

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Chirurgie  
Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie Frankfurt  
Direktor: Prof. Dr. Thomas Walther

**Perioperative Inflammation bei Hochrisikopatienten in der  
Herzchirurgie. Eine prospektive Beobachtungsstudie.**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Anita Maria Shakuntala Maitreyi Mittwede

aus Dalhousie (Indien)

Frankfurt am Main, 2018

|                             |                                 |
|-----------------------------|---------------------------------|
| Dekan:                      | Prof. Dr. Josef Pfeilschifter   |
| Referent:                   | Prof. Dr. Nestoras Papadopoulos |
| Korreferent:                | Prof. Dr. Ingo Marzi            |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 25.09.2019                      |

# Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Danksagung.....   | 7  |
| Zusammenfassung.....  | 8  |
| Abstract.....   | 10 |
| Abkürzungsverzeichnis:.....   | 12 |
| 1 Einleitung .....  | 13 |
| 1.1 Zielsetzung der Studie.....   | 13 |
| 1.2 Grundlagen.....   | 14 |
| 1.2.1 Ätiologie und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz.....                | 14 |
| 1.2.2 Diagnostik bei Herzinsuffizienz.....                                    | 16 |
| 1.2.3 Therapie der Herzinsuffizienz.....                                      | 17 |
| 1.2.4 Die akute kardiale Dekompensation bei chronischer Herzinsuffizienz..... | 19 |
| 1.2.5 Blutwerte.....  | 19 |
| 1.2.5.1 CRP.....  | 19 |
| 1.2.5.2 NT-proBNP.....  | 21 |
| 1.2.5.3 Procalcitonin.....  | 23 |
| 1.2.5.4 IL6.....  | 25 |
| 1.2.5.5 IL8.....  | 27 |
| 2 Material und Methoden.....  | 29 |
| 2.1 Primäre und sekundäre Endpunkte.....                                      | 29 |
| 2.2 Studiendesign und Aufklärung.....   | 29 |
| 2.2.1 Einschlusskriterien.....  | 30 |
| 2.2.2 Ausschlusskriterien:.....   | 30 |
| 2.3 Probengewinnung.....  | 30 |
| 2.4 Lagerung und Aufbereitung.....  | 31 |
| 2.5 Quantitative Bestimmung der Blutwerte.....                                | 31 |

|   |    |
|---|----|
| 2.5.1 CRP.....  | 31 |
| 2.5.2 NT-proBNP.....  | 32 |
| 2.5.3 Procalcitonin.....  | 32 |
| 2.5.4 IL6.....  | 33 |
| 2.5.5 IL8.....  | 33 |
| 2.6 Patientenkollektiv.....   | 34 |
| 2.6.1 Gruppe Eins.....  | 34 |
| 2.6.2 Gruppe Zwei.....  | 35 |
| 2.7 Programme für die statistische Auswertung und Signifikanztestung..... | 35 |
| 3 Ergebnisse.....   | 36 |
| 3.1 Allgemeine deskriptive Statistik.....                                 | 36 |
| 3.1.1 Alter.....  | 36 |
| 3.1.2 Risikofaktoren/Vorerkrankungen.....                                 | 37 |
| 3.1.2.1 Risikofaktor kardiale Dekompensation.....                         | 38 |
| 3.1.2.2 Aufnahme-EKG und Voroperationen.....                              | 39 |
| 3.1.2.3 NYHA-Stadien.....   | 40 |
| 3.1.2.4 Präoperative Ejektionsfraktion.....                               | 42 |
| 3.1.2.5 BMI.....  | 44 |
| 3.1.3 Operativer Eingriff.....  | 44 |
| 3.1.3.1 HLM-Zeit.....   | 45 |
| 3.1.4 Postoperative Komplikationen.....                                   | 46 |
| 3.1.5 Krankenhaus-Aufenthalt.....   | 48 |
| 3.1.6 Mortalität.....   | 49 |
| 3.2 Verläufe der perioperativ erhobenen Laborwerte.....                   | 50 |
| 3.2.1 CRP.....  | 51 |
| 3.2.2 NT-pro-BNP.....   | 52 |
| 3.2.3 Procalcitonin.....  | 53 |

|  |    |
|--|----|
| 3.2.4 IL6.....   | 55 |
| 3.2.5 IL8.....   | 56 |
| 3.3 Prüfungen auf Unterschied.....   | 57 |
| 3.3.2 Präoperative Risikofaktoren und präoperative Laborwerte.....           | 61 |
| 3.4 Zwischenfazit.....   | 70 |
| 3.5 Präoperative kardiale Dekompensation und postoperative Morbidität.....   | 70 |
| 3.5.1 Reanimation während oder nach der Operation.....                       | 70 |
| 3.5.2 Akutes Nierenversagen.....   | 71 |
| 3.5.3 Rethorakotomie.....  | 71 |
| 3.5.4 Neurologische Komplikationen.....                                      | 71 |
| 3.5.5 Low cardiac output, perioperativer Infarkt.....                        | 72 |
| 3.5.6 Präoperative kardiale Dekompensation und perioperative Mortalität..... | 72 |
| 4 Diskussion.....  | 73 |
| 4.1 Risikoprofile der Gruppen.....   | 73 |
| 4.2 Verlaufparameter.....  | 74 |
| 4.2.1 CRP.....   | 74 |
| 4.2.2 NT-proBNP.....   | 75 |
| 4.2.3 Procalcitonin.....   | 77 |
| 4.2.4 IL6.....   | 80 |
| 4.2.5 IL8.....   | 81 |
| 4.3 Gruppenspezifische Merkmale.....   | 81 |
| 5 Fazit.....   | 83 |
| Abbildungsverzeichnis.....   | 84 |
| Schriftliche Erklärung.....  | 85 |
| Lebenslauf.....  | 86 |
| Quellenverzeichnis.....  | 90 |





## **Zusammenfassung**

Die Herzinsuffizienz im hohen Lebensalter spielt wegen der demografischen Entwicklung in Deutschland eine zunehmende Rolle im perioperativen Setting der Herzchirurgie. Auch nehmen strukturelle Schäden und Dysfunktionen am Herzen aufgrund von chronischen kardiovaskulären Erkrankungen zu. Diese bedürfen oftmals einer operativen Intervention als Therapie. Zum perioperativen Monitoring werden verschiedene Laborwerte herangezogen, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen. In der vorliegenden Studie wurde das Augenmerk auf Hochrisikopatienten mit Herzinsuffizienz gelegt. Die Fragestellung behandelt, ob sich gewisse Entzündungsmarker bei Hochrisikopatienten, vor allem im hohen Lebensalter, bei verschiedenen Risikogruppen unterscheiden. Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, in der 94 Patienten perioperativ untersucht wurden. Diese wurden in zwei Gruppen mit jeweils 47 Patienten unterteilt. Die eine enthielt Patienten unter 75 Jahren mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion  $<35\%$ , einer operationsbedürftigen Mehrklappen-Erkrankung oder einer Herzklappendysfunktion, kombiniert mit einer operationswürdigen koronaren Herzkrankheit. In der zweiten Gruppe wählte man Patienten in einem Alter ab 75 Jahren mit einer operationsbedürftigen Herzkrankheit. Bestimmt wurden die Entzündungsparameter CRP, Procalcitonin, Interleukin 6 und Interleukin 8. Zusätzlich wurde NT-pro-BNP als Marker für Herzinsuffizienz bestimmt. Die Blutentnahmen erfolgten präoperativ, unmittelbar postoperativ, am 1., 2. und 5. Tag postoperativ. Die präoperativen Werte wurden mit dem Risikoprofil der Patienten in Korrelation gesetzt. Dabei stach heraus, dass bei Patienten mit stattgehabter kardialer Dekompensation die Werte von CRP, NT-proBNP, IL6 und IL8 signifikant erhöht waren. Postoperativ erlitten diese Patienten häufiger eine Rethorakotomie. Außerdem ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der postoperativen Entzündungsparameter und dem Auftreten einer postoperativen Sepsis oder Infektion. Hier zeigte sich, dass CRP erst ab dem 5. Tag postoperativ als Indikator für eine solche gewertet werden kann, während Procalcitonin, IL6 und IL8 schon unmittelbar postoperativ als Parameter für das Auftreten einer Sepsis oder Infektion herangezogen werden können. In der vorliegenden Studie wurden jedoch nicht die Zeitpunkte der postoperativen Komplikationen bestimmt, was eine Prüfung auf Unterschied mit den



postoperativen Entzündungswerten erschwert. Zwischen den perioperativen Verläufen der bestimmten Parameter gab es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Dies impliziert, dass eine Ejektionsfraktion <35%/eine Mehrklappen-Erkrankung und ein Alter über 75 Jahren bei gröstenteils normwertiger EF als ebenbürtige Risikofaktoren angesehen werden können.

## **Abstract**

Due to demographic changes in Germany, heart insufficiency in elderly people plays an increasing role in the perioperative setting of heart surgery. In addition to chronic heart disease, structural damage and heart dysfunction are also increasing, and often require surgical intervention. For perioperative monitoring, different blood tests are needed to detect possible complications in time. The aim of the current study was to focus on high risk patients with heart insufficiency in a perioperative setting, and examine whether certain inflammatory markers vary across different risk groups. Ninety-four patients were divided into two groups of 47 in this prospective observational study. One group comprised of patients under 75 years with left ventricular ejection fractions of less than 35%, multivalvular disease requiring surgery, or heart valve dysfunctions combined with coronary heart disease requiring surgery also. The second group included patients over 75 years with a heart disease which requiring surgery. The inflammatory markers CRP, procalcitonin, interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) were measured. Further NT-proBNP was measured as a marker for heart insufficiency. Blood samples were taken preoperatively, directly after surgery, and on the first, second, and fifth days following surgery. The preoperative parameters were correlated with the risk factors of the patients. Results showed that patients with cardiac decompensation in the past had significantly higher CRP, NT-proBNP, IL-6 and IL-8 levels. Postoperatively, these patients required thoracotomy as a revision surgery more frequently. The risk of complications such as acute kidney failure, reanimation during or after surgery, neurological complications, low cardiac output, cardiac infarction or mortality, did not increase in these patients. Further, a significant correlation was found between the height of postoperative inflammation markers and a sepsis or infection after surgery. This study showed that CRP can only be used as an indicator for sepsis on the fifth day post-surgery or later. On the other hand procalcitonin IL6 and IL8 can be seen as markers for infection or inflammation directly after surgery. One limitation of this study was that the exact time of complications post-surgery was not defined, making it difficult to test a correlation with postoperative inflammation markers. Further, there was no significant difference between the postoperative courses of the evaluated parameters between the two groups. This implies, that an ejection fraction <35%/a

mutivalvular disease and an age over 75 years with mainly normal ejection fraction can be seen as equal risk factors.

## **Abkürzungsverzeichnis:**

EDTA Ethylenediaminetetracetic acid

EF Ejection fraction

ZVK zentralvenöser Zugang

NT-proBNP N-terminales pro natriuretic brain peptide

CRP C-reaktives Protein

IL Interleukin

RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

HLM Herz-Lungen-Maschine

TIA transiente ischämische Attacke

ANV akutes Nierenversagen

PRIND prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit

BMI body-mass-index

SLE systemischer lupus erythematoses

GF growth factor

RA rheumatoide Arthritis

ACVB Aorto-Coronarer-Venen-Bypass

ACE-Hemmer Angiotensin converting enzyme-Hemmer

AT1-Blocker Angiotensin-Rezeptor 1 Blocker

ICD implantierbarer Cardioverter-Defibrillator

CRT cardiale resynchronisationstherapie

SEM Standard error of the mean (Standardabweichung des Durchschnitts)

MTA Medizinisch-Technische Angestellte

# 1 Einleitung

## 1.1 Zielsetzung der Studie

Mit der demografischen Entwicklung in Deutschland nimmt das Patientenkontinuum höheren Lebensalters kontinuierlich zu, was medizinisch mit neuen Herausforderungen verbunden ist. Gleichzeitig sind mit der immer schneller werdenden technischen Entwicklung und einem zunehmenden Know-how in den operativen Techniken der Herzoperationen mehr Eingriffe auch bei Hochrisikopatienten in der Herzchirurgie möglich. In den Medien wird immer wieder behauptet, dass ältere Patienten zu Unrecht bzw. mit fraglicher Indikation operiert würden, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht zu vertreten sei. Dieser Fragestellung gehen auch aktuelle Studien nach<sup>1,2</sup>; so untersuchten Sharabiani et al. das Langzeitüberleben bei Patienten über 65 Jahren nach Aortenklappenersatz mit oder ohne ACVB-Operation in Großbritannien. Sie fanden keinen Unterschied in der 8-Jahresmortalität zur Normalbevölkerung, danach nahm die Mortalität in der Studiengruppe jedoch signifikant zu.<sup>1</sup> Ältere Patienten leiden zunehmend an symptomatischen diastolischen Funktionsstörungen, die nicht mit einer verminderten Ejektionsfraktion einhergehen. Diese Patienten unterliegen degenerativen Prozessen und leiden oft an einer ausgeprägten Komorbidität.<sup>3</sup> Bei Sharabiani et al. zeigten Patienten, die unter mehreren Begleiterkrankungen leiden, eine höhere Mortalität. Vor allem Niereninsuffizienz und eine stark reduzierte linksventrikuläre EF gingen mit einer erhöhten Langzeitmortalität einher (>50%). Ebenfalls zeigte sich ein Nikotinabusus als ein entscheidender Risikofaktor, der die Mortalität um mehr als 50% steigern kann. Biancari et al. und Vasques et al.<sup>4</sup> fanden ebenfalls eine erhöhte Mortalität in zunehmendem Lebensalter.

Jüngere Patienten mit einer stark reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion und/oder fortgeschrittenem strukturellem Herzleiden stellen ebenfalls eine Hochrisikogruppe dar. So stellt sich die Frage, ob diese Hochrisikopatientengruppe ein vergleichbares Outcome wie die Patientengruppe mit höherem Lebensalter, aber im Schnitt besser erhaltener linksventrikulärer Funktion, hat. Perioperativ werden in der vorliegenden Studie die Entzündungsfaktoren CRP, Procalcitonin sowie die Interleukine 6 und 8 und das NT-proBNP als Marker für eine kardiale Belastung bestimmt. Es wird

evaluiert, ob sich Unterschiede der genannten Faktoren in den Verläufen an fünf verschiedenen Zeitpunkten zwischen zwei Hochrisikogruppen ergeben. Hauptziel dieser Arbeit ist es, zu evaluieren, ob ein hohes Lebensalter an sich einer Hochrisikokonstellation gleichzusetzten ist und somit seine Rolle als eigenständigen Risikofaktor zu überprüfen. Außerdem sollen die Verläufe mit anderen Studiengruppen mit einem ähnlichen oder geringeren Risikoprofil verglichen werden. Des Weiteren wurden in dieser Studie die präoperativen Risikofaktoren, der intraoperative Verlauf und die postoperativen Komplikationen erhoben. Diese sollen daraufhin überprüft werden, ob sie mit der Höhe der bestimmten Laborwerte in Zusammenhang stehen. In beiden Hochrisikogruppen ist eine strukturelle Herzerkrankung Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. Dabei handelt es sich hauptsächlich um erworbene Herzklappenvitien und koronare Herzerkrankungen bis hin zu ischämischen Kardiomyopathien. Insbesondere stellt sich die Frage, ob eine präoperativ stattgehabte kardiale Dekompensation als eigenständiger Risikofaktor für erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität gewertet werden kann und ob dieser Umstand signifikante Auswirkungen auf die perioperativ bestimmten Laborparameter hat.

## **1.2 Grundlagen**

### **1.2.1 Ätiologie und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz**

Die Herzinsuffizienz zeichnet sich durch ein Unvermögen des Herzens aus, die Peripherie in normalem Maße mit Sauerstoff angereichertem Blut zu versorgen.<sup>5</sup> Im kompensierten Stadium kann das Herzminutenvolumen im Ruhezustand im unteren oder oberen Normbereich liegen. Verantwortlich für die verringerte Herzleistung ist eine akut oder chronisch erhöhte Vor- und/oder Nachlast des Herzens, die zu einer erhöhten Wandspannung des Herzens führt, welche oftmals durch eine Dilatation des Ventrikels noch verstärkt wird. Als Ursache kommen Bluthochdruck, angeborene oder erworbene Herzklappenvitien, koronare Herzerkrankungen/Myokardinfarkt/ Myokardischämie, intrakardiale Links-Rechts-Shunts, extrakardiale Shunts, Kardiomyopathien entzündlicher, genetischer, toxischer (z.B. einige Chemotherapeutika, Alkohol) oder idiopathischer Ursache, chronische Herz-Rhythmus-Störungen (Bradyarrhythmien, Tachyarrhythmien) und hormonelle Störungen wie Hyperthyreose in Frage. In der westlichen Welt wurden koronare Herzerkrankungen und/oder arterielle Hypertonie als

häufigste Ursachen einer Herzinsuffizienz identifiziert.<sup>6,7</sup> Pathophysiologisch stellen die genannten Faktoren eine chronisch erhöhte Druck-oder Volumenbelastung und/oder eine strukturelle Schädigung des Herzens dar.<sup>8,9</sup> Das verminderte Herz-Minuten-Volumen führt zu einer Minderperfusion der peripheren Organe. Die Mesangiumzellen in der Niere detektieren dies, woraufhin Renin freigesetzt wird. Dies führt zu einer Freisetzung von Angiotensin I, welches von den Endothelzellen, vor allem des Lungenkreislaufs, in Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II bewirkt eine Vasokonstriktion und somit eine unmittelbaren Erhöhung des Blutdrucks. Zusätzlich erhöht Angiotensin II die Ausschüttung von Aldosteron und ADH, was zu Flüssigkeitsretention in der Niere führt und eine weitere Blutdruckerhöhung zur Folge hat. Parallel dazu entwickelt sich durch die verminderte Auswurfleistung ein chronisch erhöhter Sympathikotonus. So wird die Nachlast des Herzens weiter erhöht, das heißt, es pumpt gegen einen erhöhten Widerstand. So wird das ohnehin geschwächte Herz noch höheren Belastungen ausgesetzt. Es kommt zu einer pathologischen Veränderung, mit Fibrosierung verbundenen Hypertrophie und einer Dysfunktion des Pumpmechanismus. Neueste Erkenntnisse zeigen, dass der Herzinsuffizienz auch eine inflammatorische Komponente zukommt. Systemische und lokale Entzündungsreaktionen mit Ausschüttung von Cytokinen werden beobachtet.<sup>3,10</sup> So stellt sich die Frage, ob die in der Studie gemessenen Cytokine bei Patienten mit Zustand nach stattgehabter kardialer Dekompensation bereits präoperativ erhöht sind.

