Wertes von < oder ≥ 1800 pg/ml ihre Risikoklasse wechselten, die zunächst durch den additiven Euroscore alleine bestimmt worden war. (Siehe hierzu Tabelle 19-22 im Anhang.)

Die Hinzunahme des GDF-15-Plasmaspiegels (kategorisiert durch den Cut-off-Wert) erhöhte die Genauigkeit des additiven Euroscores zur Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität insofern, dass daraus eine NRI von 0,229 (95%-Konfidenzintervall: 0,098 - 0,310; p = 0,0006) und eine

Integrated Discrimination Impovement (IDI) von 0,043 (95%-Konfidenzintervall: 0,027 - 0,060; p < 0,0001) resultierte.

Bei der 30-Tages-Mortalität war der Unterschied zwischen dem additiven Euroscore alleine und der Kombination des GDF-15 Cut-off-Wertes mit dem additiven Euroscore noch deutlicher. Hier ergab sich eine NRI von 0,414 (95%-Konfidenzintervall: 0,191 – 0,636;

p = 0,0003) und eine IDI von 0,038 (95%-Konfidenzintervall: 0,022 – 0,055; p < 0,0001).

## 3.7 Kaplan- Meier- Überlebenszeitanalyse

In der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse wurde untersucht, ob ein präoperativer GDF-15-Spiegel, der über dem Cut-off-Wert von 1800 pg/ml lag, die Überlebenswahrscheinlichkeit der betroffenen Patienten während des ersten postoperativen Jahres schmälerte.

Wie man den nachfolgenden Abbildungen 6 und 7 entnehmen kann, traf die Hypothese, dass höhere GDF-15- Plasmalevel mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergehen; sowohl für die Gesamtkohorte als auch für die Patienten in der Hochrisikogruppe mit einem additiven Euroscore > 10; zu.

Nach dem Logrank-Test war der Unterschied zwischen den beiden GDF-15-Gruppen dabei in beiden Kohorten signifikant. Für alle Patienten zusammen ergab sich p < 0,0001 und in der Hochrisikogruppe lag der P-Wert bei p = 0,0008.

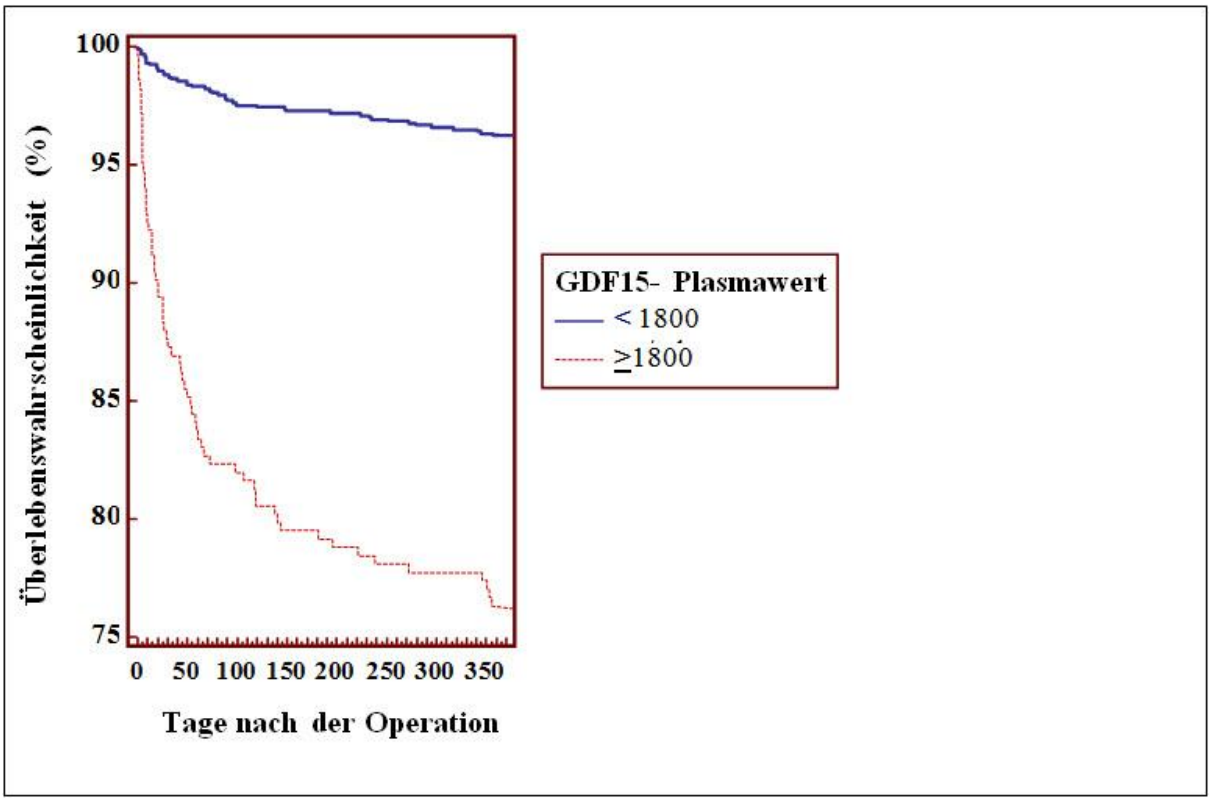


**Abbildung 6** Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der Gesamtkohorte

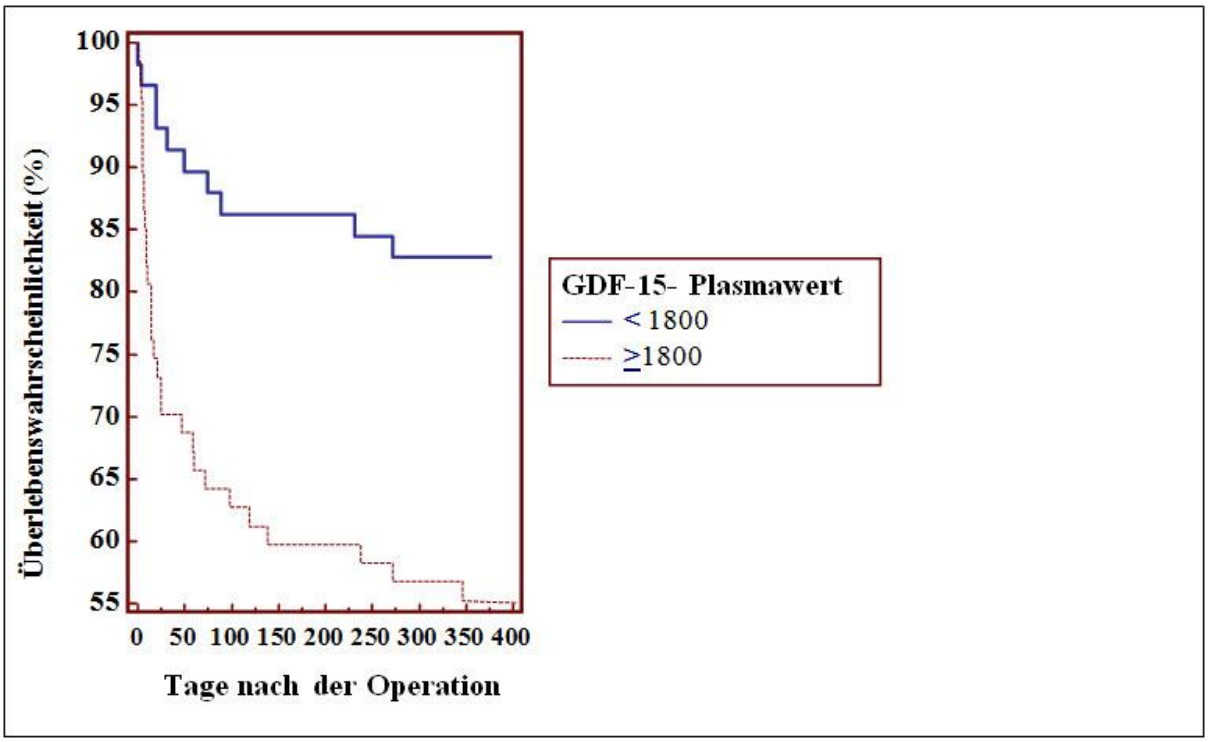


**Abbildung 7** Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der Hochrisikogruppe

# 4 Diskussion

## 4.1 Klinische Gesichtspunkte

Während es in der Kardiologie gängige Praxis ist, konventionelle diagnostische Verfahren (wie z.B. Elektro- und Echokardiographie) durch Bestimmung humoraler Marker - z.B. von Troponin bei der Herzinfarktdiagnostik [25] oder von NTproBNP bei schwerer Herzinsuffizienz [41] - zu ergänzen, um für therapeutische Maßnahmen zu stratifizieren und die Prognose eines Patienten besser einschätzen zu können, bedient man sich in der Herzchirurgie zur Evaluation des operativen Risikos in erster Linie komplexer Score-Systeme, wie z.B. dem Euroscore. Da die prognostische Wertigkeit auch der neueren Scores bei Patienten mit hohem Risiko oft nicht optimal ist, und für die Kalkulation wichtige Informationen (wie z.B. der pulmonalarterielle Druck bei der Bestimmung des Euroscore) in der klinischen Praxis oft nicht [64] oder nur ungenau vorliegen, erscheint es wünschenswert, auch in diesem klinischen Bereich durch Einsatz zusätzlicher Risikomarker eine genauere Aussage über das Risiko eines Patienten zu bekommen.

Erste Ansätze, wie z.B. die postoperative Verlaufsbestimmung von Troponin [22] oder die präoperative Bestimmung von NTproBNP [12] legen nahe, dass durch diese Marker - in Ergänzung zum Euroscore - das perioperative Risiko etwas besser erfasst werden kann als durch den Euroscore allein. Der zusätzliche Informationsgewinn ist aber - wie man kritisch anmerken muss - nur moderat.

Vor diesem Hintergrund widmet sich die vorliegende Arbeit der Frage, ob die präoperative Bestimmung des neuen kardiovaskulären Risikomarkers GDF-15 im Vergleich mit bzw. in Ergänzung zu dem etablierten additiven Euroscore die Vorhersage des operativen Risikos verbessert werden kann.

Nach den vorliegenden Befunden aus dem Bereich der konservativen Medizin handelt es sich bei GDF-15 um einen Risikomarker mit einem im Vergleich zu den etablierten Markern – insbesondere den natriuretischen Peptiden – außergewöhnlichen Potential.

GDF-15 ist ein Zytokin, welches unter physiologischen Bedingungen in fast allen menschlichen Geweben in geringen Konzentrationen produziert wird. Die Expressionsrate

von GDF-15 steigt unter pathologischen Bedingungen wie z.B. Entzündung, Gewebeschädigung oder Remodelling an [87].