Studienrelevante Einteilung der Herzinsuffizienz:

Die Einteilung der Herzinsuffizienz kann auf vielfältige Weise erfolgen. Man kann zwischen einer Rechtsherzinsuffizienz, einer Linksherzinsuffizienz und einer Globalinsuffizienz unterscheiden. Außerdem kann die Herzinsuffizienz akut oder chronisch auftreten.<sup>11</sup> Die sinnvollste Einteilung bzw. Definition der Herzinsuffizienz für die durchgeführte Studie ist die der ventrikulären systolischen und diastolischen Funktionsstörung. Eine reduzierte Ejektionsfraktion ist unter anderem ein Einschlusskriterium in Gruppe I (Patienten unter 75 Jahren), wobei in Gruppe II (Patienten über 75 Jahren) die Ejektionsfraktion nicht ausschlaggebend für den Einschluss in die Studie ist, sondern lediglich eine Anamnese der Herzinsuffizienz vorliegen muss. So wird in Gruppe II von einer diastolischen Herzinsuffizienz ausgegangen, die in den meisten Therapiestudien unterrepräsentiert oder

Ausschlusskriterium ist.<sup>5(9)</sup> Als Maßstab dient also zum einen die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, zum anderen die Symptomatik und die manifeste mechanische Funktionsstörung des Herzens in Form eines Herzklappenvitiums und das Alter als zusätzlicher Risikofaktor.<sup>12,13</sup>

### **1.2.2 Diagnostik bei Herzinsuffizienz**

Hinweisend auf eine Herzinsuffizienz sind zunächst bestimmte Symptome und klinische Zeichen wie Müdigkeit, Husten, Flüssigkeitsretention, reduzierte physische Belastbarkeit und Dyspnoe, vor allem bei Belastung. Da diese Symptome nicht sehr spezifisch sind, ist eine weiterführende Diagnostik, auch im Sinne von differentialdiagnostischen Überlegungen essentiell. Diese erfolgt in Form eines 12-Kanal-EKGs und einer Basislabordiagnostik, die ein Blutbild, Serumelektrolyte, Kreatinin, Nüchternblutzucker, Leberenzyme und Urinstatus beinhalten sollte. Eine zusätzliche Bestimmung von BNP und NT-proBNP wird im akuten stationären Setting empfohlen. Für die Beurteilung der Herzfunktion und für die Diagnostik von strukturellen Störungen ist eine echokardiographische Untersuchung maßgebend. Diese erfolgt zunächst transthorakal.<sup>11(24-27)</sup> In der vorliegenden Studie wurden die Patienten transoesophageal echokardiographisch untersucht. So konnte eine genaue Beurteilung der präoperativen linksventrikulären Ejektionsfraktion, der Klappenmorpologie und der Stenose-/Insuffizienzgrade bzw. Druckgradienten erfolgen.<sup>14,15</sup> Die Verlaufsbeobachtung bei einem Patienten mit diagnostizierter chronischer Herzinsuffizienz erfolgt mit Hilfe der NYHA-Klassifikation:



*Tabelle 1: NYHA Klassifikation*

|                            |   |
|----------------------------|---|
| NYHA I<br>(asymptomatisch) | Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris.   |
| NYHA II (leicht)           | Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris, z.B. Bergaufgehen oder Treppensteigen. |
| NYHA III<br>(mittelschwer) | Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris, z.B. Gehen in der Ebene.                |
| NYHA III (schwer)          | Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.   |

Die Tabelle 1 zeigt die NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz nach Leistungsfähigkeit. (entnommen aus den AWMF Leitlinien NVL zur chronischen Herzinsuffizienz 2013, Langfassung, 1. Auflage, Version 7: S. 21).

### **1.2.3 Therapie der Herzinsuffizienz**

Die Therapie der Herzinsuffizienz gliedert sich in vier Bereiche:

1. Die Therapie der relevanten Prognosefaktoren, bzw. der Grund - oder Folgeerkrankungen wie KHK, vaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen oder Depression.<sup>16,17,18,19,20,21</sup> Außerdem kann eine nicht-pharmakologische Therapie (2.) in Form von Lebensstilveränderung sinnvoll sein. Diese wird durch Reduktion von Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholgenuss, Übergewicht und Bewegungsmangel umgesetzt und durch Rehabilitation, Training und Schulung unterstützt.<sup>22,23,24,25</sup> Je nach Flüssigkeitsbilanz kann eine moderate Limitierung der Flüssigkeitszufuhr von Nöten sein.<sup>26</sup> 3. Die kausale Therapie in Form

der invasiven oder operativen Beseitigung eines strukturellen Herzleidens: Revaskularisation oder Bypassoperation im Falle einer KHK, ein Klappenersatz bzw. eine Klappenrekonstruktion bei einem angeborenen oder erworbenen Klappenvitium und/oder eine Ventrikelrekonstruktion oder Aneurismektomie.<sup>27,,28,29,30,31,32</sup> Die pharmakologische Therapie setzt sich aus mehreren Bausteinen zusammen, die in den Pathomechanismus der Herzinsuffizienz eingreifen. Sie dient der Prognoseverbesserung und der Symptomlinderung. Die Basistherapie der systolischen Herzinsuffizienz erfolgt bei NYHA I-Patienten mit nachgewiesener systolischer Funktionsstörung (EF 35%-40%) und bei Patienten ab NYHA II grundsätzlich mit einem ACE-Hemmer oder bei Unverträglichkeit mit einem AT1-Blocker. Ab NYHA-Stadium II wird ein Beta-Rezeptorenblocker hinzugenommen, bei Zustand nach Myokardinfarkt oder begleitender Hypertonie schon ab Stadium I. Eine Flüssigkeitsretention wird ab NYHA II additiv sowohl mit Schleifendiuretika, als auch mit Thiaziden theapiert. Bei begleitender Hypertonie gibt man Thiazide auch schon ab NYHA I. Ab NYHA II mit Zustand nach Myokardinfarkt oder ab NYHA III mit persistierender Symptomatik werden noch Aldosteron-Antagonisten hinzugenommen. Herzglykoside werden zusätzlich bei chronischem tachiarhythmischen Vorhofflimmern oder als allgemeines Reservemittel bei Beschwerdepersistenz eingesetzt. Je nach Begleiterkrankung (z.B. Vorhofflimmern, intrakavitären Thromben oder Ventrikulaneurismata) erfolgt eine Antikoagulation. Bei begleitender persistierender arterieller Hypertonie oder Angina Pectoris wird die Therapie noch Amlodipin oder Felodipin ergänzt.<sup>33,34</sup> Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz kann eine apparative Therapie sinnvoll sein. Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit einer EF von <35% mit Reizleitungsstörung (QRS-Komplex  $\geq 120$ ms) und linksventrikulärer Dilatation ist ein biventrikulärer Schrittmacher (CRT) zu empfehlen. Vorher sollte jedoch überprüft werden, ob die medikamentöse Therapie optimiert und ausgeschöpft ist. Zur Primär - oder Sekundärprävention von Herzrhythmusstörungen kann ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) indiziert sein. Ebenfalls denkbar ist eine Kombination aus beiden Verfahren (CRT-ICD-Systeme).<sup>11(32-48)</sup>

## **1.2.4 Die akute kardiale Dekompensation bei chronischer Herzinsuffizienz**

Bei akuter kardialer Dekompensation ist eine Krankenhaus-Einweisung obligat. Im folgenden werden die klinischen Symptome, ihr Pathomechanismus und die daraus resultierende Therapie dargestellt. Eine (Ruhe-) Dyspnoe oder Tachypnoe ist oft das führende Symptom und wird beim Monitoring von einer niedrigen Sauerstoffsättigung (<90%) begleitet. Weitere klinische Zeichen sind Rasselgeräusche bei der Lungenauskultation (Lungenödem) und periphere Ödeme, häufig von einer Elektrolytverschiebung im Labor begleitet.<sup>35</sup> Zugrunde liegt eine Volumenbelastung, die mit Schleifendiuretika und verringerter Flüssigkeitsaufnahme behandelt wird. Wenn keine Hypotension vorliegt kann auch ein Nitroglyzerinpräparat dazu gegeben werden.<sup>36</sup> Zusätzlich oder ursächlich kann eine Herzrhythmusstörung vorliegen. Je nach Grunderkrankung kann es sich um eine tachykarde (z.B. Thachyarrhythmia bei Vorhofflimmern) oder bradykarde Herzrhythmusstörung (z.B. bei Reizleitungsstörung bei dilatativer Kardiomyopathie) handeln. Teilweise wurden bei solchen Patienten schon wiederholt ICD-Schocks erfolglos ausgelöst. Begleitend kann eine Hyper-, Hypo- oder Normotonie vorliegen, die entsprechend behandelt werden muss. Besonders kritisch ist eine Hypotension bei kardiogenem Schock, die mit positiv inotropen Substanzen oder bei Persistenz mit einer intraaortalen Ballonpumpe behandelt wird, was im postoperativen Setting in der vorliegenden Studie einige Male der Fall war. Wenn keine Besserung wahrscheinlich ist und alle anderen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden, sollte eine Herztransplantation in Erwägung gezogen werden. Wichtig ist auch die Therapie und Berücksichtigung der Grund- und Begleiterkrankungen wie z.B. Niereninsuffizienz / akutes Nierenversagen, koronare Herzkrankheit / akutes Koronarsyndrom, hypertensive Entgleisung, Diabetes, Schlaganfall, Pneumonie oder Lungenembolie.<sup>11(76-82)</sup>

## **1.2.5 Blutwerte**

### **1.2.5.1 CRP**

CRP (C-reaktives Protein) ist ein Protein mit fünf identischen kreisförmig angeordneten Untereinheiten, bestehend aus 206 Aminosäuren<sup>37</sup>. Es gehört zur Pentraxin-Familie, einer Vielzahl ähnlich aufgebauter Proteine, die verschiedene Rollen in der

Immunantwort einnehmen. Es wurde 1930 entdeckt und wird vor allem in der Leber, in kleinen Mengen aber auch von Makrophagen, in artherosklerotischen Plaques, im Epithel des Respirationstraktes und in der Niere (bei lokaler Entzündung) synthetisiert. Es gehört zu den „akute Phase Proteinen“. Das heißt, sein Serumspiegel ist bei Entzündungsreaktionen wie bakterieller Infektion und Gewebeerletzung bzw. -untergang z.B. bei einem Trauma, nach einer Operation, nach Verbrennungen, Myokardinfarkt oder Lungenembolie deutlich erhöht.<sup>38,39,40</sup> Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wie rheumathoider Arthritis und anderen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, malignen Tumorgeschehen und fortgeschrittener dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist das Serum-CRP ebenfalls erhöht. Darum stellen die letztgenannten Erkrankungen Ausschlusskriterien in der Studie dar, da diese die Ergebnisse verfälschen könnten.<sup>41</sup> Ausnahmen bilden virale Infektionen, Sklerodermie, Colitis ulcerosa, SLE, Leukämie, Dermatomyositis und eine "graft versus host"-Reaktion nach Transplantation, bei denen das CRP nur gering bis gar nicht erhöht ist, wenn sie isoliert auftreten. Auch bei Übergewicht, Nikotinabusus, Diabetes Typ 2, Kontrazeptivaeinnahme und Atherosklerose bzw. kardiovaskulärer Erkrankung kann es leicht erhöht sein.<sup>39,42,40(301, 427-428),43</sup> Seine Freisetzung wird vor allem durch IL 6 stimuliert. Die Höhe seiner Serumkonzentration steht in Zusammenhang mit der Gewebeerletzung bzw. der Größe des operativen Eingriffs und/oder dem Ausmaß der Entzündungsaktivität bei einer Infektion.<sup>37(1278-91)</sup> Seine Serumkonzentration kann aber interindividuell schwanken, was unter anderem auf eine genetisch bedingte Variabilität der Serumspiegel und der Bindung des CRP an seine Rezeptoren in verschiedenen Individuen zurück zu führen ist, weshalb die Verlaufsbeobachtung eine wichtige Rolle spielt. Es ist ein evolutionsgeschichtlich hoch konserviertes Protein. Im Organismus übernimmt es zahlreiche Funktionen im Entzündungsgeschehen: Es wirkt proinflammatorisch, indem es bestimmte Leukozyten über ihren Fc-Rezeptor bindet und somit die Freisetzung von Cytokinen stimuliert. Außerdem aktiviert es die Initiation des Komplementsystems auf defekten Membranen apoptotischer Zellen und Bakterienmembranen indem es mit Hilfe von calciumabhängigen "pattern recognition receptors" (PRRs) an Oberflächenantigene körperfremder Zellen, z.B.C-Lipopolysaccharide (daher der Name C-reaktives Protein) bestimmter Bakterien bindet. So führt es zu einer Initiierung der Kaskade des Komplementsystems, der die

Opsonisierung und anschließende Zytolyse und Phagozytose der apoptotischen Zelle folgt. Es hat also sowohl auf das zelluläre, als auch auf das humorale Immunsystem einen Einfluss.<sup>39,44</sup> Außerdem bindet es an bestimmte Anteile des Zellkerns (z.B. Histone, Chromatin).<sup>37(1278-91)</sup> Es wird vermutet, dass diese dadurch ebenfalls beseitigt werden und dadurch autoimmunen Prozessen vorgebeugt wird.<sup>45</sup> Es wirkt durch die Stimulation der Freisetzung von entzündungshemmenden Zytokinen auch antiinflammatorisch, nimmt also eine regulierende Rolle im Entzündungsgeschehen ein.<sup>38</sup> Seine Halbwertszeit beträgt 48 Stunden, seinen Höchstwert erlangt es ebenfalls nach ca. 48 Stunden nach einem akuten Ereignis, wie z.B. einer Operation. In der Leber wird es dann auch wieder abgebaut.<sup>37(1278-91)</sup>

### **Hypothese:**

Die Serumkonzentration von CRP sollte präoperativ auf niedrigem oder leicht erhöhtem Niveau im Vergleich zur Normalbevölkerung liegen. Ein leicht erhöhtes Niveau ließe sich durch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Übergewicht, Atherosklerose, Metabolisches Syndrom etc. erklären.<sup>42,40(301,427-28)</sup> Postoperativ ist ein leicht verzögerter Anstieg durch das Operationstrauma zu erwarten, der am zweiten postoperativen Tag seinen Höhepunkt erreichen sollte.<sup>39</sup>

#### **1.2.5.2 NT-proBNP**

ProBNP ist die Vorform des Hormons BNP (brain natriuretic peptide) und besteht aus 108 Aminosäuren. Durch Prozessierung und Reduktion des ProBNP auf 32 Aminosäuren entsteht BNP. Bei der Prozessierung entsteht als vermutlich biologisch inaktiver Spaltungsrest NT-proBNP, das aus 76 Aminosäuren besteht und im Falle der vorliegenden Studie im Serum gemessen wurde. Sein Wert entspricht annähernd der Blutkonzentration von BNP bei gesunden Probanden, wobei die Blutplasma-Konzentration von NT-pro-BNP bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ca. 2-10 Mal höher ist als die von BNP, was an der längeren Halbwertszeit von NT-proBNP liegt (1-2 h vs. 20min).<sup>46,47</sup> BNP wird hauptsächlich in den ventrikulären Herzmuskelzellen und kardialen Fibroblasten gebildet und auf einen Dehnungsreiz der Muskelfasern synthetisiert und frei gesetzt. Außerdem wird es auch im Gehirn gebildet, aus dessen Gewebe es auch initial isoliert wurde. Eine geringe Menge wird auch im Atrium des

Herzens produziert, wobei der relative Anteil mit zunehmender chronischer Herzinsuffizienz sinkt. Hauptreiz für seine Freisetzung ist folglich ein erhöhter Füllungsdruck der Ventrikel/eines Ventrikels bzw. eine erhöhte Vorlast oder auch ein stark ermüdetes Myokard. Ein erhöhtes intravasales Volumen begünstigt dies, z.B. bedingt durch eine Überstimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und daraus resultierende erhöhte Flüssigkeitsretention bei Herzinsuffizienz. Auch eine kardiale Dekompensation hat höhere Füllungsdrücke zur Folge. Eine erhöhte Wandspannung durch einen dilatierten Ventrikel (siehe "Bernoulli-Gesetz") oder ein strukturell geschädigter Ventrikel (nach Infarkt) begünstigen ebenfalls eine erhöhte Vordehnung des Ventrikelmyokards. NT-proBNP gilt somit als wichtigster diagnostischer und prognostischer Marker für eine akute oder chronische Herzinsuffizienz.<sup>48</sup> Die physiologische Funktion von BNP ist die Antagonisierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Es inhibiert die Freisetzung von Renin, sodass weniger Angiotensin II entsteht, und so eine Vasokonstriktion und ein langfristiger fibrotischer Umbau (Remodeling) des Ventrikels abgeschwächt oder verhindert werden. Im Endeffekt sorgt es für eine Vasodilatation und verstärkte Diurese durch zusätzliche Inhibition der Aldosteron-Produktion, Infolgedessen werden wieder niedrigere Füllungsdrücke erreicht. Es setzt an Rezeptoren in der Niere und Nebenniere an und sorgt dadurch für verstärkte Natrium-Ausscheidung und eine Senkung des Sympathikotonus.<sup>49</sup> Zusätzlich verhindert es eine Hypertrophie von kardialen und vaskulären Myozyten. Im weitesten Sinne wirkt es somit auch antihypertensiv. Außerdem wird vermutet, dass es eine Rolle im Knochenstoffwechsel spielt.<sup>47,50,51</sup> Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist sein Spiegel aufgrund einer verringerten Clearance erhöht.<sup>52</sup> Außerdem hängt die Höhe des gemessenen Wertes von Bestimmungsmethode, Alter und Geschlecht ab. Dennoch lassen sich aufgrund gewisser Schwellenwerte folgende Aussagen treffen: Bei NT-proBNP Werten <300ng/L ist eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen, bei Werten >450 ng/L (Alter über 50 Jahre) bzw. >900 ng/l (Alter 50-75 Jahre) bzw. >1800 ng/L (Alter über 75 Jahre) ist eine Herzinsuffizienz wahrscheinlich. Die Höhe des gemessenen Wertes korreliert außerdem mit den NYHA-Stadien.<sup>48(135-82)</sup>

## **Hypothese:**

Pro-BNP sollte bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, Z.n. kardialer Dekompensation oder bei Z.n. Myokardinfarkt bereits präoperativ erhöht sein. Postoperativ sollte sein Wert durch die mechanische Manipulation bzw. das physikalische Trauma am Herz und dem Wiedereinsetzen der Herzkontraktion nach dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zunächst stark erhöht sein und im postoperativen Verlauf wieder abfallen, sofern keine weiteren Komplikationen auftreten.