Erhöhte GDF-15-Plasmaspiegel können im Rahmen eines Myokardinfarktes [32, 88], einer hypertrophen oder einer dilatativen Kardiomyopathie [50], einer Angina pectoris [16] oder einer chronischen Herzinsuffizienz [37, 38] nachgewiesen werden. Die vermehrte GDF-15 Produktion im Myokard wird hierbei durch Sauerstoffunterversorgung der Myozyten als Reaktion auf eine vermehrte Stimulation mit Angiotensin II oder mit proinflammatorischen Zytokinen, durch mechanische Dehnung oder durch oxidativen Stress hervorgerufen [23, 33,86].

Weiterhin wird GDF-15 aber nicht nur durch Kardiomyozyten, sondern auch durch Makrophagen [29], durch Myozyten der glatten Muskulatur von Gefäßen [6], durch Endothelzellen [55] und durch Adipozyten [15, 34] ausgeschüttet, sodass man beispielsweise auch im Rahmen einer Lungenembolie [42] oder eines idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonus [56] erhöhte GDF-15-Plasmaspiegel misst.

Diese Daten legen nahe, dass man an Hand des GDF-15 Plasmaspiegels nicht nur kardiale, sondern auch vaskuläre Dysfunktionen eines Patienten laborchemisch erfassen kann und dass man dieses Peptid daher als einen Marker für kardiovaskulären Stress bezeichnen kann. Folglich liegt ein wesentlicher Vorteil der Bestimmung der GDF-15-Plasmakonzentration gegenüber der Bestimmung von etablierten Risikomarkern wie z.B. NTproBNP in dem zusätzlichen Informationsgewinn bezüglich der Perfusion eines Patienten.

Der Parameter GDF-15 hat sich in neueren Studien als Marker zur Risikostratifizierung bei Patienten mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, STEMI und hypertrophe Kardiomyopathie, [18, 37, 50] herauskristallisiert.

Bislang liegen jedoch noch keine Daten vor, ob die präoperative Bestimmung des GDF-15-Plasmaspiegels von herzchirurgischen Patienten eine Verbesserung der Risikoeinschätzung im Vergleich mit der Berechnung des etablierten additiven Euroscores bewirkt.

## 4.2 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen die Hypothese, dass die Bestimmung der präoperativen GDF-15- Plasmaspiegel zur Risikostratifizierung in der Herzchirurgie geeignet ist. Dabei gehen höhere GDF-15-Werte mit einem größeren Operationsrisiko einher. Die Höhe des GDF-15-Plasmaspiegels korreliert sowohl mit der Mortalität als auch mit der Morbidität.

Der primäre klinische Endpunkt, die 30-Tage-Mortalität, lag bei 3,4%. In Bezug auf die 30-Tages-Mortalität wurde durch den additiven Euroscore in der ROC-Analyse eine AUC von 0,81 erreicht.

Die sekundären klinischen Endpunkte, nämlich die 1-Jahres-Mortalität und die Morbidität, betrugen bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv 7,6% bzw. 14,4%. Der additive Euroscore erreichte dabei in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität eine kleinere AUC (0,77) als bei der Analyse für die 30-Tage Mortalität.

Zur Einschätzung der 30-Tage-Mortalität an Hand des GDF-15-Plasmaspiegels bei den Patienten, die elektiv operiert wurden, berechneten wir einen Cut-off-Wert von 1780 pg/ml. Dieser Wert entspricht fast genau dem Cut-off-Wert von 1800 pg/ml, der in vorherigen Studien zur Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ermittelt wurde [16, 17, 88].

Dieser Sachverhalt unterstützt die These, dass ein Cut-off-Wert von 1800 pg/ml zur Identifizierung von Risikopatienten in verschiedenen klinischen Kontexten geeignet ist.

Obwohl GDF-15 in der ROC-Analyse in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität eine größere AUC (0,82) als der additive Euroscore erzielte, war dieser Unterschied nicht signifikant. GDF-15 ist daher nicht in der Lage als alleiniger Risikofaktor die Risikoeinschätzung durch den additiven Euroscore zu ersetzen.

Die Kombination der Bestimmung der präoperativen GDF-15-Plasmawerte mit der Berechnung des additiven Euroscores brachte jedoch entscheidende Vorteile. Die Differenz zwischen der Größe der AUCs von dem kombinierten Modell aus additivem Euroscore und GDF-15 und dem additiven Euroscore alleine war nämlich signifikant ($p = 0,009$). (siehe auch Tabelle 16 des Anhanges)

Wie in Tabelle 14 des Anhanges ersichtlich wird, konnte durch die Einteilung der Patienten in zwei Gruppen, je nachdem ob ihr GDF-15-Wert über oder unterhalb des Cut-off-Wertes von 1800 pg/ml lag, eine genauere Einschätzung des Mortalitätsrisikos vorgenommen werden als dies durch die aufgeführten etablierten Risikofaktoren möglich war. Dies ist besonders bemerkenswert, da eine Dichotomisierung der Pateinten der verschiedenen Risikogruppen an Hand der NTproBNP- und hsTNT-Cut-off-Werte nur in der Gruppe der Patienten, die einen additiven Euroscore von 6 bis 10 hatten, eine genauere Risikoeinschätzung bewirkte. (Diese Ergebnisse sind nicht tabellarisch dargestellt).

Der humorale Marker NTproBNP erwies sich im Gegensatz zu bislang publizierten Erkenntnissen von Cuthbertson et al. [12] in unseren Analysen nicht als geeigneter Risikofaktor zur Einschätzung der Mortalitätsrate von herzchirurgischen Patienten. Dies galt sowohl für die die 30-Tage- als auch die 1-Jahres-Mortalitätsrate. Als nicht unabhängige Variable wurde NTproBNP in der logistischen Regressionsanalyse und dem Cox-Modell ausgeschlossen (siehe Tabelle 17 und 18 des Anhanges). Ob sich dieser Sachverhalt durch die höhere Zahl der von uns untersuchten Patienten begründen lässt, bleibt spekulativ. Außerdem wurden in die Studie von Cuthbertson et al. im Gegensatz zu unserem Studiendesign keine Notfallpatienten eingeschlossen.

Vergleicht man die Potenz zur Risikoeinschätzung von GDF-15 mit derjenigen von hsTNT und der Operationsdauer mittels dem Cox-Modell, fällt auf, dass GDF-15 der einzige Faktor war, der neben dem additiven Euroscore zur Einschätzung der 1-Jahres-Mortalitätsrate bei elektiven Patienten geeignet war (siehe Tabelle 18 des Anhanges).

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass die zusätzliche präoperative Bestimmung des Laborparameters GDF-15 ergänzende prognostische Informationen zum additiven Euroscore liefert.

## 4.3 Limitationen der Studie

Mittlerweile sind neben dem additiven Euroscore zwei logistische Versionen des Euroscores publiziert worden [54, 69].

Die erste logistische Variante des Euroscores, weist bei der Einschätzung von Hochrisikopatienten Vorteile auf [49]. Da in unserer Studie aber eine nicht selektierte

Patientenkohorte, die alle verschiedene Risikogruppen beinhaltet, untersucht wurde, hielten wir den Unterschied zwischen additivem und logistischem Euroscore für nicht so relevant, als dass wir die Diskriminationsfähigkeit von GDF-15 mit dem logistischen Euroscore vergleichen wollten. Insbesondere deshalb nicht, weil zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung im klinischen Alltag weiterhin aus praktikablen Gründen die einfachere Bestimmung des additiven Euroscores üblich war. Dieser Sachverhalt obliegt derzeit aber einem Wandel, da es mittlerweile eine App sowohl zur Berechnung des logistischen Euroscores als auch des Euroscores II käuflich zu erwerben gibt, sodass mit deren Hilfe der Euroscore auch nach den komplexeren Berechnungswegen problemlos am Krankenbett berechnet werden kann.

In verschiedenen Studien wurde seit seiner Einführung im Herbst 2011 die Überlegenheit des Euroscores II gegenüber den älteren Versionen festgestellt [7, 11, 57]. Da unsere Studie aber als prospektive Studie angelegt war, verzichteten wir auf eine nachträgliche Berechnung dieses neuen Euroscores und behielten den ursprünglichen Entwurf des Studiendesign, wie in Clinical Trials unter NCT01166360 beschrieben, bei.

Ein weiterer Grund für den Verzicht auf die Verwendung des Scores nach dem neuen Modell, war die Tatsache, dass der Euroscore II zur Vorhersage der Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes konzipiert wurde. Weil an der Universität zu Lübeck aber ein relativ großer Teil der Patienten postoperativ in umliegende Kliniken verlegt wird, wäre eine lückenlose Erhebung der Krankenhausmortalität unmöglich gewesen.

Zur Vermeidung der Überanpassung mussten wir die Auswahl der Variablen für die logistische Regressionsanalyse und das Cox-Modell auf Grund der relativ geringen Anzahl an Todesfällen in der Gesamtkohorte einschränken. So wurden nicht alle Variablen, die sich in der univariaten Analyse als signifikant herausgestellt hatten, in das Rechnungsmodell eingeschlossen. Möglicherweise berücksichtigten diese Analysen daher nicht alle Variablen, die die Höhe des GDF-15-Plasmaspiegels beeinflussen.

Auf Grund der geringen Mortalitätsrate war es uns ebenfalls nicht möglich, Analysen in verschieden Subgruppen durchzuführen. Wir konnten zwar zwischen Patienten, die sich einer Bypassoperation oder einer Nicht-Bypassoperation unterzogen, differenzieren, aber eine genauere Betrachtung von den verschiedenen Operationsprozeduren machte auf Grund der geringen Fallzahlen keinen Sinn. Die Ergebnisse wurden daher an Hand einer

Patientenkohorte entwickelt, die für die Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck typisch ist. Ob sich diese Ergebnisse verallgemeinern lassen und auf anderen Kliniken, die womöglich andere operative Schwerpunkte haben, übertragen lassen, wird man erst in künftigen Studien feststellen.

# 5 Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund, dass in der Herzchirurgie zunehmend ältere und multipel vorerkrankte Patienten versorgt werden müssen, besteht Bedarf, das operative Risiko eines Patienten möglichst präzise vorherzusagen. Neben verschiedenen Scoresystemen werden hierbei zunehmend auch humorale Marker wie z.B. natriuretische Peptide (NTproBNP) und hochsensitive Troponine (hsTNT) eingesetzt, um präoperativ eine Vorhersage über den zu erwarteten postoperativen Verlauf machen zu können.