### **1.2.5.3 Procalcitonin**

Procalcitonin ist ein Polipeptid aus 116 Aminosäuren und stellt die Vorform des Hormons Calcitonin dar. Es wird vor allem in der Leber, aber auch in allen anderen "parenchymatösen Organen und differenzierten Zellen des Organismus" <sup>53</sup> produziert und dient als Biomarker für maligne Prozesse, weshalb Patienten mit malignen Erkrankungen aus der Studie ausgeschlossen wurden. Procalcitonin spielt im Immungeschehen eine modulatorische Rolle, die genaue Funktion ist jedoch ungeklärt. Bei einer Bakteriämie wird es zeitnah erhöht ausgeschüttet. Die Höhe des Serumwertes kann als Funktion der Infektionsschwere gesehen werden und erreicht nach 24 Stunden das Maximum. Auch bei Pilzinfektionen ist der Serumwert erhöht, bei viralen Infektionen jedoch ist es als Marker unbrauchbar.<sup>54,55</sup> Procalcitonin wird in der Herzchirurgie als zusätzlicher Entzündungsmarker bestimmt. Da das Blut während eines herzchirurgischen Eingriffs mit Herz-Lungen-Maschine ausgedehnten Kontakt mit Fremdoberflächen erfährt, wird das unspezifische Immunsystem aktiviert. Dieser Effekt wird durch die übliche Unterkühlung und den nicht pulsatilen Kreislauf bzw. die temporäre Minderperfusion verschiedener Körperpartien während des Eingriffs noch verstärkt. Das üblicherweise verwendete akute Phase Protein CRP ist somit ohnehin postoperativ erhöht und hat in diesem Fall keine spezifische Aussagekraft über den Entzündungs- bzw. Infektionsstatus des Patienten mit Bakterien oder Pilzen. Hier dient Procalcitonin als zusätzlicher überlegener Marker für Infektionen und als Prediktor für SIRS/Sepsis, hilft bei der Differenzierung von leichter und schwerer Sepsis und kann auf weitere Komplikationen hinweisen.<sup>56,54,57,58,59</sup> Procalcitonin wird zwar nach einem operativen Eingriff unter Einsatz einer Herz-Lungen Maschine ebenfalls vermehrt produziert, was auf eine Minderperfusion des Darmes zurückgeführt werden könnte

(Bakteriämie durch erhöhte Bakterientranslokation durch die Darmwand), steigt aber bei einem „systemic inflammatory response syndrom“ (SIRS) oder einer Sepsis auf noch höhere Werte an, d.h. >5 ng/ml, bzw. der normal nach dem Eingriff zu erwartende Abfall der Blutkonzentration von Procalcitonin bleibt aus.<sup>60</sup>



### **Hypothese:**

Das Serumprocalcitonin sollte bei den präoperativen Werten sehr niedrig sein oder unter der Nachweisgrenze liegen. Bei Patienten mit sehr fortgeschrittener Herzinsuffizienz, insbesondere mit Zustand nach kardialer Dekompensation, könnte es leicht erhöht sein, da aufgrund der chronischen Minderperfusion des Gastrointestinaltraktes und anderer Organe eine chronisch erhöhte Bakterieninvasion durch die Darmwand vorliegen könnte.<sup>54</sup> Postoperativ steigt Procalcitonin erfahrungsgemäß an und erreicht nach 24 bis 48 Stunden sein Maximum bei einem komplikationslosen Verlauf. Bei Komplikationen, vor allem postoperativen infektiöser Natur, sollte der Wert signifikant erhöht sein, wobei in der Literatur in diesem Fall meist Werte von 2-5 ng/ml als Schwellenwert festgestellt werden. Vor allem scheint aber die Kinetik des Serumspiegels wichtig zu sein, um eine Aussage treffen zu können, ob es sich um ein postoperatives nicht-infektiöses SIRS oder eine manifeste systemische Infektion handelt. Bei einem infektiösen Geschehen bleiben die Werte über Tage konstant hoch, während sie nach einer physiologischen Immunreaktion auf intraoperative Gewebeverletzung, Herz-Lungen-Maschine und perioperative Hypothermie (34°C in der vorliegenden Studie) innerhalb einer Woche wieder auf ihren Ausgangswert zurück sinken sollten.<sup>55,61</sup>

#### **1.2.5.4 IL6**

Das Interleukin 6 (IL6) - Gen wurde im Juni 1986 von Hirano et al identifiziert. Es ist ein Glykoprotein und es besteht aus einer Kette mit 184 Aminosäuren in Helixstruktur.<sup>62</sup> IL6 gehört zu den Cytokinen, Mediatorstoffen für interzelluläre Kommunikation, vor allem im lokalen und systemischen Entzündungsprozess. Ein erhöhter IL6-Spiegel im Blut tritt vor allem bei mechanischen Traumen, das heißt im vorliegenden Fall bei einem operativen Eingriff, auf. Es wird von zahlreichen Immunzellen wie Makrophagen, Monozyten, T- und B-Lymphozyten und Endothelzellen, Fibroblasten, Mesangiumzellen, Synovialzellen (z.B. bei RA), Gliazellen, Keratinozyten und Stomazellen im Knochenmark und verschiedenen Tumorzellen gebildet und ausgeschüttet. Für seine Produktion gibt es zahlreiche Stimuli: IL1 und Tumor Nekrose Faktor (TNF) - beides Interleukine -, Wachstumsfaktoren (PDGF ("platelet derived growth factor"), "epidermal GF" und "transforming GF"), bakterielle und virale Infektionen; LPS (Lipopolisaccharide) auf Bakterienoberflächen induzieren seine Freisetzung. Sein Plasmawert steigt schon nach einer Stunde nach dem Stimulus an. So

kann es, im Gegensatz zum CRP schon als früher Indikator für eine beginnende Sepsis fungieren und spielt daher auch in der Diagnostik der neonatalen Sepsis und bei Hochrisikopatienten eine entscheidende Rolle.<sup>63,64,65</sup> Es bewirkt außerdem zusammen mit IL1 und TNF-alpha einen Temperaturanstieg bis hin zum Fieber und die Leukozytenfreisetzung aus dem Knochenmark. Außerdem regt IL6 die Leberzellen am stärksten von allen Entzündungsfaktoren zur Produktion von Akutphase-Proteinen wie CRP und Serum Amyloid A an. Seine Halbwertszeit im Blut ist so gering, dass seine Blutkonzentration annähernd den Produktionsstatus im Körper widerspiegelt.<sup>66,62, 67</sup> IL6 nimmt zahlreiche Funktionen im Immungeschehen und bei akuten und chronischen Entzündungsreaktionen ein. Zum einen wirkt es als B-Zell-Differenzierungsfaktor. Zum anderen sorgt es für die Induktion und Produktion von Immunglobulinen wie Ig, IgM IgA und antiviraler Antikörper, für die T-Zell-Aktivierung und Differenzierung, für die Differenzierung von Makrophagen und Megakaryozyten und erleichtert den neutrophilen Granulozyten die Translokation zum Entzündungsgeschehen. Zusammen mit IL3 und 8 (u.a.) spielt es auch eine Rolle in der Hämatopoese. Außerdem ist es involviert in der Neoangiogenese, indem es die Produktion von VEGF (vascular endothelial growth factor) stimuliert.<sup>62</sup> Der IL6 Rezeptor besteht aus 2 Untereinheiten (Polypeptidketten): Eine Bindungseinheit, die 80kDa groß ist und nach Bindung von IL6 an die 130kDa Einheit bindet. Diese ist ein Oberflächen-Glykoprotein auf den Zellmembranen von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und Hepatozyten und wirkt antiinflammatorisch. 70 Prozent des IL-6 binden jedoch an einen frei in der Blutbahn zirkulierenden Rezeptor. Dieser IL-6-Rezeptor-Komplex kann an nahezu alle anderen kernhaltigen Zellen im Körper binden und wirkt proinflammatorisch.<sup>63(932-33),67</sup> Einer von 3 Phänotypen, der sogenannte "high producer" Typ des IL6 Genes, scheint mit gewissen chronisch (entzündlichen) Erkrankungen assoziiert zu sein: juvenile chronische Arthritis, Alzheimer, Osteoporose, KHK, Artherosklerose, Typ 2 Diabetes und vielen Krebserkrankungen.<sup>62,67</sup> Außerdem spielt IL6 auch eine Rolle bei Autoimmunerkrankungen, indem es die Differenzierung von Th0-Zellen in Th17-Zellen fördert, welche sowohl für chronische Entzündungen, als auch für Autoimmunerkrankungen mit verantwortlich und an malignen Prozessen beteiligt sind.<sup>68,69,70,63(1319-22)</sup>

## **Hypothese:**

Präoperativ sollte der Wert niedrig sein und postoperativ aufgrund des mechanischen Traumas ansteigen. Seinen Höchstwert sollte IL6 am Tag der Operation oder am ersten Tag danach erreichen. Am zweiten bis fünften Tag sollte wieder der prä-operative Wert erreicht werden.<sup>71</sup>

### **1.2.5.5 IL8**

IL8 (Interleukin 8) ist ein Polypeptid aus 72 Aminosäuren und gehört zu den Chemokinen, den chemischen „Lockstoffen“ des Immunsystems für andere Zellen. Chemokine werden in zwei große Gruppen eingeteilt: Die C-X-C Chemokine, zu denen IL8 gehört, und die C-C Chemokine. Das bedeutet, dass sich zwischen den ersten beiden Cysteinen noch eine andere Aminosäure befindet. Im Gegensatz dazu liegen bei der C-C Gruppe die ersten beiden Cysteine direkt nebeneinander. Während die C-X-C Gruppe, also auch das IL8, vor allem auf neutrophile Granulozyten und T-Lymphozyten wirkt, beeinflusst die C-C Gruppe vor allem Monozyten, eosinophile und basophile Granulozyten. IL8 wird in zahlreichen Immunzellen des Knochenmarks und der Peripherie gebildet (Monozyten, T-Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten), aber auch in Gefäß-Endothelzellen, Leberzellen, Bronchialepithel, Melanozyten, Keratinozyten, Haut-Fibroblasten und manchen Tumorzellen (z.B. bei Magentumoren). Es aktiviert vor allem neutrophile Granulozyten lysosomale Enzyme auszuschütten, andere Entzündungsmediatoren zu produzieren und sich an Endothelzellen zu binden, wobei die Konzentration entscheidend für den Grad der Aktivierung ist. Stimuli für seine Freisetzung sind IL1, Lipopolisaccharide von körperfremden Zellen und Tumor-Nekrose-Faktor; wobei es ca. zwei Stunden nach dem Stimulus seine Höchstwerte erreicht. Seine Halbwertszeit beträgt weniger als vier Stunden. Anhaltend erhöhte Werte zusammen mit einer IL-6 Erhöhung können auf eine Gewebhypoxie oder einen malignen Tumor hinweisen.<sup>72,66(108-9),73,74</sup> Der Großteil des zirkulierenden IL-8 ist an Erythrozyten gebunden.<sup>75</sup> Es gibt verschiedene IL Rezeptoren, die alle eine siebenfache transmembrane Domäne aufweisen und G-Protein gekoppelt sind. Man unterscheidet zwei verschiedene IL8-Rezeptoren, von denen einer spezifisch für IL8 ist, der andere bindet auch Chemokine der C-X-C Familie.<sup>76</sup>

**Hypothese:**

Präoperativ sollte der Wert niedrig sein, postoperativ sollte er im Rahmen des Eingriffs erhöht sein. Auch bei unkompliziertem Verlauf sollten erhöhte Werte bis zum fünften postoperativen Tag persistieren.<sup>71</sup>

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Primäre und sekundäre Endpunkte**

Als primärer Endpunkt der Studie ist zu untersuchen, ob sich die Verläufe der bestimmten Laborparameter in den beiden Risikogruppen signifikant unterscheiden. Als sekundäre Endpunkte werden die postoperative Morbidität und Mortalität in den jeweiligen Gruppen untersucht, quantifiziert und in Relation zu einander gesetzt. Außerdem werden die Patienten mit präoperativ stattgehabter kardialer Dekompensation näher in Bezug auf die Höhe der Laborparameter und das Auftreten von bestimmten postoperativen Komplikationen und Mortalität untersucht. Ebenfalls wird ein Fokus auf den Zusammenhang zwischen postoperativer Sepsis/Infektion und den Verlauf der bestimmten Entzündungsparameter gelegt.

### **2.2 Studiendesign und Aufklärung**

Es handelt sich um eine reine Beobachtungsstudie. Die Patienten, die die Einschlusskriterien für die Studie erfüllten und nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung in die Studie einwilligten, wurden eingeschlossen. Ein Abbruch der Studie war jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich und wurde von wenigen Patienten durch Verweigerung weiterer Blutentnahmen auch in Anspruch genommen. Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der Universitätsklinik der Goethe Universität Frankfurt genehmigt. Die Zielmenge war 100 Patienten, die mit 94 Patienten, die effektiv in der Studie blieben, fast erreicht wurde. Die Blutentnahmen erfolgten von Mai 2009 bis Dezember 2010.

### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Das Probandenkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Bei der einen mit Patienten unter 75 Jahren wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion kleiner 35 Prozent, also eine manifeste systolische Funktionsstörung, als Hauptauswahlkriterium herangezogen. Bei einer operationsbedürftigen Mehrklappen-Erkrankung oder einer Herzklappendysfunktion, kombiniert mit einer operationswürdigen koronaren Herzkrankheit wurde von einer kombiniert systolischen und diastolischen Funktionsstörung ausgegangen. In der zweiten Gruppe wählte man Patienten in einem Alter ab 75 Jahren mit einer operationsbedürftigen Herzkrankheit.

### **2.2.2 Ausschlusskriterien:**

Die Ausschlusskriterien waren die Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie, eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz, eine floride chronisch-entzündliche Erkrankung, eine akute Infektion oder ein malignes Geschehen wie ein bösartiger Tumor oder eine leukämische Erkrankung. Patienten die sich einem kathetergestützten Verfahren unterzogen wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen.

### **2.3 Probengewinnung**

Den Patienten wurde jeweils fünf Mal Blut entnommen. Die erste Blutentnahme erfolgte präoperativ bei der Aufnahme, spätestens am Tag vor der Operation über periphere venöse Blutentnahme und in seltenen Fällen über einen zentralvenösen Zugang (ZVK). Die zweite Blutentnahme erfolgte unmittelbar postoperativ auf der Intensivstation über den ZVK oder den arteriellen Zugang. Die dritte Blutentnahme erfolgte am ersten Tag postoperativ aus dem ZVK. Die vierte Blutentnahme erfolgte am zweiten Tag postoperativ, sofern noch ein ZVK vorhanden war aus diesem, ansonsten peripher über eine venöse Blutentnahme. Die fünfte Probengewinnung erfolgte am 5. Tag postoperativ, selten über einen ZVK, also meist durch periphere venöse Blutentnahme. Bei der Blutentnahme aus dem ZVK wurden aus einem beliebigen Schenkel zuerst ca. acht bis zehn ml Flüssigkeit aspiriert bevor die Blutentnahmeröhrchen befüllt wurden, um eine Verfälschung der Laborwerte durch Verdünnung oder Vermischung mit anderen Lösungen zu vermeiden. Danach wurde der Zugang gespült, desinfiziert und mit einem neuen Verschluss versehen. Die peripher venöse Blutentnahme erfolgte durch Aufsuchen einer Vene, meist im Cubitalbereich,

Anlegen eines Stauschlauchs am Oberarm, Desinfektion der Haut und anschließende Kanülierung der Vene meist mit Hilfe eines „Butterfliegs“ und selten mit Blutentnahmekanüle. Der Blutentnahme folgten das Zurückziehen der Kanüle und die Blutstillung mit einigen Tupfern, die mit Tape fixiert wurden.