In letzter Zeit wurde in verschiedenen Publikationen gezeigt, dass die Bestimmung des Peptides Growth-differentiation-factor-15 (GDF-15) im Plasma zur Prognoseeinschätzung bei kardiovaskulären Erkrankungen genutzt werden kann.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher zu untersuchen, ob GDF-15 auch zur Risikoeinschätzung für herzchirurgische Patienten geeignet ist und ob die präoperativen Plasmaspiegel von GDF-15 zusätzliche Informationen zum Euroscore, dem in Europa am häufigsten eingesetzten Risikoscore, liefern.

Als primäre Fragestellung untersuchten wir den Zusammenhang zwischen den präoperativen GDF-15-Plasmawerten und der 30-Tage-Mortalität. Sekundäre klinische Endpunkte waren die 1-Jahresmortalität und eine erhöhte Morbidität, die wir durch den Punktwert des sogenannten „Major adverse events and Complication Score“ (MaC-Score) sowie durch die Behandlungsdauer auf der Intensiv- bzw. Intermediate- Care-Station definierten.

Wir untersuchten prospektiv 1458 Patienten, die 2008 und 2009 in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck operiert wurden und bestimmten bei diesen Patienten die präoperativen GDF-15-, hsTNT- und NTproBNP-Plasmaspiegel, den additiven Euroscore, die postoperative Morbidität, sowie die 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität.

Unsere Ergebnisse lassen sich dahingehend zusammenfassen, dass der mediane Euroscore 5 (3/8) betrug. Die 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität lag bei 3,4% bzw. 7,6%. Im Median wurden bei denjenigen Patienten, die 30 Tage nach der OP noch lebten, niedrigere präoperative GDF-15-Werte (1038 pg/ml (756/1519 pg/ml)) gemessen als bei den Patienten, die innerhalb dieses Zeitraumes verstorben waren (2573 pg/ml (1640/5055 pg/ml)). In der Receiver- Operating- Kurvenanalyse (ROC-Analyse) berechneten wir für ein kombiniertes

Modell aus additivem Euroscore und GDF-15 eine signifikant höhere AUC (Area-under-the-curve) in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität als für den Euroscore alleine (0,85 versus 0,81; p = 0,0091).

Die zusätzliche Bestimmung des GDF-15-Plasmaspiegels (kategorisiert durch den Cut-off-Wert von 1800 pg/ml) erhöhte die Genauigkeit des additiven Euroscores zur Vorhersage der 30-Tages-Mortalität insofern, dass daraus ein Net-reclassification improvement (NRI) von 0,414 (95%-Konfidenzintervall: 0,191 – 0,636; p = 0,0003) und ein Integrated-discrimination-improvement (IDI) von 0,038 (95%-Konfidenzintervall: 0,022 – 0,055; p < 0,0001) resultierte. Durch die zusätzliche Bestimmung von NTproBNP oder hsTNT wurde hingegen keine signifikante Reklassifizierung der einzelnen, durch den additiven Euroscore definierten Risikogruppen (Euroscore 0-2; 3-5; 6-10; >10) erreicht.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse unserer Studie nahe, dass präoperativen GDF-15-Plasmaspiegeln bei herzchirurgischen Patienten hohe prognostische Relevanz zukommt. Wir konnten zeigen, dass der präoperative GDF-15-Plasmaspiegel ein unabhängiger Faktor zur Vorhersage der 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität, sowie der Morbidität bei herzchirurgischen Patienten ist. Durch die zusätzliche Bestimmung von GDF-15 in Ergänzung zum additiven Euroscore kann eine genauere Risikoeinschätzung des postoperativen Verlaufes, im Vergleich zur alleinigen Bestimmung des additiven Euroscores, erfolgen. Außerdem lässt sich an Hand des GDF-15-Wertes eine bessere Prognose des Mortalitäts- und Morbiditärsrisikos stellen, als dies durch etablierte Laborparameter wie zum Beispiel NTproBNP und hsTNT möglich ist.

# Literaturverzeichnis


1. **Akar AR, Kurtcephe M, Sener E, Alhan C, Durdu S, Kunt AG, Guvenir HA.** Validation of the EuroSCORE risk models in Turkish adult cardiac surgical population. Eur J Cardiothorac Surg 40 (3): 730-5.

2. **Bashour CA, Yared JP, Ryan TA, Rady MY, Mascha E, Leventhal MJ, Starr NJ.** Long-term survival and functional capacity in cardiac surgery patients after prolonged intensive care. Crit Care Med 28 (12): 3847-53, 2000.

3. **Basraon J, Chandrashekhar YS, John R, Agnihotri A, Kelly R, Ward H, Adabag S.** Comparison of risk scores to estimate perioperative mortality in aortic valve replacement surgery. Ann Thorac Surg 92 (2): 535-40.

4. **Bauskin AR, Brown DA, Kuffner T, Johnen H, Luo XW, Hunter M, Breit SN.** Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in tumorigenesis and diagnosis of cancer. Cancer Res 66 (10): 4983-6, 2006.

5. **Ben-Dor I, Gaglia MA, Jr., Barbash IM, Maluenda G, Hauville C, Gonzalez MA, Sardi G, Laynez-Carnicero A, Torguson R, Okubagzi P, Xue Z, Goldstein SA, Suddath WO, Kent KM, Lindsay J, Satler LF, Pichard AD, Waksman R.** Comparison between Society of Thoracic Surgeons score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. Cardiovasc Revasc Med 12 (6): 345-9.

6. **Bermudez B, Lopez S, Pacheco YM, Villar J, Muriana FJ, Hoheisel JD, Bauer A, Abia R.** Influence of postprandial triglyceride-rich lipoproteins on lipid-mediated gene expression in smooth muscle cells of the human coronary artery. Cardiovasc Res 79 (2): 294-303, 2008.

7. **Biancari F, Vasques F, Mikkola R, Martin M, Lahtinen J, Heikkinen J.** Validation of EuroSCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg 93 (6): 1930-5.

8. **Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, Zhang HP, Donnellan M, Mahler S, Pryor K, Walsh BJ, Nicholson RC, Fairlie WD, Por SB, Robbins JM, Breit SN.** MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. Proc Natl Acad Sci U S A 94 (21): 11514-9, 1997.

9. **Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien SM, Douglas PS, Peterson ED.** Long-term survival after aortic valve replacement among high-risk elderly patients in the United States: insights from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database, 1991 to 2007. Circulation 126 (13): 1621-9.

10. **Brown DA, Ward RL, Buckhaults P, Liu T, Romans KE, Hawkins NJ, Bauskin AR, Kinzler KW, Vogelstein B, Breit SN.** MIC-1 serum level and genotype: associations with progress and prognosis of colorectal carcinoma. Clin Cancer Res 9 (7): 2642-50, 2003.

11. **Chalmers J, Pullan M, Fabri B, McShane J, Shaw M, Mediratta N, Poullis M.** Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg.

12. **Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR, Smith WC, Prescott GJ, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson GA, Hillis GS.** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. Br J Anaesth 103 (5): 647-53, 2009.

13. **Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, Drennan C, Richards M, Turner J, Yandle T.** Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. Lancet 343 (8895): 440-4, 1994.

14. **Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K.** ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 10 (10): 933-89, 2008.

15. **Ding Q, Mracek T, Gonzalez-Muniesa P, Kos K, Wilding J, Trayhurn P, Bing C.** Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. Endocrinology 150 (4): 1688-96, 2009.

16. **Eggers KM, Kempf T, Allhoff T, Lindahl B, Wallentin L, Wollert KC.** Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain. Eur Heart J 29 (19): 2327-35, 2008.

17. **Eggers KM, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Jantzen F, Peter T, Allhoff T, Siegbahn A, Venge P, Wollert KC, Wallentin L.** Growth-differentiation factor-15 for long-term risk prediction in patients stabilized after an episode of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. Circ Cardiovasc Genet 3 (1): 88-96.

18. **Eitel I, Blase P, Adams V, Hildebrand L, Desch S, Schuler G, Thiele H.** Growth-differentiation factor 15 as predictor of mortality in acute reperfused ST-elevation

myocardial infarction: insights from cardiovascular magnetic resonance. Heart 97 (8): 632-40.

19. **Fairlie WD, Moore AG, Bauskin AR, Russell PK, Zhang HP, Breit SN.** MIC-1 is a novel TGF-beta superfamily cytokine associated with macrophage activation. J Leukoc Biol 65 (1): 2-5, 1999.

20. **Ferguson TB, Jr., Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL.** 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 73 (2): 480-9; discussion 489-90, 2002.

21. **Feringa HH, Schouten O, Dunkelgrun M, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, de Jonge R, Karagiannis SE, Vidakovic R, Poldermans D.** Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as long-term prognostic marker after major vascular surgery. Heart 93 (2): 226-31, 2007.

22. **Filipovic M, Jeger RV, Girard T, Probst C, Pfisterer M, Gurke L, Studer W, Seeberger MD.** Predictors of long-term mortality and cardiac events in patients with known or suspected coronary artery disease who survive major non-cardiac surgery. Anaesthesia 60 (1): 5-11, 2005.

23. **Frank D, Kuhn C, Brors B, Hanselmann C, Ludde M, Katus HA, Frey N.** Gene expression pattern in biomechanically stretched cardiomyocytes: evidence for a stretch-specific gene program. Hypertension 51 (2): 309-18, 2008.

24. **Gabrielle F, Roques F, Michel P, Bernard A, de Vicentis C, Roques X, Brenot R, Baudet E, David M.** Is the Parsonnet's score a good predictive score of mortality in adult cardiac surgery: assessment by a French multicentre study. Eur J Cardiothorac Surg 11 (3): 406-14, 1997.

25. **Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA.** Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. Clin Chem 56 (2): 254-61.

26. **Gummert JF, Funkat A, Osswald B, Beckmann A, Schiller W, Krian A, Beyersdorf F, Haverich A, Cremer J.** EuroSCORE overestimates the risk of cardiac surgery: results from the national registry of the German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Clin Res Cardiol 98 (6): 363-9, 2009.

27. **Hanley JA, McNeil BJ.** The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology 143 (1): 29-36, 1982.

28. **Hsiao EC, Koniaris LG, Zimmers-Koniaris T, Sebald SM, Huynh TV, Lee SJ.** Characterization of growth-differentiation factor 15, a transforming growth factor beta superfamily member induced following liver injury. Mol Cell Biol 20 (10): 3742-51, 2000.

29. **Johnen H, Kuffner T, Brown DA, Wu BJ, Stocker R, Breit SN.** Increased expression of the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE(-/-) mice from the development of atherosclerosis. Cardiovasc Pathol 21 (6): 499-505.

30. **Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W.** Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. J Mol Cell Cardiol 21 (12): 1349-53, 1989.

31. **Kawahara C, Tsutamoto T, Nishiyama K, Yamaji M, Sakai H, Fujii M, Yamamoto T, Horie M.** Prognostic role of high-sensitivity cardiac troponin T in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Circ J 75 (3): 656-61.