## **2.4 Lagerung und Aufbereitung**

Für die Werte von Procalcitonin, pro-BNP und CRP wurde zusammen eine (braune) Serum-Monovette von der Firma Sarstedt mit einer Kapazität von 9 ml verwendet. Diese wurde unmittelbar in das Zentrallabor der Universitätsklinik Frankfurt am Main gesendet oder persönlich dort abgegeben, wo die oben genannten Werte zeitnah bestimmt wurden. Für die Interleukine wurde eine (rote) Plasma-EDTA-Monovette mit einer Kapazität von 4.7ml verwendet. Diese wurde unmittelbar persönlich in das Labor der Thorax-Herz- und thorakalen Gefäßchirurgie (THG) der Universitätsklinik Frankfurt gebracht, wo sie 10 min bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert wurde. Anschließend wurde das überstehende Plasma in eine Küvette pipetiert und kurzzeitig (3-4 Tage) bei -20°Celsius gelagert. Die langfristige Lagerung erfolgte bei -80°Celsius für ca. 2-8 Wochen, bis zur Bestimmung der Interleukine. Die Blutentnahmen erfolgten präoperativ meist durch den jeweiligen Dienst in der Ambulanz, ansonsten durch Doktoranden oder eine Medizinisch-Technische-Assistentin des THG-Labors. Die Doktoranden und MTAs bereiteten auch die Probenröhrchen der Interleukine für die Lagerung auf. Die genauen Nachweisverfahren für die Laborwerte werden im folgenden Kapitel beschrieben.

## **2.5 Quantitative Bestimmung der Blutwerte**

### **2.5.1 CRP**

Das CRP im Serum wurde mit Hilfe des Gerätes MODULAR P Roche/Hitachi, cobas c bestimmt.

Testprinzip:

Es handelt sich um einen immunologischen Trübungstest zur quantitativen In-vitro-Bestimmung von CRP in Humanserum und -plasma mit Roche/Hitachi cobas c Systemen. Es wurde ein immuntubidimetrischer Test benutzt: Durch Agglutination des

humanen CRP mit Latexpartikeln, die mit monoklonalen Anti-CRP-Antikörpern beschichtet werden, wird eine Reaktionsverstärkung erreicht. Anschließend wird das Maß der Trübung im Serum quantifiziert und in Zusammenhang mit der CRP-Menge im Serum gebracht. Der Grenzwert liegt bei 0,5mg/dl. Liegt der Wert höher, deutet dies auf ein entzündliches Geschehen im Körper hin.<sup>37(1278-91)</sup>

### **2.5.2 NT-proBNP**

Das NT-proBNP im Serum wurde mit Hilfe des Gerätes MODULAR ANALYTICS E170 von der Firma Roche bestimmt.

Testprinzip:

Es handelt sich um einen immunologischen in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von N-terminalem pro B-Typ natriuretischem Peptid in Humanserum und -plasma mit Elecsys und cobas e Immunoassay-Systemen. Dieser Test funktioniert über ein Sandwichprinzip, bestehend aus biotinylierten monoklonalen NT-proBNP-spezifischen Antikörpern (a), der Probe (b) (Antigen) in der Mitte und monoklonalen NT-proBNP-spezifischen Antikörpern (c), die mit einem Ruthinium-Komplex markiert sind. (a) bindet an Streptavidin beschichtete Mikropartikel, welche mit Hilfe einer Elektrode über magnetische Wechselwirkung fixiert werden. Die Probe (b) wird hinzugegeben und proBNP (Antigen) bindet an (a). Nach Waschen des Mediums und Zugabe von (c) wird das Ganze inkubiert und erneut gewaschen. Dann wird eine Spannung angelegt und die Messung der Chemilumineszenzemission durch Photomultiplier folgt. Der obere Grenzwert liegt bei 400pg/ml.<sup>48(135-82)</sup>

### **2.5.3 Procalcitonin**

Das Procalcitonin im Serum wurde mit Hilfe des Gerätes Cobas MODULA ANALYTICS E170 von der Firma Roche bestimmt.

Testprinzip:

Verwendet wurde der Elecsis BRAHMS PCT Test. Dies ist ein immunologischer in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von Procalcitonin an Elecsys und cobas e Immunoassay-Systemen. Er funktioniert mit Hilfe eines Sandwichprinzips, bestehend aus biotinylierter monoklonaler Procalcitonin-spezifischer Antikörper, die mit der Probe



(Antigen) beimpft werden. Dann wird ein monoklonaler Procalcitonin-spezifischer Antikörper, der mit Ruthinium-Komplex markiert ist, hinzugefügt. Der Procalcitonin-spezifische Antikörper bindet an Streptavidin beschichtete Mikropartikel, welche mit Hilfe einer Elektrode über magnetische Wechselwirkung fixiert werden. Dann wird eine Spannung angelegt und die quantitative Bestimmung erfolgt durch Messung der Chemilumineszenzmission mit Photomultipliern. Sein Grenzwert liegt bei 0,02 µg/l. <sup>77</sup>

#### **2.5.4 IL6**

IL6 wurde mit Hilfe des Magellansystems von der Firma Tecan analysiert, wobei ein Chemilumineszenz Modul verwendet wurde.

Testprinzip:

Es wurde der Chemilumineszenz ELISA/Test zur quantitativen Bestimmung von freiem IL6 verwendet. Dabei wird die ELISA Sandwich-Methode mit Immunoassay-Technik angewandt: Die Probe wird auf eine mit IL6 spezifischen monoklonalen Antikörpern beschichtete Mikroplatte gegeben und für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. In dieser Zeit bindet IL6 an die fixierten Antikörper. Anschließend wird die Lösung entfernt und die Platten gewaschen und getrocknet. Danach wird eine Lösung mit enzymgekoppelten polyclonalen, IL6 spezifischen Antikörpern dazu gegeben. Nach einer Inkubations- und Schwenkzeit von drei Stunden wird die Lösung abgewaschen und die Lumineszenzlösung (Luminol/Peroxid Substrat Lösung) hinzu gegeben. Nach 5-20 min kann die durch die im „Sandwichkomplex“ aktivierten Enzyme verursachte Lichtemission quantitativ gemessen werden und steht im proportionalen Zusammenhang zum freien IL6 in der Probe. Sein Grenzwert im Plasma liegt bei 10 ng/l.<sup>63(1319-22)</sup>

#### **2.5.5 IL8**

IL8 wurde mit Hilfe des Magellansystems von der Firma Tecan analysiert, wobei ein Chemilumineszenz Modul zur Anwendung kam.

Testprinzip:

Verwendet wurde der Chemilumineszenz ELISA/Test zur quantitativen Bestimmung von IL8. Es wird die ELISA Sandwich-Methode mit Immunoassay-Technik angewandt: Die Probe wird auf eine mit IL8 spezifischen monoklonalen Antikörpern beschichtete

Mikroplatte gegeben und für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. In dieser Zeit bindet IL8 an die fixierten Antikörper. Anschließend wird die Lösung entfernt und die Platten gewaschen und getrocknet. Danach wird eine Lösung mit enzymgekoppelten polyclonalen, IL8 spezifischen Antikörpern dazu gegeben. Nach einer Inkubations- und Schwenkzeit von drei Stunden wird die Lösung abgewaschen und die Lumineszenzlösung (Luminol/Peroxid Substrat Lösung) hinzu gegeben. Nach 5-20min kann die durch die im „Sandwichkomplex“ aktivierten Enzyme verursachte Lichtemission quantitativ gemessen werden und steht im proportionalen Zusammenhang zum freien IL8 in der Probe. Sein Grenzwert liegt bei 10ng/l im Plasma und 200ng/l in EDTA-Blut (Hämolytat).<sup>74(1323-25)</sup>

## **2.6 Patientenkollektiv**

In die Studie wurden 112 Patienten eingeschlossen. Die Patienten wurden prästationär in der Ambulanz der Klinik für Thorax-Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik der Goethe Universität Frankfurt am Main für die Studie und die Operation aufgeklärt. Hier erfolgte in den meisten Fällen auch die präoperative Blutentnahme, die in wenigen Fällen auch auf der Station durchgeführt wurde. 18 der Patienten wurden wieder aus der Studie ausgeschlossen. Gründe dafür waren die Teilnahme an anderen interventionellen Studien, das Verweigern der Patienten von mehr als zwei Blutentnahmen, das Erfüllen von Ausschlusskriterien (siehe 3.1.2) oder das Nichterfüllen von Einschlusskriterien (siehe 3.1.1, z.B. Minimalinvasiver, apikaler Eingriff statt offene Operation), wobei die letzten beiden Gründe sich oft erst im Nachhinein beim genaueren Studieren der Arztbriefe der Herzchirurgie ergaben. So verblieben effektiv 94 Patienten für die Datenerhebung. Davon waren 71 Patienten männlichen und 23 Patienten weiblichen Geschlechts.

### **2.6.1 Gruppe Eins**

47 Patienten gehören der Gruppe Eins an, die ein Kollektiv unter 75 Jahren mit einer diagnostizierten ischämischen Kardiomyopathie, einer Mehrklappenerkrankung, oder einer Herzinsuffizienz mit einer EF unter 35 Prozent darstellen und sich einer Bypassoperation oder einem Herzklappeneingriff unterzogen. Wenn keine der oben genannten Vorerkrankungen bestand, waren ein Mehrklappeneingriff oder ein

Kombinationseingriff, bestehend aus Bypassoperation und Klappeneingriff oder einem der genannten und einem Aorteneingriff Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie. In Gruppe Eins befinden sich 36 Männer und 11 Frauen.

### **2.6.2 Gruppe Zwei**

47 Patienten lassen sich Gruppe Zwei, das heißt Patienten ab 75 Jahren mit einer Anamnese der Herzinsuffizienz aufgrund einer operationswürdigen Herzerkrankung (nicht minimal-invasiver Herzklappeneingriff oder Bypassoperation) zuordnen. In Gruppe Zwei befinden sich 35 Männer und 12 Frauen.

## **2.7 Programme für die statistische Auswertung und Signifikanztestung**

Für die statistische Auswertung wurden verschiedene Programme verwendet. Für die Abbildung 13 bis Abbildung 17, die die perioperativen Verläufe der Laborparameter darstellen, wurde das Regressionsprogramm (R-Programm) verwendet.<sup>78</sup> Die Abbildungen 18 bis 21, die die Verläufe der Entzündungsparameter bei Patienten mit und ohne postoperativer Sepsis/Infektion darstellen, wurden mit dem Regressionsprogramm RStudio (<https://www.rstudio.com>) erstellt. Die Abbildung 10 zur Darstellung der perioperativen Komplikationen wurde mit Hilfe von Windows Excel erstellt. Alle anderen Graphiken und Berechnungen wurden mit BIAS Version 9 und 10 erstellt und berechnet. Als Signifikanztest zur Prüfung von Unterschieden der in dieser Arbeit ausschließlich nicht parametrischen Variablen wurde der Man-Whitney-U-Test im Bias Programm eingesetzt. Als signifikant wurde ein Unterschied ab einem p-Wert  $<0,05$  gesehen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine deskriptive Statistik

##### 3.1.1 Alter

Die folgenden Darstellungen verdeutlichen die Altersverteilung in den beiden Gruppen.

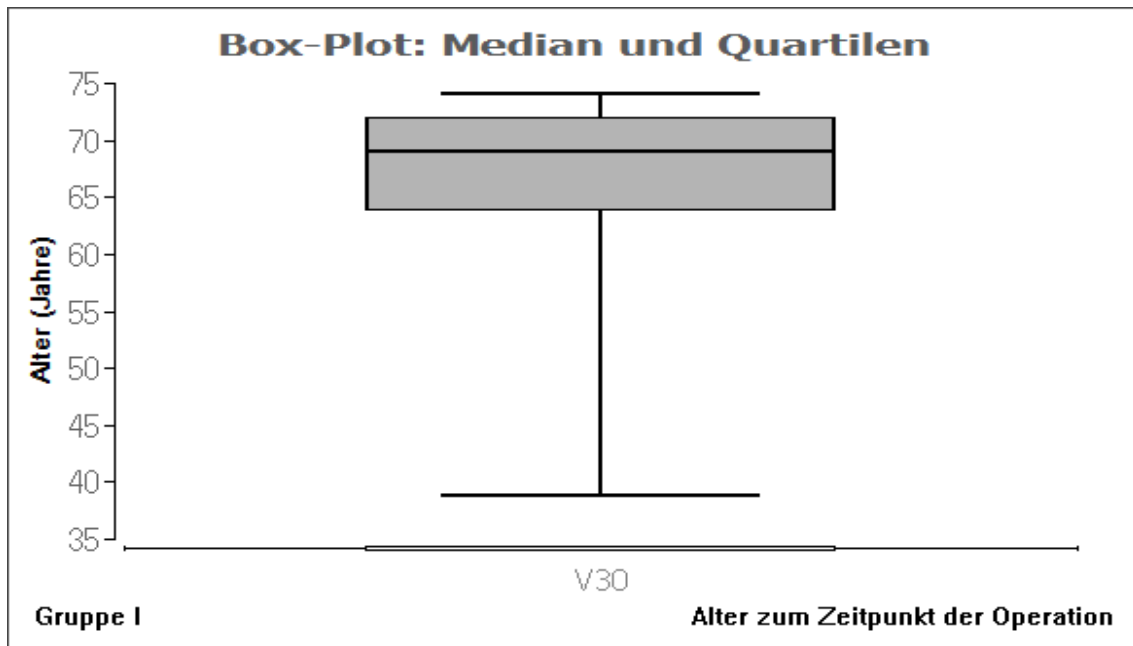


Abbildung 1: Altersverteilung in Gruppe I

Abbildung 1 zeigt eine Boxplot-Darstellung der Altersverteilung in Gruppe I. Der Altersmedian liegt bei 69 Jahren. Zum Zeitpunkt der Operation war der jüngste Patient 39 und der älteste 74 Jahre alt. 75 % der Patienten befanden sich im Alter von 64-72 Jahren.

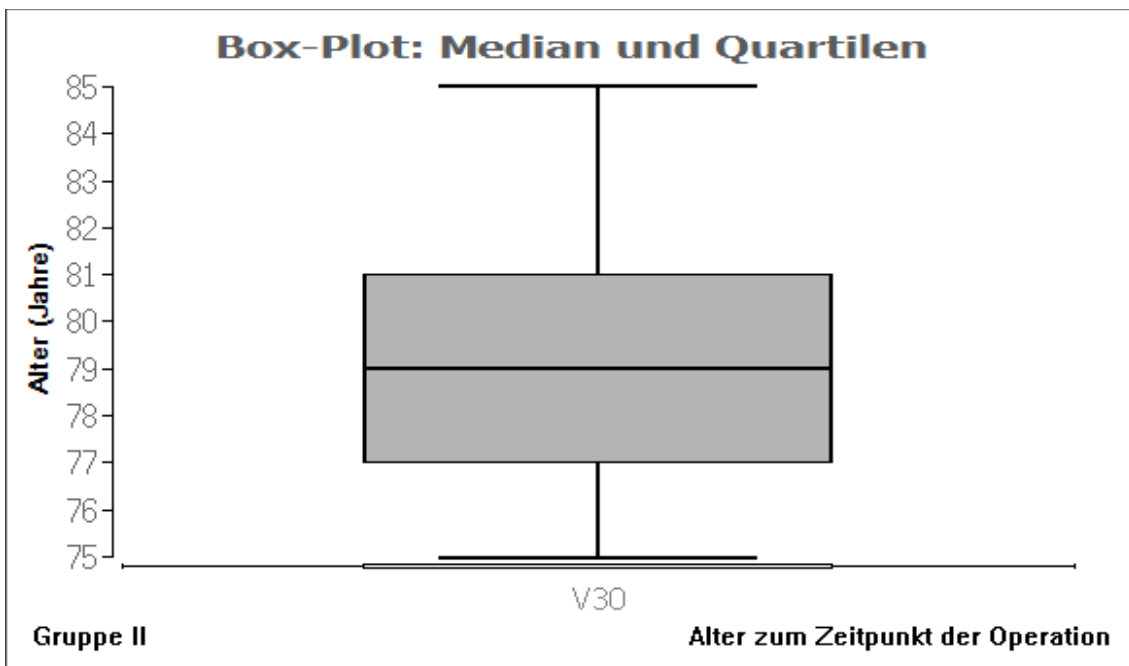


Abbildung 2: Altersverteilung in Gruppe II

Abbildung 2 zeigt eine Boxplot-Darstellung der Altersverteilung in Gruppe II. Der Altersmedian liegt bei 79 Jahren. Zum Zeitpunkt der Operation ist der jüngste Patient 75 und der älteste 85 Jahre alt. 75% der Patienten befinden sich im Alter von 77-81 Jahren.

### 3.1.2 Risikofaktoren/Vorerkrankungen

Dargestellt werden die Risikofaktoren und Vorerkrankungen des Patientenkollektivs, wobei ein einzelner Patient auch gleichzeitig mehrere Risikofaktoren/Vorerkrankungen aufweisen kann.

#### Gruppe I

In Gruppe I litten zum Zeitpunkt der Operation 39 Patienten unter einem Hypertonus, 13 unter pulmonaler Hypertonie, 16 unter Diabetes, 28 unter Hypercholesterinämie, mindestens 13 (27.7 Prozent) hatten geraucht oder rauchten zu dem Zeitpunkt (Dunkelziffer vermutlich höher: laut dem Bundesministerium für Gesundheit rauchen 29,7 Prozent der Männer und Frauen der Gesamtbevölkerung ab 18 Jahren.<sup>79</sup> Hier haben wir es mit einer kardiovaskulären Risikogruppe zu tun, in der der Anteil noch

höher sein dürfte.), vier hatten schon einmal einen Apoplex oder eine TIA/PRIND erlitten, drei litten unter pAVK, 10 unter COPD, 32 unter KHK und 15 hatten schon einmal einen Herzinfarkt erlitten.