32. **Kempf T, Bjorklund E, Olofsson S, Lindahl B, Allhoff T, Peter T, Tongers J, Wollert KC, Wallentin L.** Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J 28 (23): 2858-65, 2007.

33. **Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, Heineke J, Kotlarz D, Xu J, Molkentin JD, Niessen HW, Drexler H, Wollert KC.** The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. Circ Res 98 (3): 351-60, 2006.

34. **Kempf T, Guba-Quint A, Torgerson J, Magnone MC, Haefliger C, Bobadilla M, Wollert KC.** Growth differentiation factor 15 predicts future insulin resistance and impaired glucose control in obese nondiabetic individuals: results from the XENDOS trial. Eur J Endocrinol 167 (5): 671-8.

35. **Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, Peter T, Allhoff T, Klein G, Drexler H, Johnston N, Wallentin L, Wollert KC.** Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. Clin Chem 53 (2): 284-91, 2007.

36. **Kempf T, Sinning JM, Quint A, Bickel C, Sinning C, Wild PS, Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, Munzel T, Drexler H, Blankenberg S, Wollert KC.** Growth-differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable

coronary heart disease: results from the AtheroGene study. Circ Cardiovasc Genet 2 (3): 286-92, 2009.

37. **Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Cicoira M, Doehner W, Ponikowski P, Filippatos GS, Rozentryt P, Drexler H, Anker SD, Wollert KC.** Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 50 (11): 1054-60, 2007.

38. **Kempf T, Wollert KC.** Growth-differentiation factor-15 in heart failure. Heart Fail Clin 5 (4): 537-47, 2009.

39. **Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, Davies JE, Ng LL.** Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 30 (9): 1057-65, 2009.

40. **Koopmann J, Buckhaults P, Brown DA, Zahurak ML, Sato N, Fukushima N, Sokoll LJ, Chan DW, Yeo CJ, Hruban RH, Breit SN, Kinzler KW, Vogelstein B, Goggins M.** Serum macrophage inhibitory cytokine 1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers. Clin Cancer Res 10 (7): 2386-92, 2004.

41. **Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R.** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. N Engl J Med 352 (7): 666-75, 2005.

42. **Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC.** Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 177 (9): 1018-25, 2008.

43. **Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN.** Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. Circulation 116 (11): 1242-9, 2007.

44. **Lebreton G, Merle S, Inamo J, Hennequin JL, Sanchez B, Rilos Z, Roques F.** Limitations in the inter-observer reliability of EuroSCORE: what should change in EuroSCORE II? Eur J Cardiothorac Surg 40 (6): 1304-8.

45. **Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.** 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 130 (6): 461-70, 1999.

46. **Liu T, Bauskin AR, Zaunders J, Brown DA, Pankhurst S, Russell PJ, Breit SN.** Macrophage inhibitory cytokine 1 reduces cell adhesion and induces apoptosis in prostate cancer cells. Cancer Res 63 (16): 5034-40, 2003.

47. **Mahla E, Baumann A, Rehak P, Watzinger N, Vicenzi MN, Maier R, Tiesenhausen K, Metzler H, Toller W.** N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery. Anesthesiology 106 (6): 1088-95, 2007.

48. **Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A.** Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 11 (2): R31, 2007.

49. **Michel P, Roques F, Nashef SA.** Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? Eur J Cardiothorac Surg 23 (5): 684-7; discussion 687, 2003.

50. **Montoro-Garcia S, Hernandez-Romero D, Jover E, Garcia-Honrubia A, Vilchez JA, Casas T, Martinez P, Climent V, Caballero L, Valdes M, Marin F.** Growth differentiation factor-15, a novel biomarker related with disease severity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur J Intern Med 23 (2): 169-74.

51. **Moore AG, Brown DA, Fairlie WD, Bauskin AR, Brown PK, Munier ML, Russell PK, Salamonsen LA, Wallace EM, Breit SN.** 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 85 (12): 4781-8, 2000.

52. **Mortasawi A, Arnrich B, Walter J, Florath I, Rosendahl U, Albert A, Ennker J.** [Impact of age on postoperative events and mortality in cardiac surgery]. Herz 28 (5): 429-36, 2003.

53. **Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R.** European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg 16 (1): 9-13, 1999.

54. **Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U.** EuroSCORE II. Eur J Cardiothorac Surg 41 (4): 734-44; discussion 744-5.

55. **Nickel N, Jonigk D, Kempf T, Bockmeyer CL, Maegel L, Rische J, Laenger F, Lehmann U, Sauer C, Greer M, Welte T, Hoeper MM, Golpon HA.** GDF-15 is abundantly

expressed in plexiform lesions in patients with pulmonary arterial hypertension and affects proliferation and apoptosis of pulmonary endothelial cells. Respir Res 12: 62.

56. **Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoeper MM, Wollert KC.** Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 178 (5): 534-41, 2008.

57. **Noyez L, Kievit PC, van Swieten HA, de Boer MJ.** Cardiac operative risk evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference? Neth Heart J 20 (12): 494-8.

58. **Omland T, Hagve TA.** Natriuretic peptides: physiologic and analytic considerations. Heart Fail Clin 5 (4): 471-87, 2009.

59. **Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, Cavallotti L, Kassem S, Loardi C, Pacini D, Tremoli E, Alamanni F.** EuroSCORE performance in valve surgery: a meta-analysis. Ann Thorac Surg 89 (3): 787-93, 793 e1-2.

60. **Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, Loardi C, Kassem S, Brambillasca C, Miguel B, Tremoli E, Biglioli P, Alamanni F.** Performance of EuroSCORE in CABG and off-pump coronary artery bypass grafting: single institution experience and meta-analysis. Eur Heart J 30 (3): 297-304, 2009.

61. **Parsonnet V.** Risk stratification in cardiac surgery: is it worthwhile? J Card Surg 10 (6): 690-8, 1995.

62. **Patel RL, Turtle MR, Chambers DJ, James DN, Newman S, Venn GE.** Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome

in patients undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 111 (6): 1267-79, 1996.

63. **Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS.** Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. Stat Med 27 (2): 157-72; discussion 207-12, 2008.

64. **Pinsky MR, Vincent JL.** Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. Crit Care Med 33 (5): 1119-22, 2005.

65. **Rankin J.** Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. Scott Med J 2 (5): 200-15, 1957.

66. **Ranucci M, Castelvecchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G.** Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. Circulation 119 (24): 3053-61, 2009.

67. **Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT.** Statistical evaluation of a biomarker. Anesthesiology 112 (4): 1023-40.

68. **Reyes B, Trotter C, Richards M, Ladd J, Broce M, Kali M, Groves S, Lilly D.** Mildly reduced preoperative ejection fraction increases the risk of stroke in older adults undergoing coronary artery bypass grafting. W V Med J 108 (5): 28, 30-4.

69. **Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA.** The logistic EuroSCORE. Eur Heart J 24 (9): 881-2, 2003.

70. **Rottbauer W, Greten T, Muller-Bardorff M, Remppis A, Zehelein J, Grunig E, Katus HA. Troponin T:** a diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac cell damage. Eur Heart J 17 Suppl F: 3-8, 1996.

71. **Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, Giannitsis E, Gustafson S, Handy B, Katus H, Melanson SE, Panteghini M, Venge P, Zorn M, Jarolim P, Bruton D, Jarausch J, Jaffe AS.** Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. Clin Chim Acta 412 (9-10): 748-54.

72. **Schiegnitz E, Kammerer PW, Koch FP, Kruger M, Berres M, Al-Nawas B.** GDF 15 as an anti-apoptotic, diagnostic and prognostic marker in oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol 48 (7): 608-14.

73. **Schober A, Bottner M, Strelau J, Kinscherf R, Bonaterra GA, Barth M, Schilling L, Fairlie WD, Breit SN, Unsicker K.** Expression of growth differentiation factor-15/ macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in the perinatal, adult, and injured rat brain. J Comp Neurol 439 (1): 32-45, 2001.

74. **Schön J, Serien V, Hanke T et al. Cerebral oxygen saturation monitoring in on-pump cardiac surgery:** A 1-year experience. Appl Cardiopulm Pathophysiol 2009;13:243–252.

75. **Sergeant P, de Worm E, Meyns B.** Single centre, single domain validation of the EuroSCORE on a consecutive sample of primary and repeat CABG. Eur J Cardiothorac Surg 20 (6): 1176-82, 2001.

76. **Shih HH, Kang PL, Pan JY, Wu TH, Wu CT, Lin CY, Lin YH, Chou WT.** Performance of European system for cardiac operative risk evaluation in Veterans General Hospital Kaohsiung cardiac surgery. J Chin Med Assoc 74 (3): 115-20.

77. **Staff AC, Bock AJ, Becker C, Kempf T, Wollert KC, Davidson B.** Growth differentiation factor-15 as a prognostic biomarker in ovarian cancer. Gynecol Oncol 118 (3): 237-43.

78. **Staff AC, Trovik J, Eriksson AG, Wik E, Wollert KC, Kempf T, Salvesen HB.** Elevated plasma growth differentiation factor-15 correlates with lymph node metastases and poor survival in endometrial cancer. Clin Cancer Res 17 (14): 4825-33.

79. **Suesskind D, Schatz A, Schnichels S, Coupland SE, Lake SL, Wissinger B, Bartz-Schmidt KU, Henke-Fahle S.** GDF-15: a novel serum marker for metastases in uveal melanoma patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 250 (6): 887-95.

80. **Sugulle M, Dechend R, Herse F, Weedon-Fekjaer MS, Johnsen GM, Brosnihan KB, Anton L, Luft FC, Wollert KC, Kempf T, Staff AC.** Circulating and placental growth-differentiation factor 15 in preeclampsia and in pregnancy complicated by diabetes mellitus. Hypertension 54 (1): 106-12, 2009.

81. **Swets JA.** Measuring the accuracy of diagnostic systems. Science 240 (4857): 1285-93, 1988.

82. **Tong S, Marjono B, Brown DA, Mulvey S, Breit SN, Manuelpillai U, Wallace EM.** Serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC 1) as a predictor of miscarriage. Lancet 363 (9403): 129-30, 2004.

83. **Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM.** Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet 355 (9210): 1126-30, 2000.

84. **Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M.** Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. Circulation 96 (2): 509-16, 1997.

85. **Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, Kamler M, Jakob H.** Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. Ann Thorac Surg 88 (2): 468-74; discussion 474-5, 2009.

86. **Widera C, Giannitsis E, Kempf T, Korf-Klingebiel M, Fiedler B, Sharma S, Katus HA, Asaumi Y, Shimano M, Walsh K, Wollert KC.** Identification of follistatin-like 1 by expression cloning as an activator of the growth differentiation factor 15 gene and a prognostic biomarker in acute coronary syndrome. Clin Chem 58 (8): 1233-41.

87. **Wollert KC, Kempf T.** Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. Curr Heart Fail Rep 9 (4): 337-45.

88. **Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T, Peter T, Siegbahn A, Venge P, Drexler H, Wallentin L.** Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation 116 (14): 1540-8, 2007.

89. **Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Califf RM, Drexler H, Wallentin L.** Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation 115 (8): 962-71, 2007.

**90.** **Wynne-Jones K, Jackson M, Grotte G, Bridgewater B.** Limitations of the Parsonnet score for measuring risk stratified mortality in the north west of England. The North West Regional Cardiac Surgery Audit Steering Group. Heart 84 (1): 71-8, 2000.

**91.** **Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, Hewett TE, Breit SN, Molkentin JD.** GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. Circ Res 98 (3): 342-50, 2006.

**92.** **Zimmers TA, Jin X, Hsiao EC, McGrath SA, Esquela AF, Koniaris LG.** Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury. Shock 23 (6): 543-8, 2005.

**93.** http://www.dgthg.de/PM_2010

**94.** http://www.dgthg.de/sites/default/files/LL-CHF-Kurzversion.pdf)

**95.** http://www.egms.de/static/en/journals/gms/2010-8/000101.shtml

# Anhang

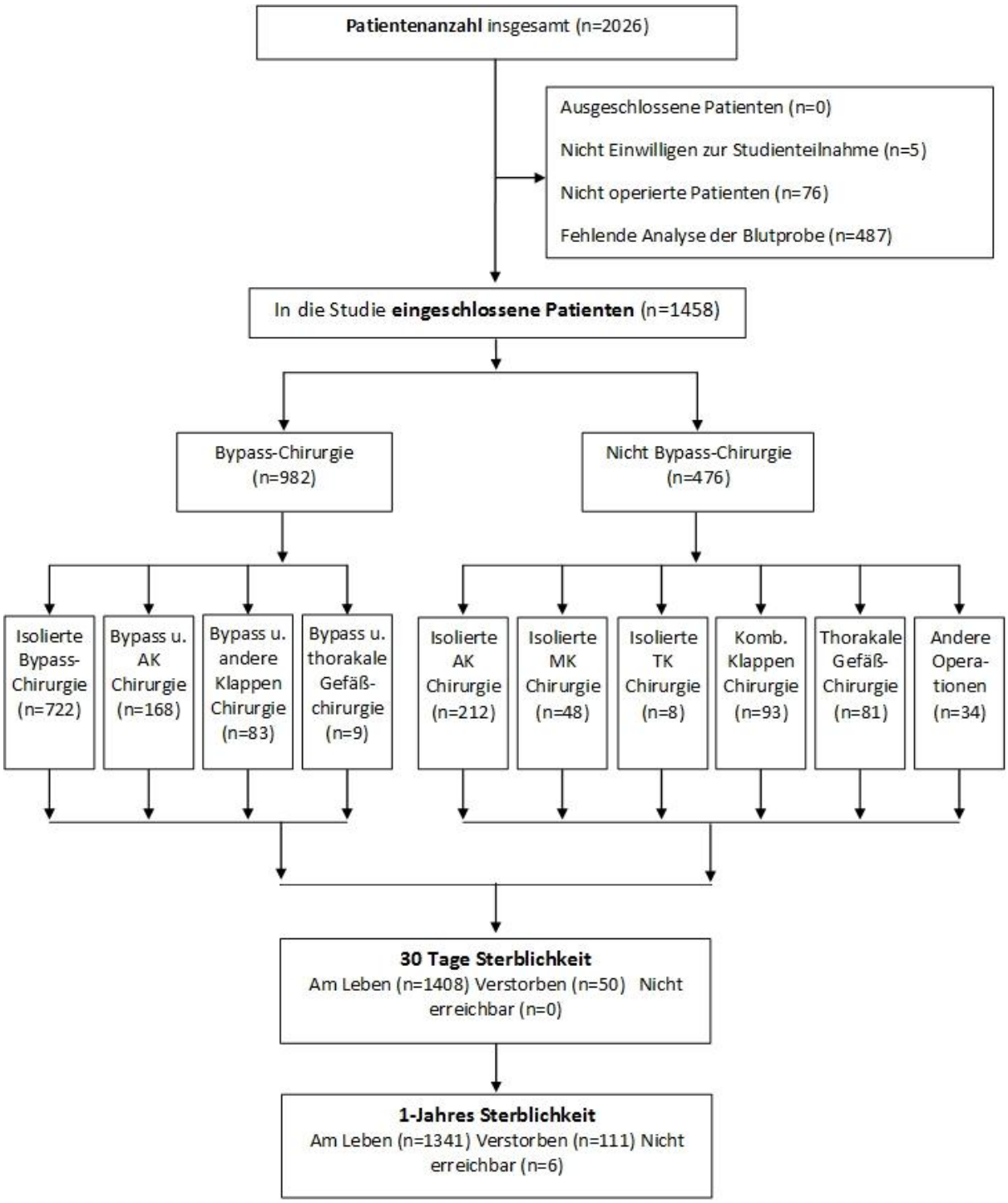


**Abbildung 8** Grafische Darstellung des Patientenkollektives

| ***Patienten-gruppe*** | ***Gesamt*** | ***30-Tage Mortalität*** | | | ***Morbidität*** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Am Leben** | **Gestorben** | **P-Wert** | **niedrig** | **hoch** | **P-Wert** |
| **Anzahl Fälle** | 1458 | 1408 | 50 | | 1246 | 210 | |
| **Demographische Daten** | | | | | | | |
| Weiblich | 443 (30%) | 420 (30%) | 23 (45%) | P = 0,054 | 372 (30%) | 71 (34%) | P = 0,284 |
| Männlich | 1015 (70%) | 986 (70%) | 28 (55%) | P = 0,054 | 874 (70%) | 139 (66%) | P = 0,284 |
| Alter [Jahre] | 68 (59/74) | 68 (59/74) | 74 (69/79) | **P < 0,001** | 68 (58/73) | 72 (67/78) | **P < 0,001** |
| Gewicht [kg] | 81 (71/91) | 81 (71/91) | 73 (64/86) | **P = 0,008** | 82 (72/91) | 76 (66/89) | **P < 0,001** |
| Größe [cm] | 172 (165/178) | 172 (166/178) | 168 (162/178) | **P = 0,036** | 172 (166 /178) | 170 (163/176) | **P = 0,004** |
| BMI [kg/m^2] | 27 (25/30) | 27 (25/30) | 26 (23/28) | **P = 0,046** | 27 (25/30) | 26 (24/30) | **P = 0,003** |
| **Kardiovaskuläre Risikofaktoren** | | | | | | | |
| Raucher* | 616 (42%) | 600 (43%) | 15 (29%) | P = 0,085 | 535 (43%) | 80 (38%) | P = 0,212 |
| Hyperlipidämie | 904 (62%) | 873 (62%) | 30 (59%) | P = 0,704 | 766 (61%) | 136 (65%) | P = 0,414 |
| Hypertonie | 1229 (84%) | 1184 (84%) | 44 (86%) | P = 0,850 | 1039 (83%) | 188 (90%) | **P = 0,035** |
| Diabetes mellitus | 419 (29%) | 396 (28%) | 22 (43%) | **P = 0,020** | 338 (27%) | 81 (39%) | **P = 0,001** |
| Karotisstenose | 48 (3%) | 46 (3%) | 2 (4%) | P = 0,952 | 33 (3%) | 15 (7%) | **P = 0,002** |
| pAVK | 182 (12%) | 173 (12%) | 9 (18%) | P = 0,490 | 144 (12%) | 38 (18%) | **P = 0,011** |
| **OP-Art** | | | | | | | |
| Bypasschirurgie | 982 (67%) | 944 (67%) | 38 (75%) | P = 0,427 | 827 (66%) | 156 (74%) | **P = 0,029** |
| Nicht Bypass-chirurgie | 476 (33%) | 462 (33%) | 13 (25%) | P = 0,427 | 419 (34%) | 54 (26%) | **P = 0,029** |
| **Dringlichkeit** | | | | | | | |
| Elektiv | 1211 (83%) | 1186 (84%) | 25 (49%) | **P < 0,001** | 1077 (86%) | 132 (63%) | **P < 0,001** |
| < 12 h und Notfall | 247 (17%) | 220 (16%) | 26 (51%) | **P < 0,001** | 169 (14%) | 78 (37%) | **P < 0,001** |
| **Herz und Kreislauf** | | | | | | | |
| Angina pectoris | 796 (55%) | 772 (55%) | 23 (45%) | P = 0,252 | 679 (54%) | 116 (55%) | P = 0,910 |
| Vorangegangener Infarkt | 378 (38%) | 356 (25%) | 21 (41%) | **P = 0,010** | 303 (24%) | 74 (35%) | **P = 0,001** |
| Vor-OP am Herzen | 131 (9%) | 124 (9%) | 7 (14%) | P = 0,461 | 99 (8%) | 32 (15%) | **P = 0,001** |
| Hauptstamm-stenose | 263 (18%) | 255 (18%) | 8 (16%) | P = 0,810 | 217 (17%) | 46 (22%) | P = 0,134 |
| Aktive Endokarditis | 31 (2%) | 28 (2%) | 3 (6%) | P = 0,165 | 20 (2%) | 11 (5%) | **P = 0,002** |
| MAD [mmHg] | 96 (87/104) | 96 (87/104) | 93 (78/101) | **P = 0,020** | 96 (87/105) | 93 (82/102) | **P = 0,002** |
| Herzfrequenz [bpm] | 69 (62/80) | 69 (61/80) | 78 (69/92) | **P < 0,001** | 69 (61/78) | 75 (63/87) | **P < 0,001** |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NYHA III/IV | 629 (43%) | 593 (42%) | 35 (69%) | **P < 0,001** | 503 (40%) | 125 (60%) | **P < 0,001** |
| NYHA I/II | 828 (57%) | 812 (58%) | 16 (31%) | **P < 0,001** | 743 (60%) | 84 (40%) | **P < 0,001** |
| SaO2 Initial [%] | 97 (95/98) | 97 (95/98) | 96 (95/97) | **P = 0,005** | 97 (95/98) | 96 (94/97) | **P < 0,001** |
| Kreislauf-unterstützung** | 46 (3%) | 35 (2%) | 11 (22%) | **P < 0,001** | 23 (2%) | 23 (11%) | **P < 0,001** |
| **LVEF** | | | | | | | |
| < 30 % | 67 (5%) | 55 (4%) | 12 (24%) | **P < 0,001** | 42 (3%) | 25 (12%) | **P < 0,001** |
| < 50 % | 359 (25%) | 337 (24%) | 21 (41%) | **P = 0,003** | 283 (23%) | 76 (36%) | **P < 0,001** |
| **Klinische Chemie** | | | | | | | |
| NTproBNP [pg/ml] | 503 (160/1413) | 488 (155/1302) | 2215 (836/5079) | **P < 0,001** | 438 (141/1058) | 1758 (486/4617) | **P < 0,001** |
| hsTNT [ng/ml] | 13 (6/31) | 13 (6/29) | 77 (26/566) | **P < 0,001** | 12 (6/25) | 34 (15/144) | **P < 0,001** |
| GDF15 [pg/ml] | 1057 (765/1592) | 1038 (756/1519) | 2573 (1640/5055) | **P < 0,001** | 980 (727/1381) | 2003 (1271/3218) | **P < 0,001** |
| Creatinin [mg/dl] | 0,92 (0,79/1,13) | 0,93 (0,78/1,12) | 1,06 (0,80/1,41) | **P = 0,043** | 0,92 (0,77/1,09) | 1,07 (0,86/1,43) | **P < 0,001** |
| Kreatinin Clearance*** [ml/min/1,73m^2] | 80 (63/98) | 80 (63/98) | 71 (46/86) | **P = 0,009** | 82 (66/100) | 64 (46/85) | **P < 0,001** |
| Hämoglobin [g/l] | 134 (122/144) | 134 (123/144) | 124 (109/142) | **P = 0,030** | 135 (124/145) | 127 (113/140) | **P < 0,001** |
| Hämatokrit [%] | 39 (36/42) | 39 (36/42) | 36 (33/42) | **P = 0,031** | 39 (36/42) | 37 (34/41) | **P < 0,001** |