#### Gruppe II

In Gruppe II litten 37 Patienten unter einem Hypertonus, 11 unter pulmonaler Hypertonie, 13 unter Diabetes, 37 unter Hypercholesterinämie, mindestens einer (2,1 %) hatte geraucht oder rauchte zu dem Zeitpunkt (siehe Gruppe I), vier hatten bereits einmal einen Apoplex oder eine TIA/PRIND erlitten, vier litten unter pAVK, 13 unter COPD, 36 unter KHK und acht hatten schon einmal einen Herzinfarkt erlitten.

#### 3.1.2.1 Risikofaktor kardiale Dekompensation

In Gruppe I erlitten 20 Patienten schon einmal eine kardiale Dekompensation und in Gruppe II fünf Patienten, was in den folgenden beiden Darstellungen (Abbildung 3, Abbildung 4) veranschaulicht wird.

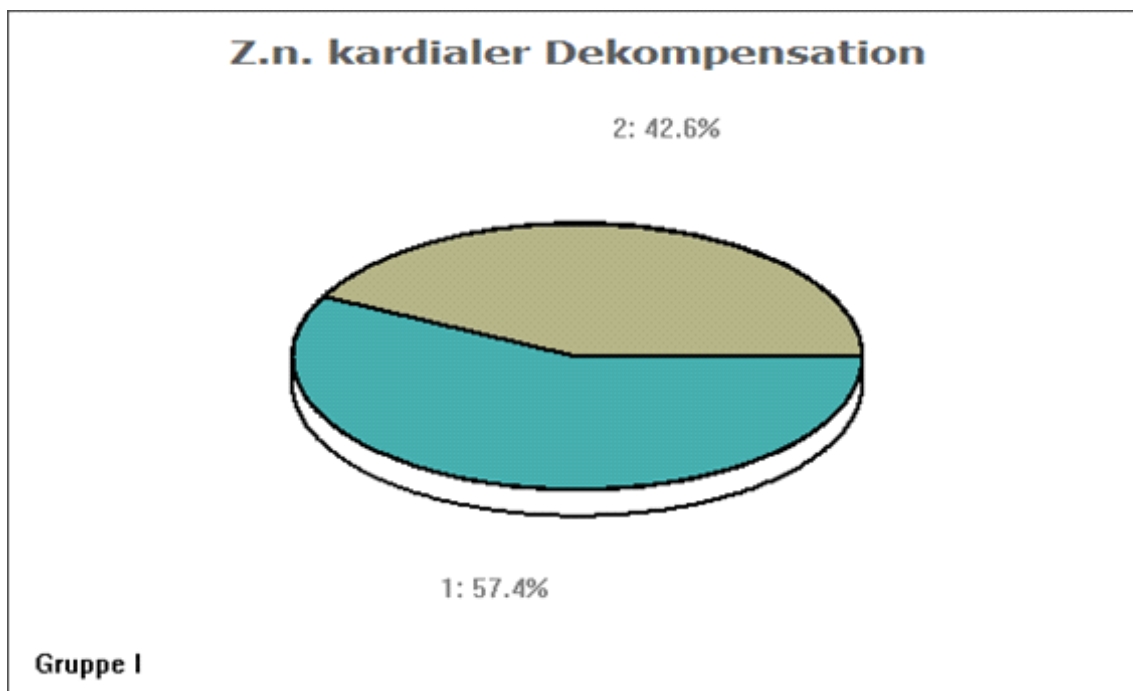


Abbildung 3: Pat. mit Z.n. kardialer Dekompensation Gruppe I

Abbildung 3 zeigt den Anteil der Patienten aus Gruppe I, die vor Krankenhaus-Aufnahme schon einmal eine kardiale Dekompensation erlitten haben. 1 (türkis) = keine Merkmalsträger, 2 (grau) = Z.n. kardialer Dekompensation = Merkmalsträger.

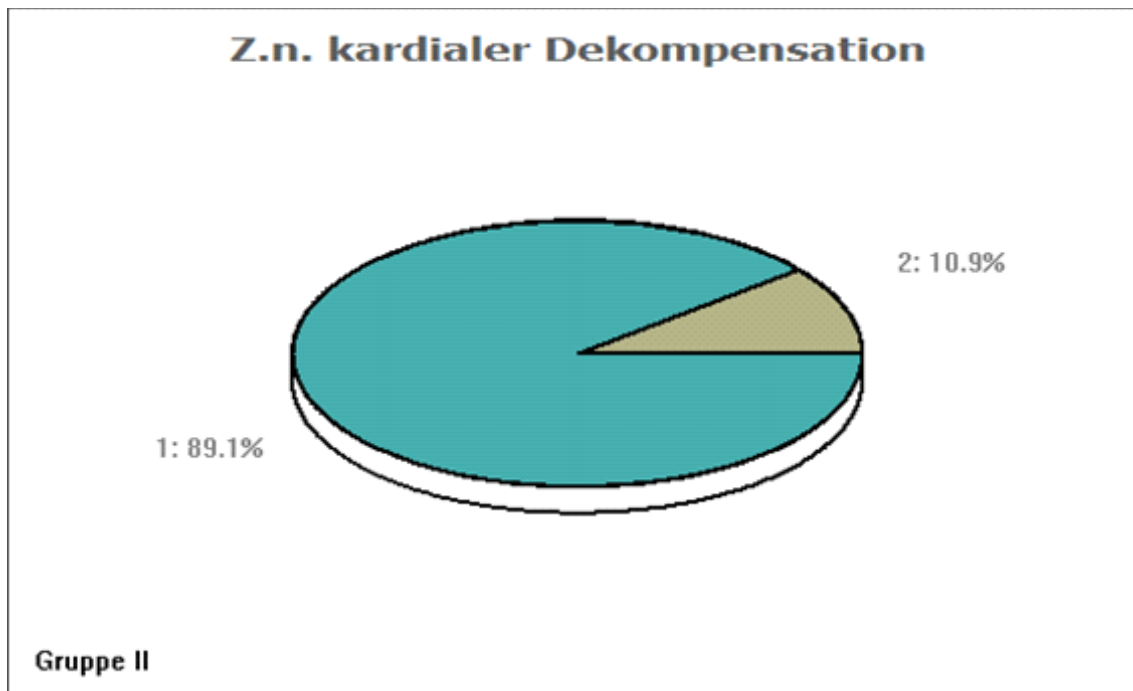


Abbildung 4: Pat. mit Z.n. kard. Dekompensation Gruppe II

Abbildung 4 zeigt den Anteil der Patienten aus Gruppe II, die vor Krankenhausaufnahme schon einmal eine kardiale Dekompensation erlitten haben. 1 (türkis) = keine Merkmalsträger, 2 (grau) = Z.n. kardialer Dekompensation = Merkmalsträger.

### 3.1.2.2 Aufnahme-EKG und Voroperationen

#### Gruppe I

Im Aufnahme-EKG der Gruppe I zeigten 39 Patienten einen Sinusrhythmus, acht ein Vorhofflimmern und sieben leiden anamnestisch unter paroxysmalem Vorhofflimmern. In Gruppe I unterzogen sich zwei Patienten schon einmal einer ACVB-Operation und einer bereits einer Klappenoperation.

#### Gruppe II

Im Aufnahme-EKG der Gruppe II zeigten 38 Patienten einen Sinusrhythmus, acht ein Vorhofflimmern, vier leiden anamnestisch unter (paroxysmalem) Vorhofflimmern und ein Patient unter einer sonstigen, nicht näher bezeichneten Herz-Rhythmus-Störung. Drei unterzogen sich schon einmal einer ACVB-Operation, einer bereits einer Klappenoperation und ein Patient einer Kombinationsoperation aus beiden genannten Verfahren.

### 3.1.2.3 NYHA-Stadien

#### Gruppe I

Bei Aufnahme befanden sich drei Patienten in den NYHA Stadien 0-I, 40 in den NYHA Stadien II-III oder III und 5 Patienten in den NYHA Stadien III-IV oder IV.

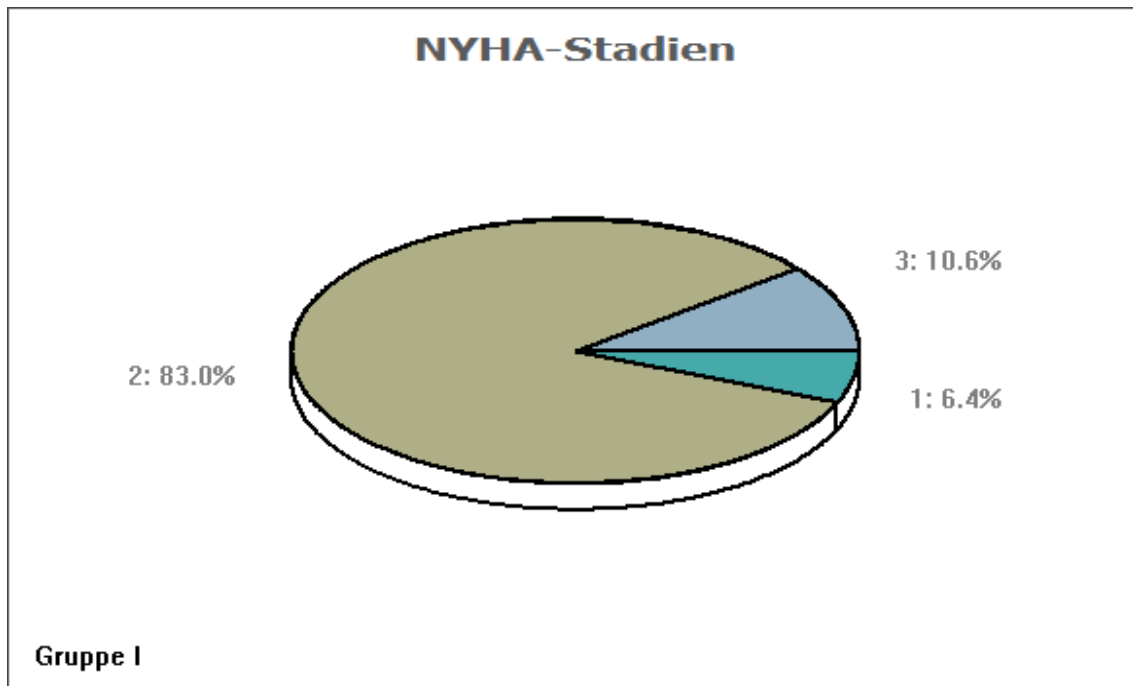


Abbildung 5: NYHA-Stadien Gruppe I

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der präoperativen NYHA-Stadien in Gruppe I.

1= NYHA-Stadium 0-I,

2= NYHA-Stadium II-III/III,

3= NYHA-Stadium III-IV/IV.



## Gruppe II

Bei Aufnahme befanden sich 6 Patienten in den NYHA Stadien 0-I, 36 in den NYHA Stadien II-III oder III und fünf Patienten in den NYHA Stadien III-IV oder IV.

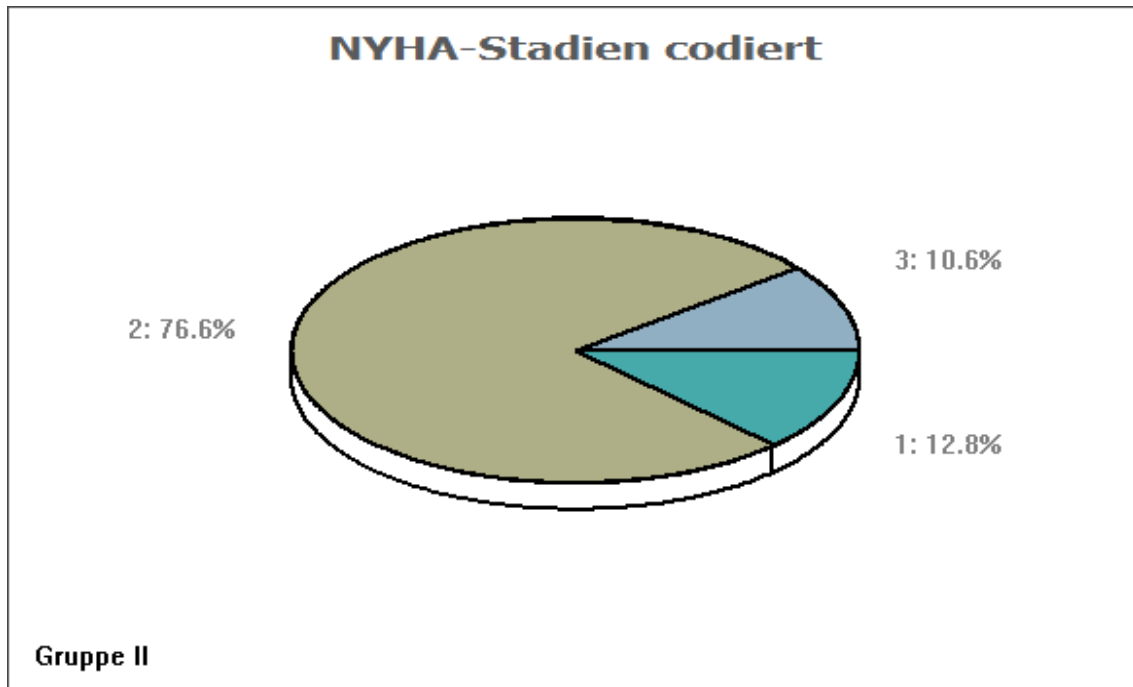


Abbildung 6: NYHA-Stadien Gruppe II

Abbildung 6 zeigt die Verteilung der präoperativen NYHA-Stadien in Gruppe II.

1= NYHA-Stadium 0-I,

2= NYHA-Stadium II-III/III,

3= NYHA-Stadium III-IV/IV.

### 3.1.2.4 Präoperative Ejektionsfraktion

#### Gruppe I

Die Ejektionsfraktion bei Aufnahme war bei 19 Patienten auf weniger als 35% reduziert, 11 hatten eine mittlere EF von 36-50% und 18 eine gute EF von über 50 %.

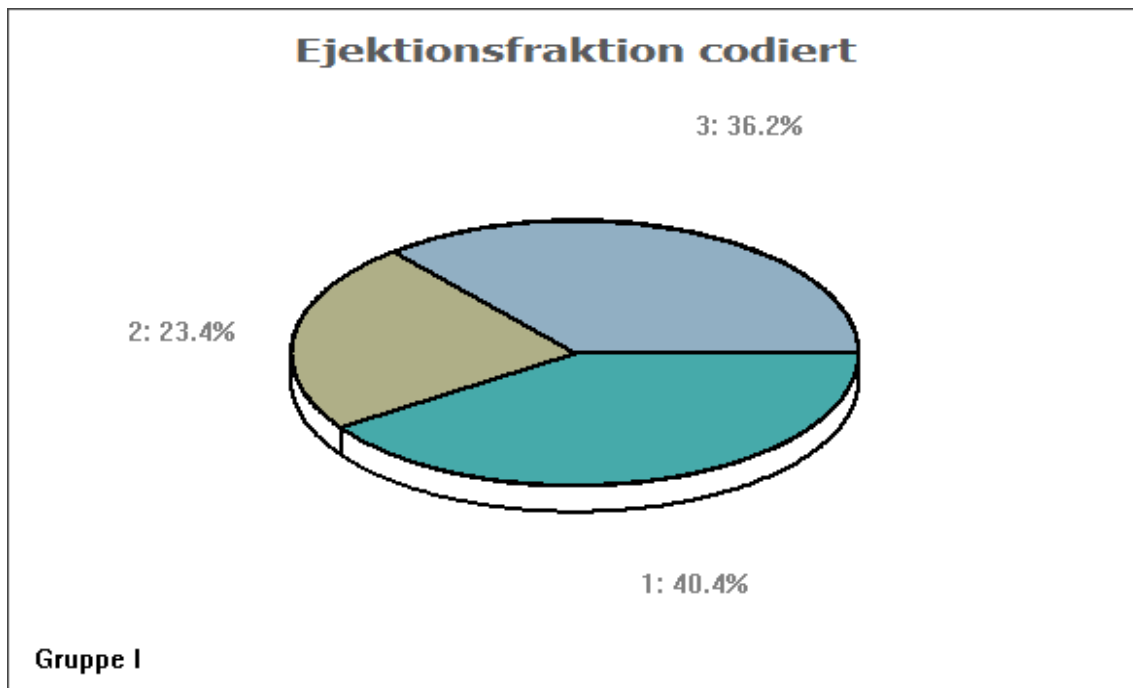
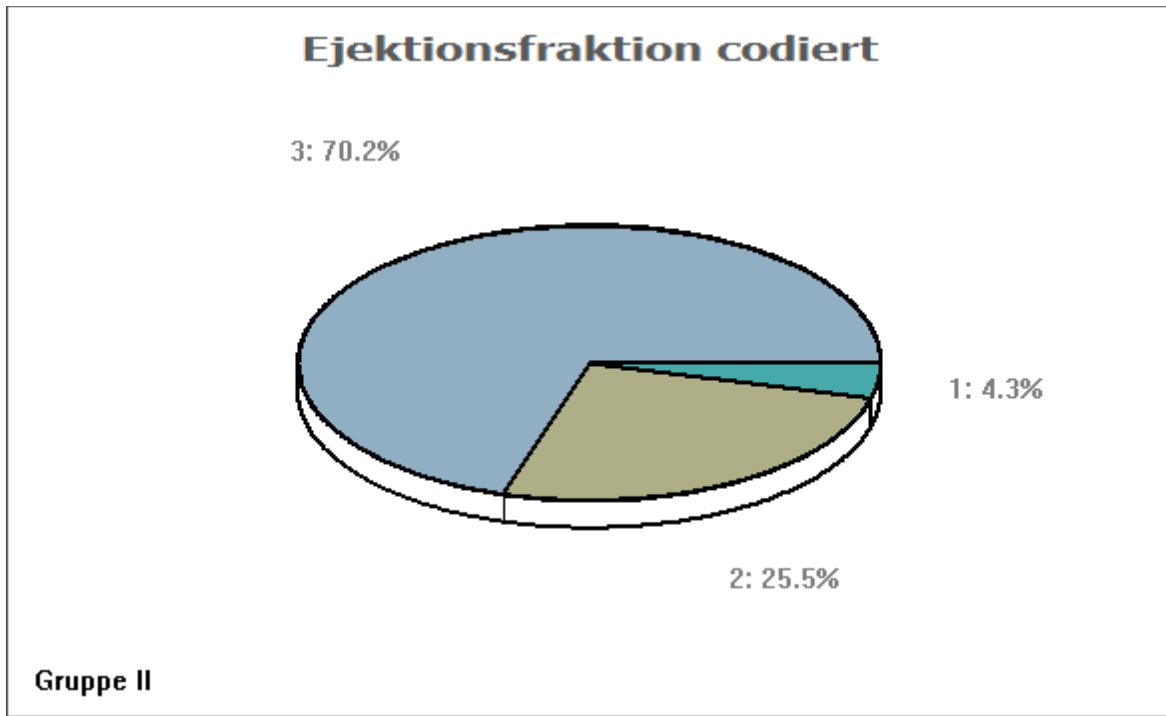


Abbildung 7: EF Gruppe I

Abbildung 7 zeigt die Anteile der präoperativen EF in Gruppe I. 1= EF $\leq$ 35 %, 2= EF 36-50 %, 3= EF>50 %

#### Gruppe II

Die Ejektionsfraktion bei Aufnahme war bei zwei Patienten (4,3 %) auf weniger als 35 % vermindert, 12 hatten eine mittlere EF von 36-50 % und 33 eine gute von über 50 %.



*Abbildung 8: EF Gruppe II*

Abbildung 8 zeigt die Anteile der präoperativen EF in Gruppe II.  
1= EF ≤ 35 %, 2= EF 36-50 %, 3= EF > 50 %

### 3.1.2.5 BMI

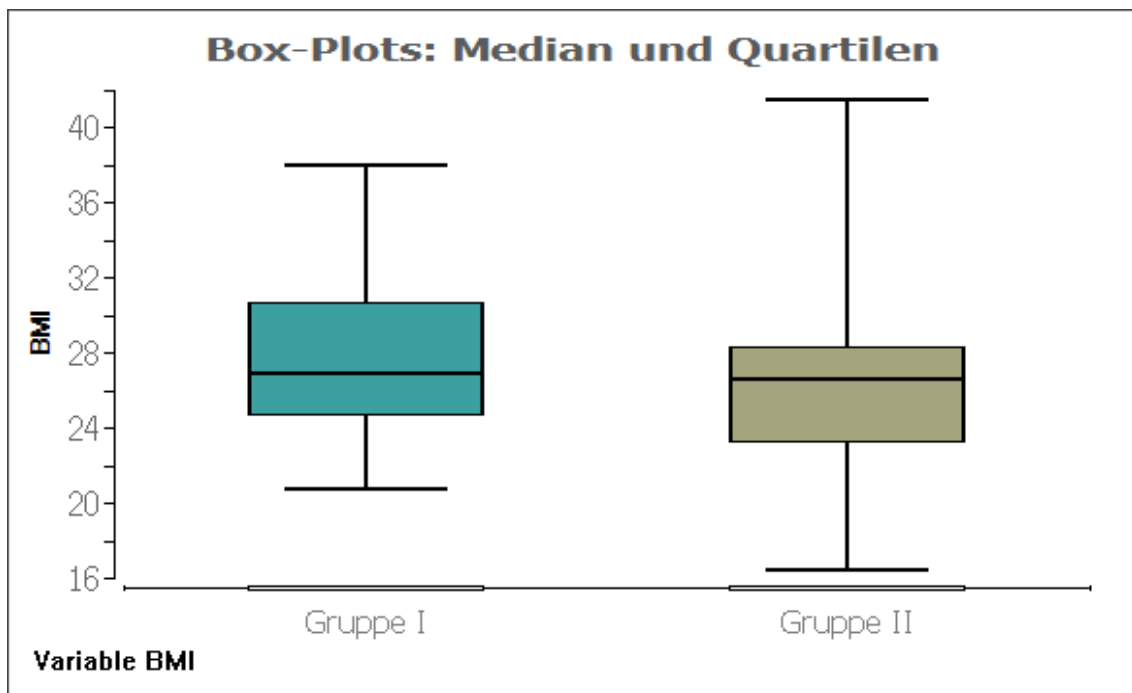


Abbildung 9: Boxplot-Darstellung der Verteilung des BMIs in Gruppe I und Gruppe II

Abbildung 9 stellt die Verteilung des BMIs in den beiden Gruppen graphisch dar.

In Gruppe I erreichen die Patienten in der Tendenz höhere BMI Werte als die Patienten in Gruppe II.

### 3.1.3 Operativer Eingriff

#### Gruppe I

Während der Durchführung der Studie unterzogen sich in Gruppe I 14 Patienten einer Operation an einer Herzklappe, wovon fünf sich zusätzlich einem Aorteneingriff unterzogen, 6 Patienten unterzogen sich einer Operation an zwei oder mehr Klappen, 10 einer ACVB-Operation und 18 Patienten einem Kombinationseingriff, bestehend aus einer ACVB-Operation und einem Klappeneingriff (eine oder mehrere Klappen), von denen sich einer zusätzlich an der Aorta operieren ließ. Ein Patient musste während des Eingriffs reanimiert werden.

## Gruppe II

Während der Durchführung der Studie unterzogen sich in dieser Gruppe 14 Patienten einer Operation an einer Herzklappe, wovon einer sich zusätzlich einem Aorteneingriff unterzog, fünf Patienten unterzogen sich einer Operation an zwei oder mehr Klappen, wovon einer zusätzlich an der Aorta operiert wurde, 10 einer ACVB - Operation und 18 Patienten einem Kombinationseingriff, bestehend aus einer ACVB-Operation und einem Klappeneingriff (eine oder mehrere Klappen), von denen sich drei zusätzlich an der Aorta operieren ließen. Zwei Patienten mussten während der Operation reanimiert werden.

### 3.1.3.1 HLM-Zeit

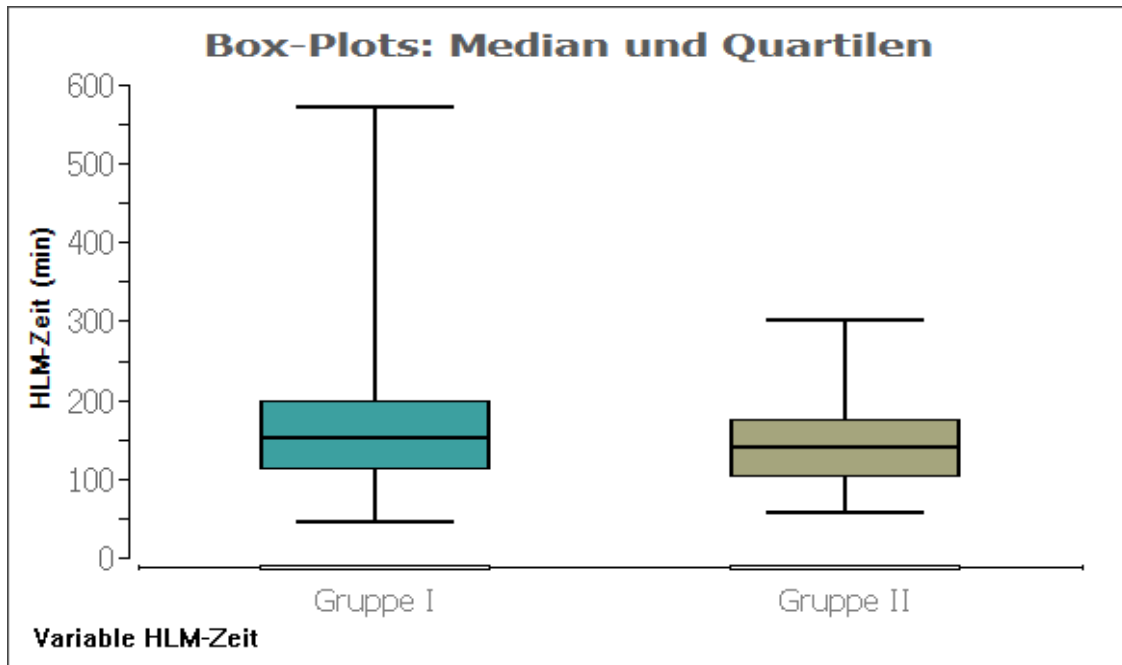


Abbildung 10: HLM-Zeit beider Gruppen

Abbildung 10 zeigt die HLM-Zeit beider Gruppen. In Tabelle 2 sind die Eckdaten dargestellt.

Tabelle 2: HLM-Zeit

| Gruppe | Minimum[min] | Maximum [min] | Median [min] | Mittelwert ( $\pm$ Standardabweichung) |
|--------|--------------|---------------|--------------|--|
| I      | 48           | 572           | 152          | 167 ( $\pm$ 14)                        |
| II     | 59           | 300           | 139          | 147 ( $\pm$ 9)                         |

### 3.1.4 Postoperative Komplikationen

Bei den im Folgenden dargestellten postoperativen Komplikationen ist ein Patient oft auch von mehreren Komplikationen betroffen. Die Häufigkeit der Komplikationen wird jedoch einzeln aufgeschlüsselt. Es gibt keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten vom Auftreten der einzelnen Komplikationen zwischen den beiden Gruppen. Die Signifikanzprüfung wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (Vierfeldertafel) durchgeführt.

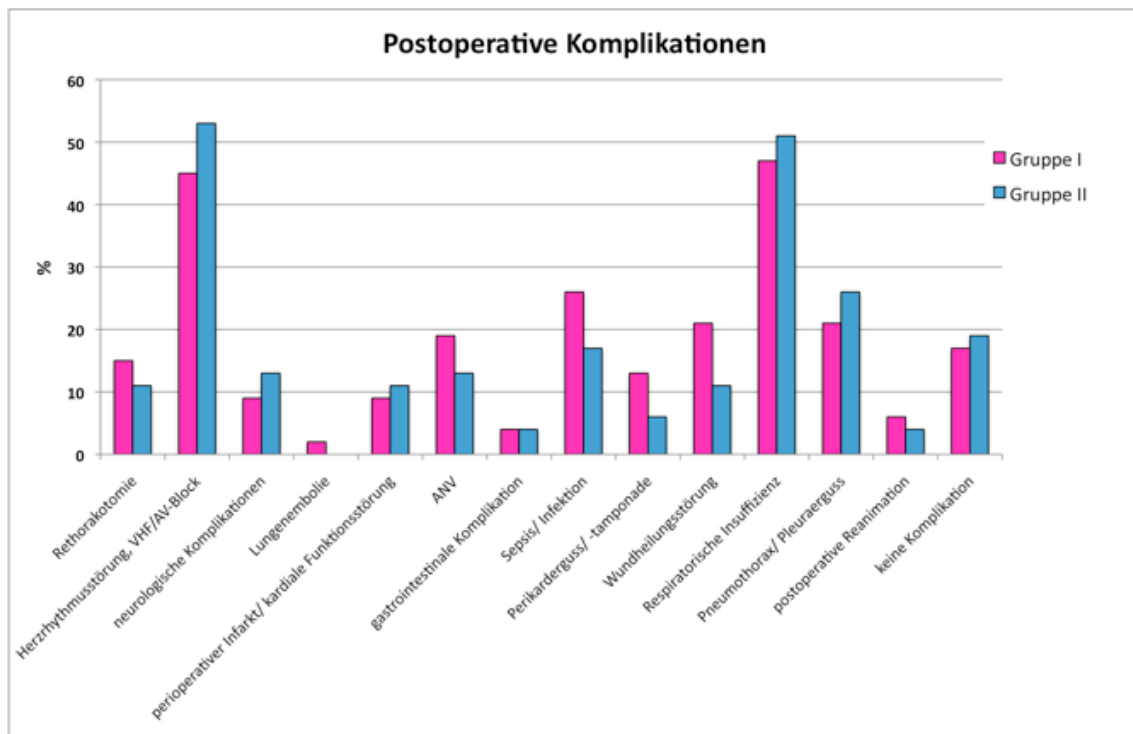


Abbildung 11: Postoperative Komplikationen in beiden Gruppen

Abbildung 11 zeigt das prozentuale Auftreten postoperativer Komplikationen. Die beiden Gruppen sind gesondert dargestellt.

#### Gruppe I

Postoperativ mussten sieben Patienten rethorakotomiert werden, bei 21 Patienten entwickelte sich eine Herzrhythmusstörung, ein VHF oder ein atrioventrikulärer Block, bei vier Fällen ereigneten sich neurologische Komplikationen in Form eines Schlaganfalls, einer TIA/PRIND oder einer critical illness-Neuropathie. Einer erlitt eine Lungenembolie, vier einen perioperativen Infarkt, low cardiac output, mussten eine intaortale Ballonpumpe implantiert bekommen, litten an einer Ventrikelkontraktionsstörung oder einer kardialen Dekompensation. Neun Patienten erlitten postoperativ ein akutes Nierenversagen, zwei gastrointestinale Komplikationen, die eine Laparotomie oder eine Gastroskopie mit oder ohne Blutungsstillung nötig machte, 12 eine Sepsis oder Infektion, sechs einen hämodynamisch relevanten/punktionswürdigen Perikarderguss oder eine Perikardtampnade, 10 litten postoperativ unter einer Wundheilungsstörung, 22 unter einer pulmonalen oder respiratorischen Insuffizienz und 10 unter einem Pneumothorax oder Pleuraerguss, der mit einer Drainage behandelt werden musste. Drei Patienten mussten postoperativ reanimiert werden. Acht Patienten erlitten gar keine Komplikation. Die genannten Angaben gelten für die Dauer des Krankenhausaufenthalts in der Universitätsklinik Frankfurt am Main.

#### Gruppe II

Postoperativ mussten fünf Patienten rethorakotomiert werden, bei 25 entwickelte sich eine Herzrhythmusstörung, ein VHF oder ein atrioventrikulärer Block, bei sechs Patienten ereigneten sich neurologische Komplikationen in Form eines Schlaganfalls, einer TIA/PRIND oder einer critical illness-Neuropathie, Eine Lungenembolie trat nicht auf. Fünf erlitten einen perioperativen Infarkt, low cardiac output, mussten eine intaortale Ballonpumpe implantiert bekommen, litten an einer Ventrikelkontraktionsstörung oder einer kardialen Dekompensation. Sechs Patienten erlitten postoperativ ein akutes Nierenversagen, zwei gastrointestinale Komplikationen, bei denen eine Laparotomie oder eine Gastroskopie mit oder ohne Blutungsstillung nötig waren, acht eine Sepsis oder Infektion, drei einen hämodynamisch relevanten punktionswürdigen Perikarderguss oder eine Perikardtampnade, fünf litten

postoperativ unter einer Wundheilungsstörung, 24 unter einer pulmonalen oder respiratorischen Insuffizienz und 12 unter einem Pneumothorax oder Pleuraerguss, der mit einer Drainage behandelt werden musste. Zwei Patienten wurden postoperativ reanimiert. Neun Patienten verblieben komplikationsfrei. Die genannten Angaben gelten für die Dauer des Krankenhausaufenthalts in der Universitätsklinik Frankfurt am Main.

### 3.1.5 Krankenhaus-Aufenthalt

Im Folgenden wird die postoperative Krankenhaus-Verweildauer der Patienten der einzelnen Gruppen erfasst und quantifiziert.

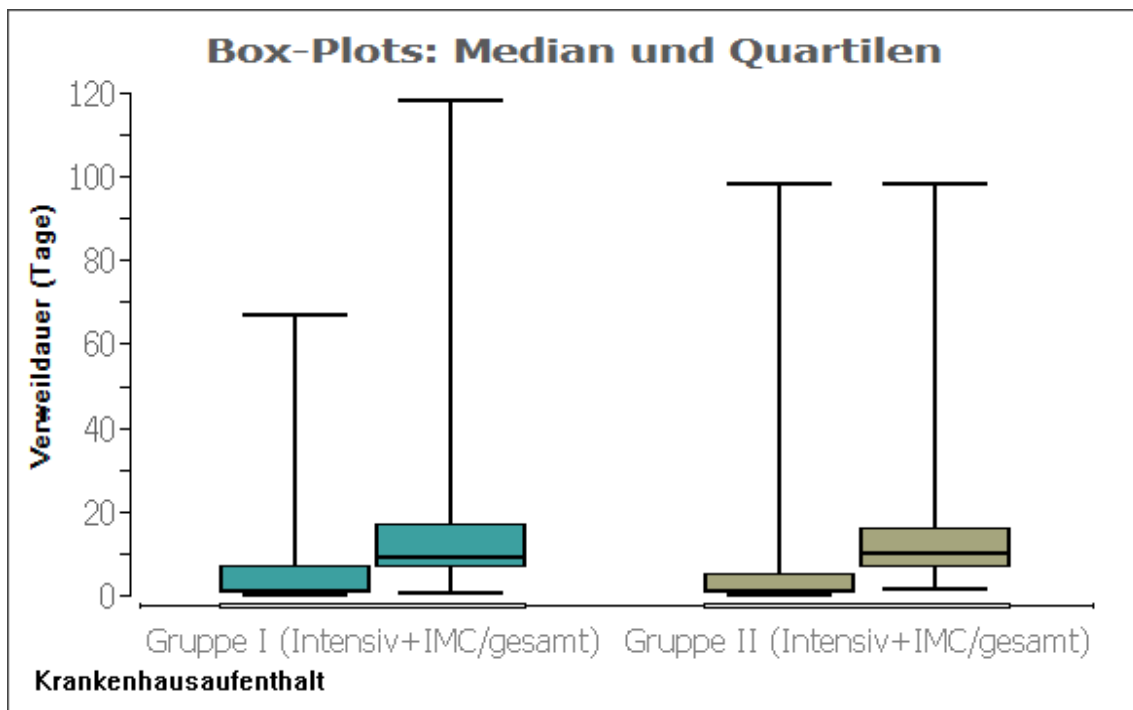


Abbildung 12: Krankenhausverweildauer

Abbildung 12 zeigt die postoperative Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation und der IMC zusammengefasst, sowie die postoperative Gesamtverweildauer in der Universitätsklinik Frankfurt am Main.