| **Neuro-logische Anamnese** | | | | | | | |
| Apoplex **** | 84 (6%) | 77 (5%) | 6 (12%) | **P < 0,001** | 64 (5%) | 20 (10%) | **P = 0,018** |
| **Medikation** | | | | | | | |
| Antiarrhythmika | 28 (2%) | 26 (2%) | 2 (4%) | P = 0,800 | 24 (2%) | 4 (2%) | P = 0,527 |
| Amiodaron | 36 (2%) | 34 (2%) | 2 (4%) | P = 0,731 | 31 (2%) | 5 (2%) | P = 0,825 |
| Diuretika | 733 (50%) | 700 (50%) | 33 (65%) | **P = 0,016** | 605 (49%) | 128 (61%) | **P < 0,001** |
| RAAS Antagonisten | 947 (65%) | 918 (65%) | 28 (55%) | P = 0,501 | 805 (65%) | 140 (67%) | P = 0,071 |
| Nitrate p.o. | 176 (12%) | 170 (12%) | 6 (12%) | P = 0,922 | 147 (12%) | 29 (14%) | P = 0,298 |
| Nitrate i.v. | 99 (7%) | 95 (7%) | 4 (8%) | P = 0,879 | 83 (7%) | 16 (8%) | P = 0,563 |
| Digitalis | 124 (8%) | 117 (8%) | 7 (14%) | P = 0,280 | 100 (8%) | 24 (11%) | P = 0,072 |
| Lipidstoffwechsel | 767 (53%) | 738 (52%) | 28 (55%) | P = 0,488 | 661 (53%) | 106 (50%) | P = 0,985 |
| Heparine / NMH | 440 (30%) | 415 (30%) | 24 (47%) | **P = 0,002** | 370 (30%) | 70 (33%) | P = 0,099 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Marcumar | 67 (5%) | 65 (5%) | 2 (4%) | P = 0,963 | 50 (4%) | 17 (8%) | **P = 0,008** |
| Clopidogrel | 176 (12%) | 169 (12%) | 7 (14%) | P = 0,805 | 149 (12%) | 27 (13%) | P = 0,584 |
| ASS | 833 (57%) | 802 (57%) | 30 (59%) | P = 0,533 | 718 (58%) | 115 (55%) | P = 0,962 |
| Beta-Blocker | 932 (64%) | 896 (64%) | 35 (69%) | P = 0,305 | 800 (64%) | 132 (63%) | P = 0,539 |
| Clonidin | 13 (1%) | 13 (1%) | 0 (0%) | P = 0,968 | 11 (1%) | 2 (1%) | P = 0,776 |
| Kalzium Antagonisten | 280 (19%) | 275 (20%) | 5 (10%) | P = 0,258 | 241 (19%) | 38 (18%) | P = 0,939 |
| Direkte Vasodilatatoren | 61 (4%) | 59 (4%) | 2 (4%) | P = 0,977 | 51 (4%) | 10 (5%) | P = 0,660 |
| **Intraoperative Variablen** | | | | | | | |
| OP-Dauer [Min] | 252 (211/302) | 250 (210/300) | 316 (259/415) | **P < 0,001** | 245 (206/292) | 295 (245/378) | **P < 0,001** |
| Bypasszeit [Min] | 110 (87/144) | 109 (87/142) | 170 (117/228) | **P < 0,001** | 107 (86/137) | 142 (108/190) | **P < 0,001** |
| Aortenklemmzeit [Min] | 86 (67/113) | 86 (67/113) | 106 (85/147) | **P = 0,008** | 84 (66/110) | 108 (82/140) | **P < 0,001** |
| Summe EK | 1 (0/4) | 3 (2/5) | 11 (6/22) | **P < 0,001** | 2 (2/4) | 8 (5/15) | **P < 0,001** |
| Summe TK | 0 (0/0) | 1 (1/1) | 1 (1/2) | **P < 0,001** | 1 (1/1) | 1 (1/1) | **P < 0,001** |
| Summe FFP | 0 (0/0) | 4 (2/7) | 6 (3/17) | **P < 0,001** | 2 (2/4) | 6 (4/12) | **P < 0,001** |
| **Risikostrati-fizierung** | | | | | | | |
| ASA | 3 (3/3) | 3 (3/3) | 3 (3/4) | **P < 0,001** | 3 (3/3) | 3 (3/4) | **P < 0,001** |
| Additiver Euroscore | 5 (3/8) | 6 (3/8) | 10 (7/12) | **P < 0,001** | 5 (3/7) | 8 (7/11) | **P < 0,001** |

**Tabelle 12 Patientencharakteristika hinsichtlich Mortalität und Morbidität**

Hohe Morbidität ist definiert als MaCS $\geq$ 2 und/oder HDU-Zeit ≥ 10 Tage und niedrige Morbidität ist definiert als MaCS < 2 und HDU-Zeit < 10.

Es ist die absolute Anzahl mit prozentualem Anteil pro Gruppe für kategorische Variablen bzw. der Median mit 25./75. Perzentilen bei kontinuierlichen Variablen angegeben.

(* Aktive und ehemalige Raucher zusammengefasst. ** Kreislaufunterstützung umfasst Inotropika, Vasopressoren und IABP. *** Die Kreatinin-Clearance wurde mit der MDRD-Formel errechnet. ****Apoplex ist definiert als symptomatischer zerebraler Infarkt / Blutung in der Anamnese mit einem Wert >1 auf der Rankin-Skala)

| | *Gesamt-kollektiv* | *Niedriges Risiko (Add Euroscore: ≤ 10)* | *Hohes Risiko (Add Euroscore: > 10)* | *P-Wert* |
|---|---|---|---|---|
| **Anzahl Fälle** | 1458 | 1334 | 124 | |
| **Demographische Daten** | | | | |
| Weiblich | 443 (30%) | 390 (29%) | 53 (43%) | **P = 0,003** |
| Männlich | 1015 (70%) | 944 (71%) | 71 (57%) | **P = 0,003** |
| Alter [Jahre] | 68 (59/74) | 68 (58/73) | 73 (69/78) | **P < 0,001** |
| Gewicht [kg] | 81 (71/91) | 82 (72/92) | 75 (65/86) | **P < 0,001** |
| Größe [cm] | 172 (165/178) | 172 (166/178) | 170 (162/179) | P = 0,071 |
| BMI [kg/m^2] | 27 (25/30) | 27 (25/31) | 26 (24/28) | **P < 0,001** |
| **Kardiovaskuläre Risikofaktoren** | | | | |
| Raucher* | 616 (42%) | 571 (43%) | 45 (36%) | P = 0,164 |
| Hyperlipidämie | 904 (62%) | 816 (61%) | 88 (71%) | P = 0,055 |
| Hypertonie | 1229 (84%) | 1125 (84%) | 104 (84%) | P = 0,965 |
| Diabetes mellitus | 419 (29%) | 366 (27%) | 53 (43%) | **P = 0,001** |
| Karotisstenose | 48 (3%) | 37(3%) | 11 (9%) | **P = 0,001** |
| pAVK | 182 (12%) | 142 (11%) | 40 (32%) | **P < 0,001** |
| **OP-Art** | | | | |
| Bypasschirurgie | 983 (67%) | 898 (67%) | 85 (69%) | P = 0,964 |
| Nicht-Bypasschirurgie | 475 (33%) | 436 (33%) | 39 (31%) | P = 0,964 |
| **Dringlichkeit** | | | | |
| Elektiv | 1211 (83%) | 1152(86%) | 59 (48%) | **P < 0,001** |
| < 12 h und Notfall | 247 (17%) | 182 (14%) | 65 (52%) | **P < 0,001** |
| **Herz und Kreislauf** | | | | |
| Angina pectoris | 796 (55%) | 729 (55%) | 67 (54%) | P = 0,882 |
| Vorangegangener Infarkt | 378 (38%) | 316 (24%) | 62 (50%) | **P < 0,001** |
| Vor-OP am Herzen | 131 (9%) | 86 (6%) | 45 (36%) | **P < 0,001** |
| Haupt-stammstenose | 263 (18%) | 233 (17%) | 30 (24%) | P = 0,082 |
| Aktive Endokarditis | 31 (2%) | 19 (1%) | 12 (10%) | **P < 0,001** |
| MAD [mmHg] | 96 (87/104) | 96 (87/105) | 94 (83/101) | **P = 0,014** |
| Herzfrequenz [bpm] | 69 (62/80) | 69 (61/79) | 74 (65/90) | **P < 0,001** |
| NYHA III/IV | 629 (43%) | 545 (41%) | 84 (68%) | **P < 0,001** |
| NYHA I/II | 828 (57%) | 787(59%) | 41 (33%) | **P < 0,001** |
| SaO2 Initial [%] | 97 (95/98) | 97 (95/98) | 96 (93/97) | **P < 0,001** |
| Kreislauf-unterstützung** | 46 (3%) | 23 (2%) | 23 (19%) | **P < 0,001** |
| **LVEF** | | | | |
| < 30 % | 67 (5%) | 38 (3%) | 29 (23%) | **P < 0,001** |
| < 50 % | 359 (25%) | 285 (21%) | 74 (60%) | **P < 0,001** |