In Tabelle 3 ist die Anzahl der postoperativen Tage auf der Intensivstation/IMC dargestellt. Ein halber Tag auf Intensivstation wurde dann gewertet, wenn die Verlegung der Patienten auf Normalstation noch am Tag der Operation erfolgte, was in der Gruppe



I zwei Mal und in der Gruppe II drei Mal vorkam. Bei einem Patienten in Gruppe II konnte die postoperative Verweildauer nicht mehr nachvollzogen werden.

*Tabelle 3: Verweildauer Intensivstation/IMC*

| Gruppe | Minimum[Tage] | Maximum [Tage] | Median [Tage] | Mittelwert<br>(±Standardabweichung) |
|--------|---------------|----------------|---------------|-------------------------------------|
| I      | 0,5           | 67             | 12            | 6,6 (±1,7)                          |
| II     | 0,5           | 98             | 15            | 6,1 (±2,4)                          |

In der Tabelle 4 ist die Anzahl der insgesamt postoperativ in der Uniklinik Frankfurt am Main verbrachten Tage dargestellt. Hier sind also die Tage auf Intensivstation, IMC und Normalstation zusammengefasst. Aufenthalte in anderen Krankenhäusern nach Verlegung wurden nicht berücksichtigt. Bei einem Patienten in Gruppe II konnte die Verweildauer nicht mehr nachvollzogen werden, sechs Patienten wurden frühzeitig in ein anderes Haus zur Weiterbehandlung verlegt.

*Tabelle 4: Krankenhausverweildauer insgesamt*

| Gruppe | Minimum[Tage] | Maximum [Tage] | Median [Tage] | Mittelwert<br>(±Standardabweichung) |
|--------|---------------|----------------|---------------|-------------------------------------|
| I      | 1             | 118            | 9             | 16,9 (±3,0)                         |
| II     | 2             | 98             | 10            | 15,9 (±2,7)                         |

### **3.1.6 Mortalität**

Insgesamt starben acht Patienten intra-oder postoperativ noch im Krankenhaus. Todesfälle nach Wiederaufnahme in anderen Häusern oder zu Hause wurden nicht berücksichtigt. Zwei Patienten starben an einem "low cardiac output", einer davon verstarb als einziger Patient intraoperativ (Gruppe I), der andere wurde postoperativ erfolglos reanimiert (Gruppe II), ein Patient starb an einem Apoplex (Gruppe II), ein Patient verstarb an einer respiratorischen Insuffizienz kombiniert mit einer

Darmischämie und anschließender Sepsis mit Multiorganversagen (Gruppe I), ein weiterer Patient verstarb an einer Sepsis mit Multiorganversagen (Gruppe II), zwei Patienten starben an einem Multiorganversagen ohne Sepsis (beide Gruppe II) und ein weiterer Patient wurde erfolglos reanimiert (Gruppe I). Aus Gruppe I gab es somit drei Todesfälle und in Gruppe II fünf.

### 3.2 Verläufe der perioperativ erhobenen Laborwerte

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Blutentnahmen perioperativ mit Hilfe von Graphiken in Boxplot Darstellung mit Median und Quartilen veranschaulicht. Zur Übersicht werden in Tabelle 5 noch einmal die Zeitpunkte der Blutentnahmen dargestellt:

*Tabelle 5: Zeitpunkte der Blutentnahmen*

| A           | B                                    | C                     | D                     | E                     |
|-------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| präoperativ | unmittelbar<br>nach der<br>Operation | 1.Tag<br>postoperativ | 2.Tag<br>postoperativ | 5.Tag<br>postoperativ |

Die Nomenklatur der Zeitpunkte A-E bezieht sich auf alle folgenden Graphiken. Dargestellt werden beide Gruppen im perioperativen Zeitverlauf. In der folgenden Tabelle werden die beiden Gruppen noch einmal zusammenfassend definiert:

*Tabelle 6: Definition der Gruppen*

- Gruppe I Alter <75 Jahre, diagnostizierte ischämische Kardiomyopathie/  
 Mehrklappenerkrankung/Herzinsuffizienz mit einer EF <35% und  
 Klappeneingriff/Bypassoperation oder Mehrklappeneingriff/  
 Kombinationseingriff bestehend aus Bypassoperation und Klappeneingriff  
 oder einem der genannten kombiniert mit einem Aorteneingriff.
- Gruppe II Alter >75 Jahre, Anamnese der Herzinsuffizienz aufgrund einer  
 operationswürdigen Herzerkrankung.

### 3.2.1 CRP

Die folgende Darstellung zeigt den perioperativen Verlauf der CRP-Werte. Präoperativ sind sie erwartungsgemäß niedrig, bzw. größtenteils im Normbereich, ebenso unmittelbar postoperativ. Am ersten Tag postoperativ sind sie schon deutlich angestiegen und erreichen am dritten postoperativen Tag ihren Höhepunkt. Am fünften Tag sind die Werte bereits wieder gefallen. Tendenziell sind die CRP-Werte für Gruppe I größer als die der Gruppe II, was sich am dritten Tag am deutlichsten zeigt. Es gibt jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der beiden Gruppen im gesamten perioperativen Verlauf (Wilcoxon-Man-Whitney-U-Test, Bias).

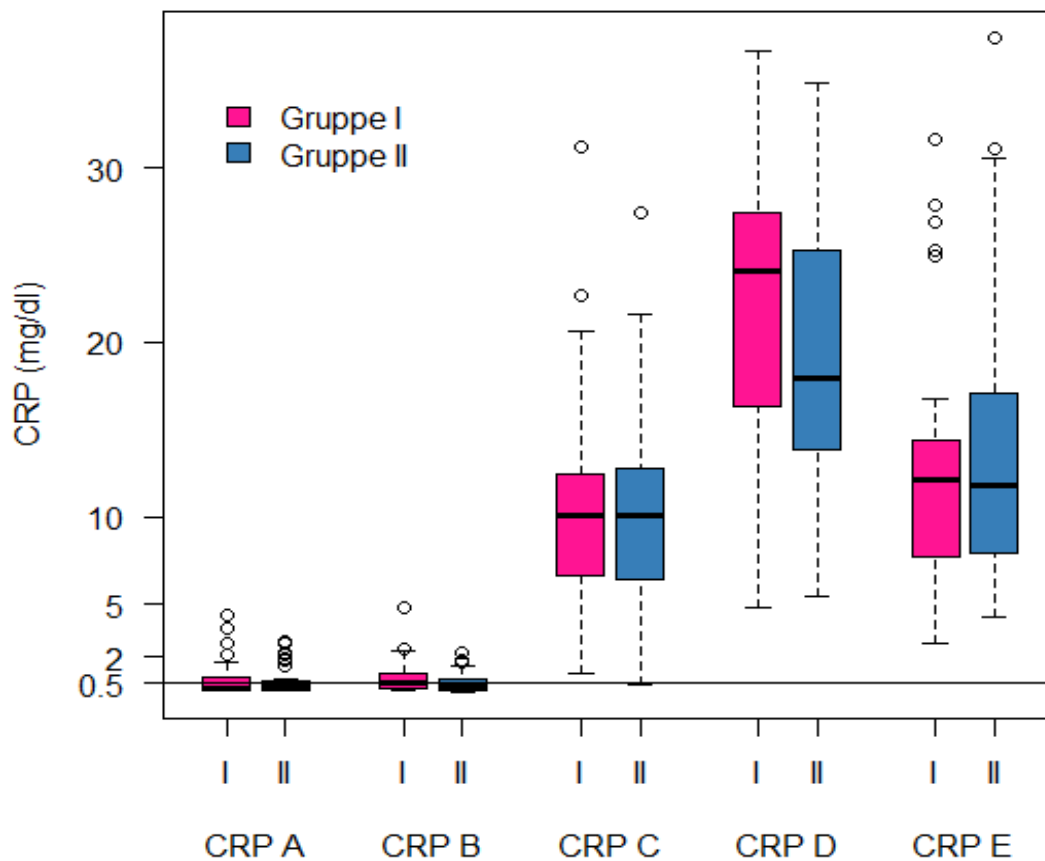


Abbildung 13: Verlauf CRP

Abbildung 12 zeigt eine Boxplot-Darstellung des perioperativen Verlaufs der erhobenen CRP-Werte zu den Zeitpunkten A (präoperativ), B (unmittelbar postoperativ), C (1.Tag post-OP), D (2.Tag post-OP) und E (5.Tag post-OP). Die beiden Gruppen I und II wurden getrennt dargestellt. Die schwarze horizontale Linie kennzeichnet die Obergrenze des Normbereichs.

### **3.2.2 NT-pro-BNP**

Die folgende Darstellung zeigt den perioperativen Verlauf der NT-pro-BNP-Werte. Präoperativ sind sie erwartungsgemäß niedrig, bzw. größtenteils im Normbereich, ebenso unmittelbar postoperativ. Am ersten Tag postoperativ sind sie schon deutlich angestiegen und erreichen am dritten postoperativen Tag ihren Höhepunkt. Am fünften Tag sind die Werte bereits gefallen. Tendenziell sind die NT-pro-BNP-Werte für Gruppe II größer als die der Gruppe I, was sich am zweiten Tag postoperativ am deutlichsten zeigt. Es gibt jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der beiden Gruppen im gesamten perioperativen Verlauf (Wilcoxon-Man-Whitney-U-Test, Bias).

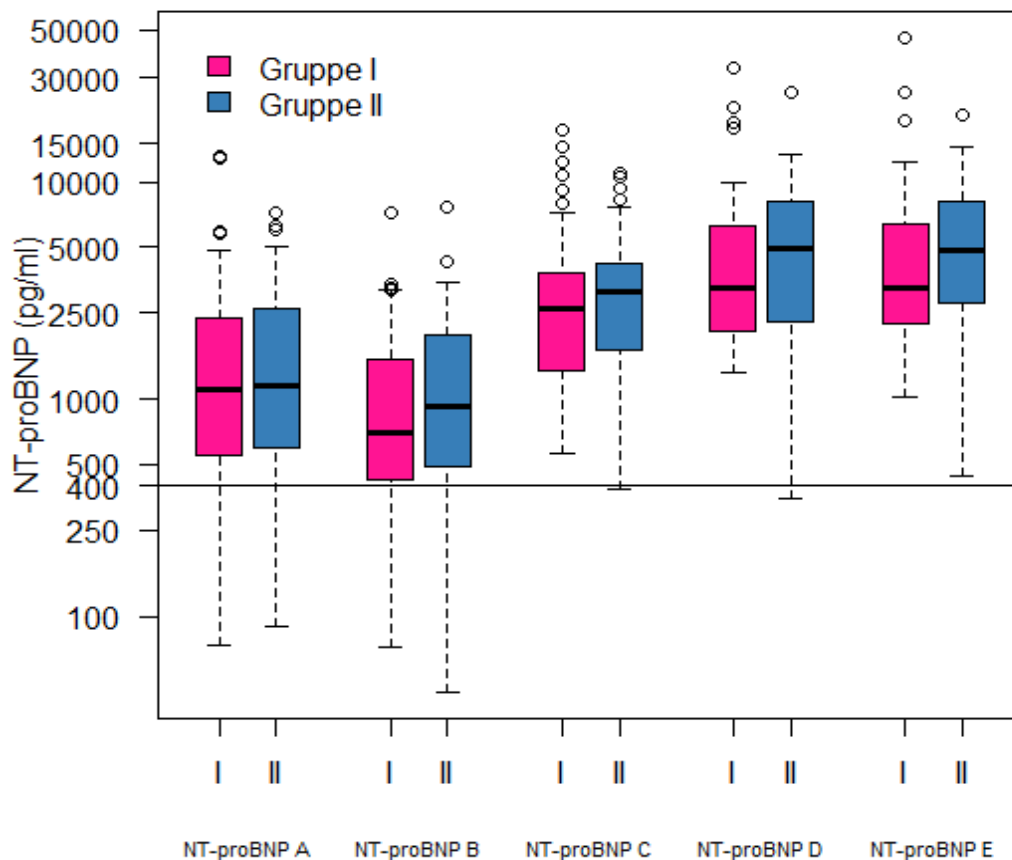


Abbildung 14: Verlauf NT-proBNP

Abbildung 14 zeigt eine Boxplot-Darstellung des perioperativen Verlaufs der erhobenen NT-pro-BNP-Werte zu den Zeitpunkten A (präoperativ), B (unmittelbar postoperativ), C (1.Tag post-OP), D (2.Tag post-OP) und E (5.Tag post-OP). Die beiden Gruppen I und II wurden getrennt dargestellt. Die y-Achse wurde logarithmiert. Die schwarze horizontale Linie kennzeichnet die Obergrenze des Normbereichs.

### 3.2.3 Procalcitonin

Die folgende Darstellung zeigt den perioperativen Verlauf der Procalcitonin-Werte. Präoperativ sind sie erwartungsgemäß niedrig, bzw. größtenteils im Normbereich, ebenso unmittelbar postoperativ. Am ersten Tag postoperativ sind sie schon deutlich angestiegen und erreichen am dritten postoperativen Tag ihren Höhepunkt. Am fünften Tag sind die Werte bereits wieder gefallen. Tendenziell sind die Procalcitonin für

Gruppe I, größer als die der Gruppe II, was sich am ersten und zweiten Tag postoperativ am deutlichsten zeigt. Es gibt jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der beiden Gruppen im gesamten perioperativen Verlauf (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, Bias).

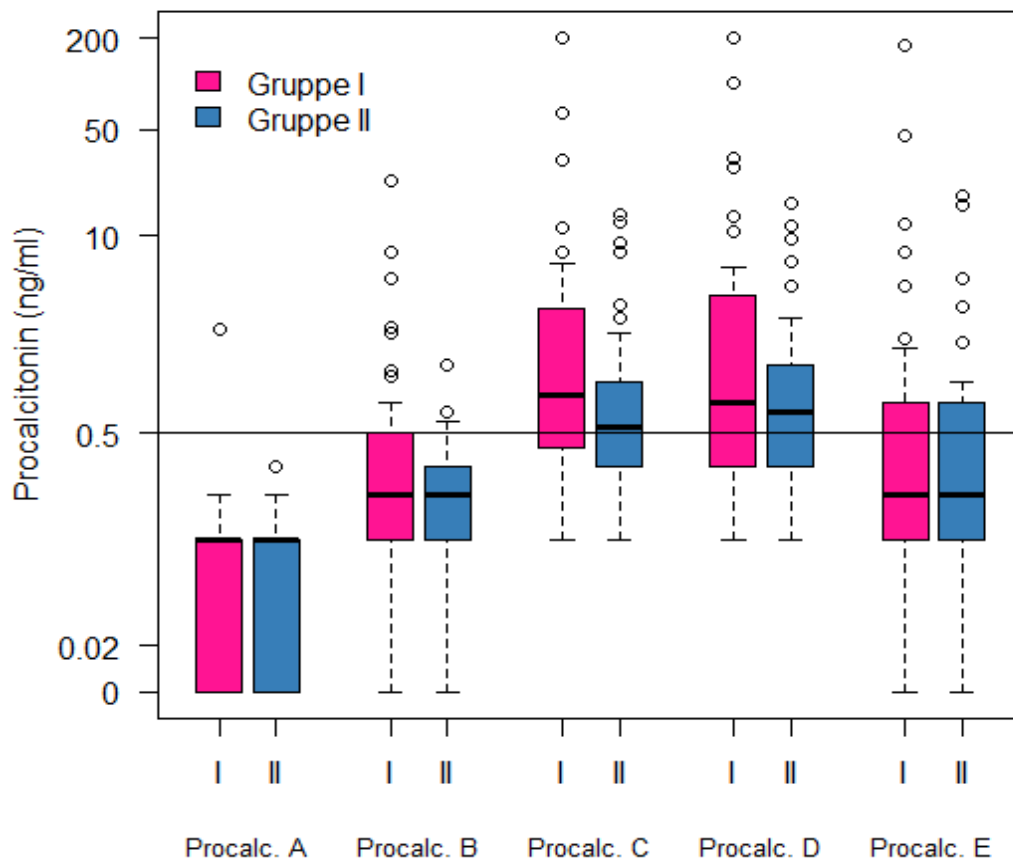


Abbildung 15: Verlauf Procalcitonin

Abbildung 15 zeigt eine Boxplot-Darstellung des perioperativen Verlaufs der erhobenen Procalcitonin-Werte zu den Zeitpunkten A (präoperativ), B (unmittelbar postoperativ), C (1.Tag post-OP), D (2.Tag post-OP) und E (5.Tag post-OP). Die beiden Gruppen I und II wurden getrennt dargestellt. Die y-Achse wurde logarithmiert. Die schwarze horizontale Linie kennzeichnet die Obergrenze des Normbereichs.