| **Klinische Chemie** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| NTproBNP [pg/ml] | 503 (160/1413) | 447 (143/1145) | 2362 (907/6588) | **P < 0,001** |
| hsTNT [ng/ml] | 13 (6/31) | 11 (6/22) | 50 (19/377) | **P < 0,001** |
| GDF 15 [pg/ml] | 1057 (765/1592) | 1009 (741/1472) | 1938 (1200/4411) | **P < 0,001** |
| Creatinin [mg/dl] | 0,92 (0,79/1,13) | 1,06 (0,77/1,11) | 1,05 (0,85/1,42) | **P < 0,001** |
| Kreatinin Clearance*** [ml/min/1,73m^2] | 80 (63/98) | 81 (65/99) | 62 (45/84) | **P < 0,001** |
| Hämoglobin [g/l] | 134 (122/144) | 135 (124/145) | 121 (107/133) | **P < 0,001** |
| Hämatokrit [%] | 39 (36/42) | 39 (36/42) | 35 (32/40) | **P < 0,001** |
| **Neurologische Anamnese** | | | | |
| Apoplex **** | 84 (6%) | 66 (5%) | 18 (15%) | **P < 0,001** |
| **Medikation** | | | | |
| Antiarrhythmika | 28 (2%) | 24 (2%) | 4 (3%) | P = 0,439 |
| Amiodaron | 36 (2%) | 32 (2%) | 4 (3%) | **P = 0,001** |
| Diuretika | 733 (50%) | 656 (49%) | 77 (62%) | **P < 0,001** |
| RAAS Antagonisten | 947 (65%) | 873 (65%) | 74 (60%) | P = 0,554 |
| Nitrate p.o. | 176 (12%) | 170 (13%) | 6 (5%) | P = 0,356 |
| Nitrate i.v. | 99 (7%) | 82 (6%) | 17 (14%) | **P = 0,001** |
| Digitalis | 124 (8%) | 106 (8%) | 18(15%) | P = 0,011 |
| Lipidstoffwechsel | 767 (53%) | 700 (53%) | 76 (61%) | P = 0,431 |
| Heparine / NMH | 440 (30%) | 389 (29%) | 51 (41%) | **P < 0,001** |
| Marcumar | 67 (5%) | 57 (4%) | 10 (8%) | P = 0,065 |
| Clopidogrel | 176 (12%) | 158 (12%) | 18 (15%) | P = 0,351 |
| ASS | 833 (57%) | 760 (57%) | 73 (59%) | P = 0,339 |
| Beta-Blocker | 932 (64%) | 846 (63%) | 86 (69%) | **P = 0,041** |
| Clonidin | 13 (1%) | 12 (1%) | 1 (1%) | P = 0,873 |
| Kalzium Antagonisten | 280 (19%) | 258 (19%) | 22(18%) | P = 0,935 |
| Direkte Vasodilatatoren | 61 (4%) | 55 (4%) | 6 (5%) | P = 0,804 |
| **Intraoperative Variablen** | | | | |
| OP-Dauer [Min] | 252 (211/302) | 247 (208/294) | 308 (260/384) | **P < 0,001** |
| Bypasszeit [Min] | 110 (87/144) | 108 (87/140) | 154 (115/194) | **P < 0,001** |
| Aortenklemmzeit [Min] | 86 (67/113) | 85 (67/110) | 112 (82/144) | **P < 0,001** |
| Summe EK | 1 (0/4) | 3 (2/5) | 7 (4/14) | **P < 0,001** |
| Summe TK | 0 (0/0) | 1 (1/1) | 1 (1/1) | **P < 0,001** |
| Summe FFP | 0 (0/0) | 4 (2/6) | 5 (4/11) | **P < 0,001** |
| **Risiko-stratifizierung** | | | | |
| ASA | 3 (3/3) | 3 (3/3) | 3 (3/4) | **P < 0,001** |
| Additiver Euroscore | 5 (3/8) | 5 (3/7) | 12 (11/14) | **P < 0,001** |

**Tabelle 13 Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Hochrisiko- und den übrigen Patienten**

Dargestellt sind die Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika von den Hochrisikopatienten mit einem additiven Euroscore > 10 und denen von den übrigen Patienten. Angegeben ist die absolute Anzahl mit prozentualem Anteil pro Gruppe für kategorische Variablen bzw. der Median mit 25./75. Perzentilen bei kontinuierlichen Variablen.

(* Aktive und ehemalige Raucher zusammengefasst. ** Kreislaufunterstützung umfasst Inotropika, Vasopressoren und IABP. *** Die Kreatinin-Clearance wurde mit der MDRD-Formel errechnet. **** Apoplex ist definiert als symptomatischer zerebraler Infarkt / Blutung in der Anamnese mit einem Wert >1 auf der Rankin-Skala)

| | *GDF-15 < 1800 pg/ml* | | | | *GDF-15 ≥ 1800 pg/ml* | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Gesamt** | **Lebende** | **Tote** | **1-Jahres-Mortalität** | **Gesamt** | **Lebende** | **Tote** | **1-Jahres-Mortalität** | **Differenz** | **Signifikanz** |
| **NTproBNP < 2000 pg/ml** | 1028 | 996 | 32 | **3,10%** | 164 | 146 | 26 | **17,80%** | 14,70% | p < 0,0001 |
| **NTproBNP ≥ 2000 pg/ml** | 132 | 120 | 12 | **9,10%** | 134 | 94 | 40 | **29,90%** | 20,70% | P < 0,0001 |
| **hsTNT < 14 pg/ml** | 702 | 684 | 18 | **2,60%** | 458 | 432 | 26 | **11,50%** | 8,90% | p = 0,0017 |
| **hsTNT ≥ 14 pg/ml** | 52 | 46 | 6 | **5,70%** | 227 | 167 | 60 | **26,40%** | 20,70% | P < 0,0001 |
| **Additiver Eurocore: 0-2** | 260 | 256 | 4 | **1,50%** | 15 | 13 | 2 | **13,30%** | 11,80% | P = 0,0338 |
| **Additiver Euroscore: 3-5** | 404 | 395 | 9 | **2,20%** | 55 | 50 | 5 | **9,10%** | 6,90% | P = 0,0182 |
| **Additiver Euroscore: 6-10** | 446 | 425 | 21 | **4,70%** | 147 | 117 | 30 | **20,40%** | 15,70% | P < 0,0001 |
| **Additiver Euroscore: >10** | 58 | 48 | 10 | **17,20%** | 67 | 37 | 30 | **44,80%** | 27,60% | P = 0,0019 |

**Tabelle 14 Vergleich der 1-Jahres-Mortalität von den Patienten in verschiedenen Subgruppen**

Die 1-Jahres-Mortalität wurde an Hand des präoperativen GDF-15-Cut-off Wertes (1800 pg/ml) innerhalb der verschiedenen Euroscore-, NTproBNP- und hsTNT- Subgruppen verglichen.

Die Wahrscheinlichkeiten wurden mit dem Chi-square-test berechnet.

| ***Variable*** | ***(A ) Spearmans rho*** | ***95-% Konfidenzintervall*** | ***P-Wert*** |
|---|---|---|---|
| Alter | 0,458 | 0,417 - 0,498 | **p < 0,0001** |
| BMI | -0,0356 | -0,0868 – 0,0158 | P = 0,1746 |
| Herzfrequenz | 0,124 | 0,0726 – 0,175 | **P < 0,0001** |
| Kreatinin | 0,406 | 0,362 – 0,448 | **P < 0,0001** |
| eGFR (MDRD) | -0,482 | -0,520 – (-)0,441 | **P < 0,0001** |
| NTproBNP | 0,503 | 0,464 – 0,541 | **P < 0,0001** |
| hsTNT | 0,522 | 0,484 – 0,559 | **P < 0,0001** |
| Hämoglobin | -0,338 | -0,383 – (-)0,291 | **P < 0,0001** |
| Hämatokrit | -0,308 | -0,355 – (-)0,261 | **P < 0,0001** |
| ***Variable*** | ***(B) Kontingenzkoeffizient*** | ***95-% Konfidenzintervall*** | ***P-Wert*** |
| Geschlecht | 0,059 | Angabe nicht möglich | **p = 0,0249** |
| LVEF < 30% | 0,098 | Angabe nicht möglich | **P = 0,0002** |
| Heparine/ NMH | 0,075 | Angabe nicht möglich | **P = 0,0060** |
| hohe Dringlichkeit (Notfall oder OP innerhalb von12h) | 0,155 | Angabe nicht möglich | **P < 0,0001** |
| Bypass/ Nicht-Bypass-OP | 0,106 | Angabe nicht möglich | **P < 0,0001** |
| Kreislaufunterstützung (IABP, Inotropika, Vasopressoren) | 0,121 | Angabe nicht möglich | **P < 0,0001** |

| *Variable* | *(C) Kenndals tau* | *95-% Konfidenzintervall* | *P-Wert* |
|---|---|---|---|
| ASA | 0,208 | 0,165 – 0,251 | **P < 0,0001** |
| additiver Euroscore | 0,322 | 0,288 – 0,355 | **P < 0,0001** |

**Tabelle 15** **Korrelation zwischen präoperativen GDF-15-Plasmawerten und verschiedenen Patientenmerkmalen**

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen präoperativen GDF-15 Plasmawerten und demographischen Patientenmerkmalen bzw. Variablen, die den kardialen Zustand des Patienten oder dessen kardiales Risiko beschreiben.

Die Berechnung erfolgte durch: **(A)** Spearmans Rank Test

**(B)** Chi-Quadrat-Test mit Kontingenzkoeffizient

**(C)** Kendalls Tau Test

| *Rechnungsmodell* | *Multipler Korrelations-Koeffizient* | *AUC* | *Differenz der AUC im Vergleich zum add. Euroscore* | *Differenz der AUC im Vergleich zum add. Euroscore + GDF-15* |
|---|---|---|---|---|
| **Add. Euroscore (n = 1458)** | 0,2296 p < 0,001 | 0,807 (0,786 - 0,827) | Angabe nicht möglich | 0,044 p = 0,009 |
| **Add. Euroscore + hsTNT (n = 1445)** | 0,2827 p < 0,001 | 0,819 (0,798 - 0,838) | 0,012 p = 0,101 | 0,032 p = 0,049 |
| **Add. Euroscore + NTproBNP (n = 1446)** | 0,2265 p < 0,001 | 0,807 (0,786 - 0,827) | 0 p = 1,0 | 0,044 p = 0,0097 |
| **Add. Euroscore + GDF-15 (n = 1458)** | 0,2736 p < 0,001 | 0,851 (0,832 - 0,869 | 0,044 p = 0,009 | Angabe nicht möglich |

**Tabelle 16** **Multiple Korrelationskoeffizienten und ROC-Analysen für verschiedene multiple Regressionsmodelle**

Als klinischer Endpunkt wurde die 30-Tage Mortalität zu Grunde gelegt.

| | *30-Tages- Mortalität* | | *1-Jahres-Mortalität* | |
|---|---|---|---|---|
| | **Gesamtkohorte (n = 1444)** | **Elektive Patienten (n = 1201)** | **Gesamtkohorte (n = 1438)** | **Elektive Patienten (n = 1196)** |
| **Additiver Euroscore** | 1,265 (1,158 – 1,381) p < 0,0001 | 1,3106 (1,152 – 1,491) p < 0,0001 | 1,2532 (1,176 – 1,336) p < 0,000 | 1,2887 (1,891 – 1,360) p < 0,0001 |
| **GDF-15** | 1,0623 (1,002 – 1,126) p = 0,0423 | 1,2342 (1,114 – 1,368) p = 0,0001 | 1,1389 (1,064 – 1,220) p = 0,0002 | 1,2315 (1,115 – 1,360) p < 0,0001 |
| **NTproBNP** | Aus dem Modell ausgeschlossen | Aus dem Modell ausgeschlossen | Aus dem Modell ausgeschlossen | Aus dem Modell ausgeschlossen |
| **hsTNT** | 1,0003 (1,000 – 1,006) p = 0,0474 | Aus dem Modell ausgeschlossen | Aus dem Modell ausgeschlossen | Aus dem Modell ausgeschlossen |
| **OP-Dauer** | 1,0033 (1,001 - 1,006) p = 0,0083 | Aus dem Modell ausgeschlossen | 1,0022 (1,000- 1,004) p = 0,0261 | Aus dem Modell ausgeschlossen |
| **Chi-Quadrat** | 81,783 p < 0,0001 | 35,327 p < 0,0001 | 127,026 p < 0,0001 | 73,514 p < 0,0001 |
| **AUC** | 0,829 (0,809 – 0,848) | 0,801 (0,777 – 0,823) | 0,797 (0,775 – 0,817) | 0,77 (0,745 – 0,794) |

**Tabelle 17** **Logistische Regressionsanalyse**

Der additive Euroscore, GDF-15, NTproBNP, hsTNT und die OP-Dauer wurden in den verschiedenen Rechnungsmodelle für die 30-Tage- und 1-Jahresmortalität als kontinuierliche Variablen ausgewertet. Die Daten sind in Odds Ratio mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen angegeben.

| | *Gesamtkohorte* | *Elektive Patienten* |
|---|---|---|
| **Additiver Euroscore** | 1,2327<br>(1,1709 – 1,2979)<br>p < 0,0001 | 1,2842<br>(1,1980 – 1,3767)<br>p < 0,0001 |
| **GDF-15** | 1,0553<br>(1,0288 – 1,0824)<br>p < 0,0001 | 1,1571<br>(1,1002 – 1,2170)<br>p < 0,0001 |
| **NTproBNP** | Aus dem Modell ausgeschlossen | Aus dem Modell ausgeschlossen |
| **hsTNT** | 1,0001<br>(1,0000 – 1,0002)<br>p = 0,0579 | Aus dem Modell ausgeschlossen |
| **OP-Dauer** | 1,0018<br>(1,0002 – 1,0033)<br>p = 0,0247 | Aus dem Modell ausgeschlossen |
| **Chi- Quadrat** | 122,811<br>p < 0,0001 | 72, 542<br>p < 0,0001 |

**Tabelle 18 Cox-Modell für die 1-Jahres-Mortalität**

Der additive Euroscore, GDF-15, NTproBNP, hsTNT und die OP-Dauer wurden in den verschiedenen Rechnungsmodelle für die Gesamtkohorte und die elektiven Patienten als kontinuierliche Variablen ausgewertet. Die Daten sind in Hazard Ratios mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen angegeben.

| **Lebende Patienten** | | ***Modell mit dem additiven Euroscore und dem GDF-15 Cut-off-Wert [≥1800 pg/ml]*** | | | | ***Anteil der Patienten, die reklassifiziert wurdne [%]*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Modell nur mit dem additiven Euroscore*** | **Risikogruppe** | **0-2%** | **2-5%** | **5-10%** | **10-100%** | |
| | **0-2%** | 656 | 42 | 20 | 0 | 9 |
| | **2-5%** | 348 | 0 | 87 | 0 | 100 |
| | **5-10%** | 0 | 120 | 0 | 51 | 100 |
| | **10-100%** | 0 | 10 | 13 | 42 | 35 |

**Tabelle 19** **NRI für die 30-Tage Mortalität (lebende Patienten)**

| **Verstorbene Patienten** | | ***Modell mit dem additiven Euroscore und dem GDF-15 Cut-off-Wert [≥1800 pg/ml]*** | | | | ***Anteil der Patienten, die reklassifiziert wurden [%]*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Modell nur mit dem additiven Euroscore*** | **Risikogruppe** | **0-2%** | **2-5%** | **5-10%** | **10-100%** | |
| | **0-2%** | 4 | 1 | 2 | 0 | 43 |
| | **2-5%** | 3 | 0 | 7 | 0 | 100 |
| | **5-10%** | 0 | 5 | 0 | 10 | 100 |
| | **10-100%** | 0 | 1 | 1 | 15 | 12 |

**Tabelle 20** **NRI für die 30-Tage-Mortalität (verstorbene Patienten)**

| **Lebende Patienten** | | ***Modell mit dem additiven Euroscore und dem GDF-15 Cut-off-Wert [≥1800 pg/ml]*** | | | | ***Anteil der Patienten, die reklassifiziert wurden [%]*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Modell nur mit dem additiven Euroscore*** | **Risikogruppe** | **0-2%** | **2-5%** | **5-10%** | **10-100%** | |
| | **0-2%** | 255 | 3 | 10 | 0 | 5 |
| | **2-5%** | 111 | 278 | 29 | 19 | 36 |
| | **5-10%** | 0 | 259 | 82 | 77 | 80 |
| | **10-100%** | 0 | 0 | 84 | 122 | 41 |

**Tabelle 21** **NRI für die 1-Jahres-Mortalität (lebende Patienten)**

| **Verstorbende Patienten** | | ***Modell mit dem additiven Euroscore und dem GDF-15 Cut-off-Wert [≥1800 pg/ml]*** | | | | ***Anteil der Patienten, die reklassifiziert wurden [%]*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Modell nur mit dem additiven Euroscore*** | **Risikogruppe** | **0-2%** | **2-5%** | **5-10%** | **10-100%** | |
| | **0-2%** | 4 | 0 | 2 | 0 | 33 |
| | **2-5%** | 6 | 3 | 2 | 3 | 79 |
| | **5-10%** | 0 | 8 | 2 | 17 | 93 |
| | **10-100%** | 0 | 0 | 11 | 51 | 18 |

**Tabelle 22** **NRI für die 1-Jahres-Mortalität (verstorbene Patienten)**

# Publikationen

**1.)** 26th annual Meeting of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists (EACTA 2011), 1. bis 4. Juni 2011 in Wien.

**Growth-differentiation factor 15 for risk stratification in cardiac surgery: a pilot analysis.**

Matthias Heringlake, Daniel Holz, Anna Beilharz, Nicola Gatz, Hermann Heinze, Julika Schön, Thorsten Hanke, Heinrich Volker Groesdonk

**2.)** In der Fachzeitschrift: Journal of the American College of Cardiology (JACC);

Vol. 61, No. 6, 2013

**Growth differentiation factor 15: A novel risk marker adjunct to the EuroSCORE for risk stratification in cardiac surgery patients.**

Matthias Heringlake, Efstratios I. Charitos, Nicola Gatz, Jan-Hendrik Käbler,

Anna Beilharz, Daniel Holz, Julika Schön, Hauke Paarmann, Michael Petersen,

Thorsten Hanke

# Lebenslauf

**Persönliche Daten:**

| | |
|---|---|
| Name: | Nicola Gatz |
| Geburtsdatum: | 24.01.1987 in Bremen |
| Staatsangehörigkeit: | deutsch |

**Schullaufbahn:**

| | |
|---|---|
| 1993- 1997 | Grundschule am Bunnsackerweg, Bremen-Habenhausen |
| 1997- 1999 | Orientierungsstufe, Schulzentrum Habenhausen |
| 1999- 2006 | Altes Gymnasium Bremen |
| 06/2006 | Abitur |

**Studium :**

| | |
|---|---|
| 10/2006 - 11/2012 | Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck |
| 09/2008 | 1.Staatsexamen |
| 04/2009 | Beginn einer Dissertationsarbeit in der Klinik für Anästhesiologie der Universität zu Lübeck bei Herrn Prof. Dr. Heringlake mit dem Thema: „Growth differentiation factor 15“ zur Risikostratifizierung bei herzchirurgischen Patienten. |
| 11/2012 | 2.Staatsexamen |

**Beruf:**

| | |
|---|---|
| Seit 04/2013 | Assistenzärztin in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik im Krankenhaus Winsen |

# Danksagung

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Matthias Heringlake für die Bereitstellung des Themas, für die hervorragende Betreuung während der gesamten Studiendurchführung, sowie für die kompetente Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit bedanken.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Schmucker dafür, dass ich meine Dissertationsarbeit in seiner Klinik anfertigen durfte.

Außerdem möchte ich mich bei all den Personen bedanken, die in irgendeiner Weise zum Gelingen dieses Projektes beigetragen haben.

Hierzu gehören die Anästhesisten sowie das Pflegepersonal der herzchirurgischen Stationen 15i und 19, die uns bei den Blutabnahmen geholfen haben und ohne die die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre. Auch Frau Ingrid Richter und Frau Silke Olssen waren durch ihre Hilfsbereitschaft bei der Beschaffung von Materialen maßgeblich am Erfolg beteiligt. Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Efstratios I. Charitos für die Hilfe bei der statistischen Auswertung unserer Daten bedanken.

Auch den Mitarbeiterinnen der Qualitätssicherung der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck Frau Jana Engelmann und Frau Anja Paap bin ich für die Erstellung der Qualitätssicherungsdatei zu Dank verpflichtet, da wir diese Daten zur Komplettierung unseres Datensatzes verwenden durften.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. med. Dibbelt sowie der Firma Roche, durch die die laborchemische Analyse der Blutproben in logistischer und finanzieller Hinsicht umgesetzt werden konnte.

Desweiteren möchte ich mich bei meinen beiden Mitdoktoranden Frau Anna Beilharz und Herrn Daniel Holz für die gute Zusammenarbeit während der Datenerhebung und Datenauswertung bedanken. Sie waren für mich in dieser Zeit nicht nur Kollegen, sondern auch tolle Freunde.

Besonderer Dank aber gebührt meinen Eltern, die mir nicht nur mein Medizinstudium und die Fertigstellung dieser Dissertationsarbeit ermöglicht haben, sondern mich auch in allen anderen Lebenssituationen stets liebevoll unterstützen.