### 3.2.4 IL6

Die folgende Darstellung zeigt den perioperativen Verlauf der IL6-Werte. Präoperativ sind sie erwartungsgemäß niedrig, bzw. größtenteils im Normbereich. Unmittelbar postoperativ steigen sie stark an und bleiben bis zum ersten Tag postoperativ auf hohem Niveau. Am dritten Tag postoperativ fallen sie wieder leicht ab und am fünften Tag sind die Werte bereits wieder deutlich gesunken, obgleich sie sich noch immer über der Norm befinden. Tendenziell sind die Werte der Gruppe I im Median niedriger als die der Gruppe II, wobei die Gruppe I eine größere Streuung im Kernbereich aufweist. Es gibt jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der beiden Gruppen im gesamten perioperativen Verlauf (Wilcoxon-Man-Whitney-U-Test, Bias).

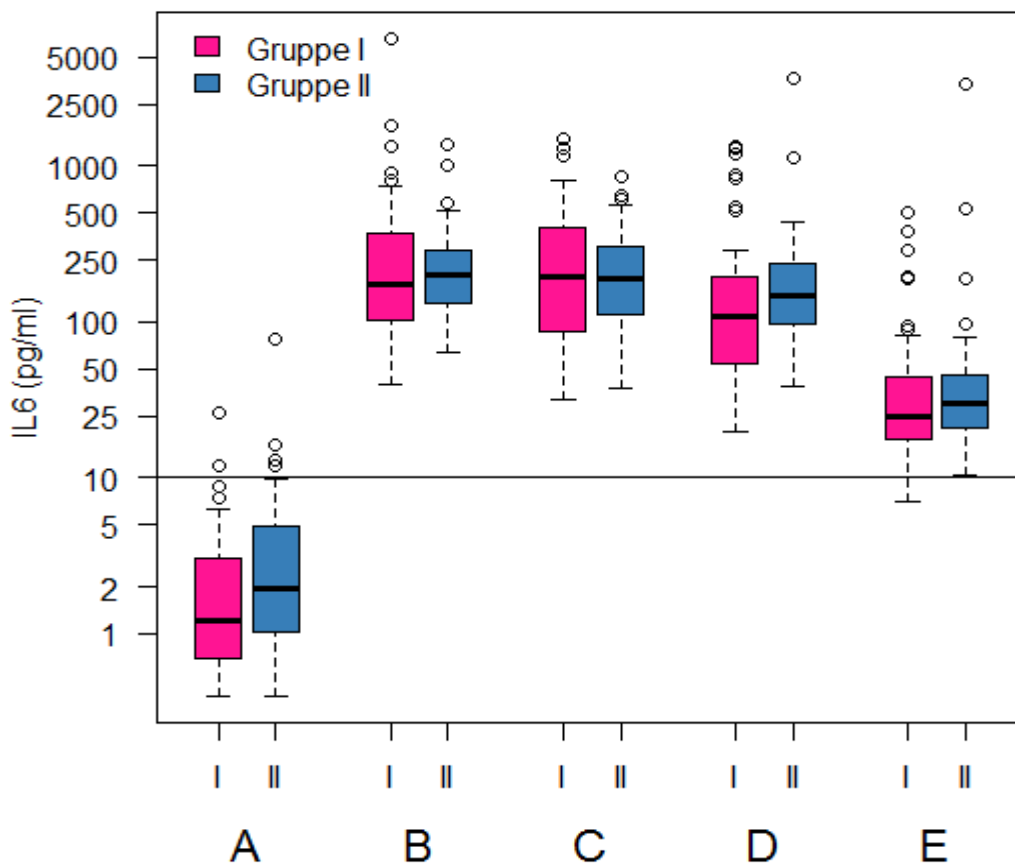


Abbildung 16: Verlauf IL6

Abbildung 16 zeigt eine Boxplot-Darstellung des perioperativen Verlaufs der erhobenen IL6-Werte zu den Zeitpunkten A (präoperativ), B (unmittelbar postoperativ), C (1.Tag post-OP), D (3.Tag post-OP) und E (5.Tag post-OP). Die beiden Gruppen I und II wurden getrennt dargestellt. Die y-Achse wurde logarithmiert. Die schwarze horizontale Linie kennzeichnet die Obergrenze des Normbereichs.

### **3.2.5 IL8**

Die folgende Darstellung zeigt den perioperativen Verlauf der IL8-Werte. Präoperativ sind sie erwartungsgemäß niedrig, bzw. größtenteils im Normbereich. Unmittelbar postoperativ sind sie grenzwertig angestiegen. Am ersten Tag postoperativ sind sie schon wieder deutlich gesunken und verändern sich bis zum fünften Tag kaum. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der beiden Gruppen im gesamten perioperativen Verlauf (Wilcoxon-Man-Whitney-U-Test, Bias).



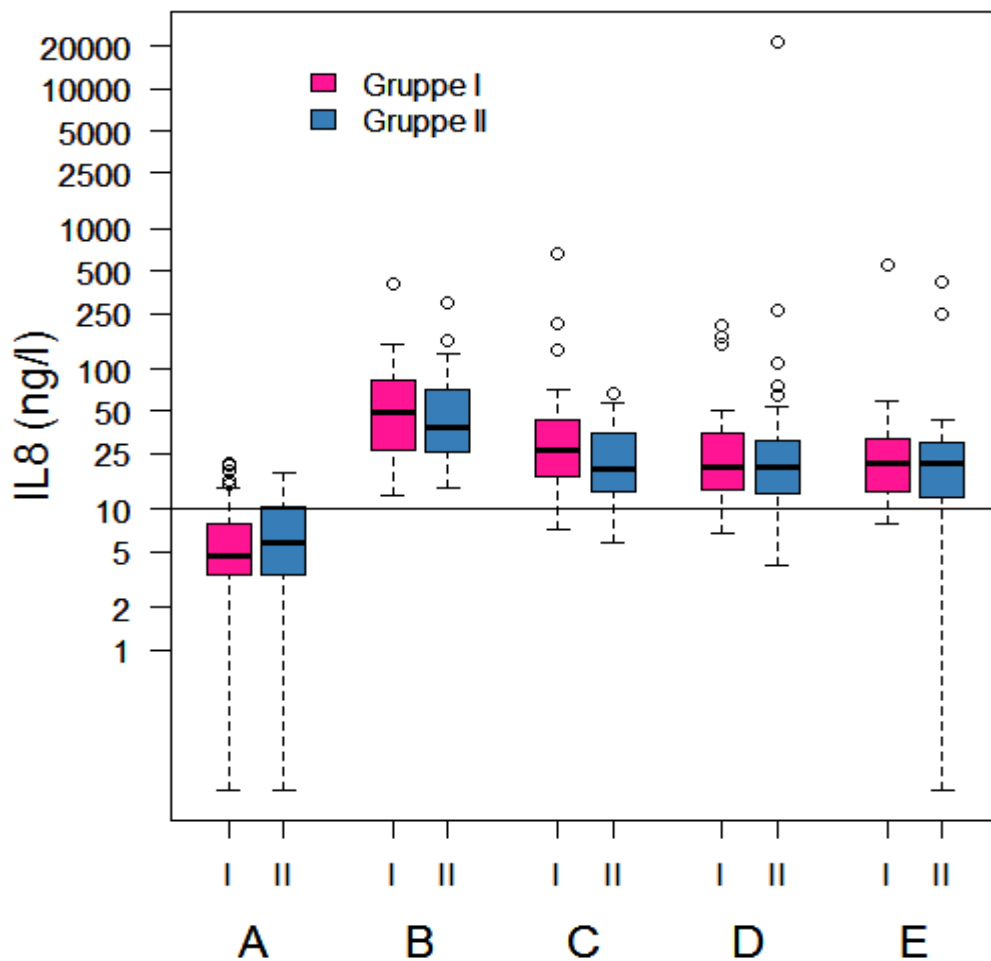


Abbildung 17: Verlauf IL8

Abbildung 17 zeigt eine Boxplot-Darstellung des perioperativen Verlaufs der erhobenen IL8-Werte zu den Zeitpunkten A (präoperativ), B (unmittelbar postoperativ), C (1.Tag post-OP), D (3.Tag post-OP) und E (5.Tag post-OP). Die beiden Gruppen I und II wurden getrennt dargestellt. Die y-Achse wurde logarithmisch skaliert. Die schwarze horizontale Linie kennzeichnet die Obergrenze des Normbereichs.

### 3.3 Prüfungen auf Unterschied

#### 3.3.1 Procalcitonin/CRP/IL6/IL8 und postoperative Infektion

Zwischen dem postoperativen Procalcitonin und dem Auftreten von postoperativen Infektionen gab es einen signifikanten Zusammenhang:  $p=0,005$  für ProcalcitoninB (unmittelbar postoperativ),  $p=0,0003$  für ProcalcitoninC (erster Tag postoperativ),

p=0,008 für ProcalcitoninD (2. Tag postoperativ), p=0.0005 für ProcalcitoninE (5. Tag postoperativ), während der Zusammenhang zwischen dem postoperativen CRP-Werten und Sepsis/Infektion unmittelbar postoperativ und am ersten und 2. Tag keine Signifikanz aufwies. Erst am 5. Tag waren die CRP-Werte mit einem p-Wert von 0.0000001 signifikant. Kallel et al.<sup>80</sup> finden eine Signifikanz für den Zusammenhang zwischen dem postoperativen CRP und einer postoperativen Infektion schon nach 48h, hatten in ihrer Studie jedoch ein Patientenkollekt mit geringerem perioperativem Risiko. Der Euro-SCORE beträgt dort insgesamt 4,07 ( $\pm 2,04$ ) %, während er in der vorliegenden Studie bei 9,1 ( $\pm 4,5$ ) % liegt. Außerdem war die Herz-Lungen-Maschinen-Zeit mit 97 ( $\pm 30,6$ ) min im Mittel deutlich kürzer als bei der vorliegenden Studie (Gruppe I 166,8 ( $\pm 13,9$ ) min, Gruppe II 147,3 ( $\pm 8,8$ ) min). Die verlängerte HLM-Zeit in der vorliegenden Studie könnte bewirken, dass ein prolongierter CRP-Anstieg und somit eine verzögerte Verwertbarkeit bezüglich der Differentialdiagnose von SIRS/Sepsis/Infektion eintritt. Das Procalcitonin stand bei Kallel et al. ab der 4. Stunde nach Beendigung der Herz-Lungen-Maschinen-Zeit in signifikantem Zusammenhang zu einer postoperativen Infektion, was mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie durchaus korrespondiert. Zwischen dem postoperativen IL6 und dem Auftreten von postoperativen Infektionen gab es einen signifikanten Zusammenhang: p=0,035 für IL6B (unmittelbar postoperativ), ebenfalls p=0,035 für IL6C (erster Tag postoperativ), p=0,0076 für IL6D (2. Tag postoperativ), p=0.00047 für IL6E (5. Tag postoperativ). Ebenso ergaben die postoperativen IL8-Werte einen durchgehenden postoperativen signifikanten Zusammenhang zum Auftreten von postoperativer Sepsis/Infektion: p=0,0057 für IL8B (unmittelbar postoperativ), p=0,00008 für IL8C (erster Tag postoperativ), p=0,003 für IL8D (2. Tag postoperativ), p=0.000052 für IL8E (5. Tag postoperativ). In den folgenden Grafiken (**Abbildung 18 bis 21**) werden die Verläufe der genannten Entzündungsparameter in Boxplot Form mit Median und Quartilen getrennt für die Patienten mit Sepsis/Infektion und die Patienten ohne diese Komplikation dargestellt. In diesem Fall stellt Gruppe 1 in Türkis die Patienten ohne die genannte Komplikation und Gruppe 2 in Rot die Patienten mit postoperativer Sepsis/Infektion dar. Dabei werden die Risikogruppen I und II zusammengenommen dargestellt, zumal es keine signifikanten Unterschiede in deren Verläufen gab. Die Prüfung auf Unterschied wurde mit dem Wilcoxon-Man-Whitney-U-Test im BIAS Programm durchgeführt.

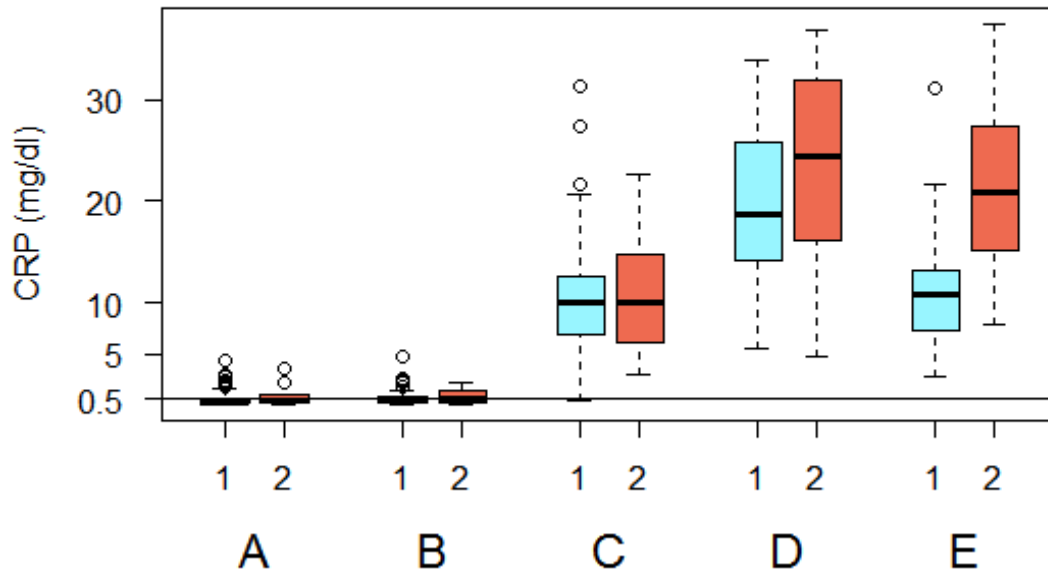


Abbildung 18: Verlauf Sepsis/Infektion CRP

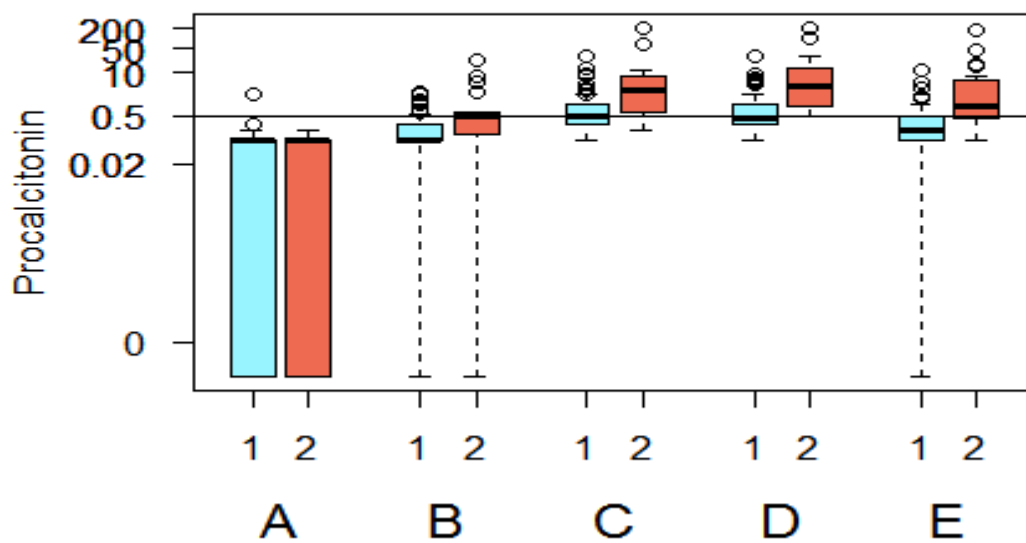


Abbildung 19: Verlauf Sepsis/Infektion Procalcitonin

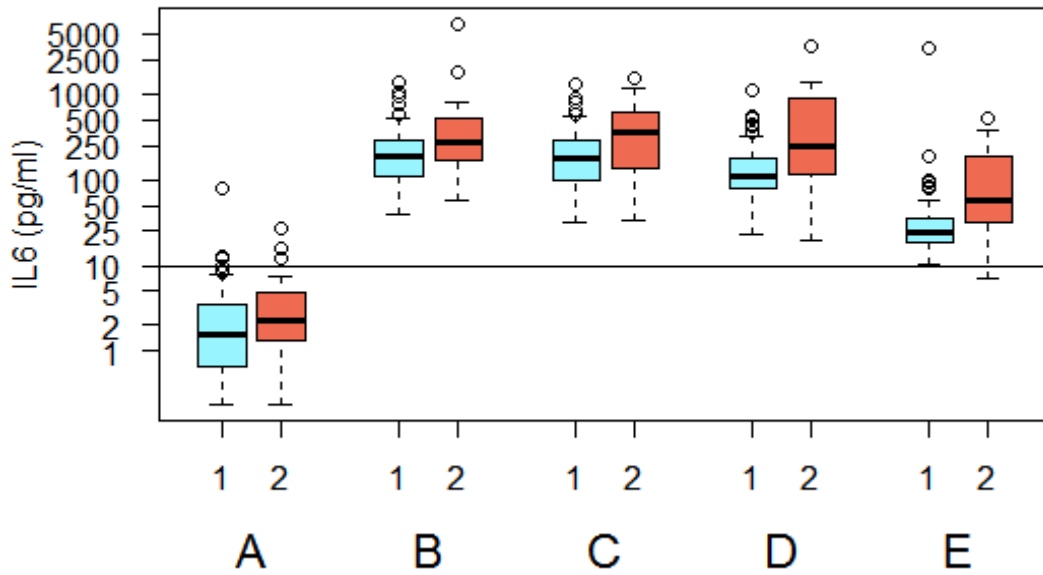


Abbildung 20: Verlauf Sepsis/Infektion IL6

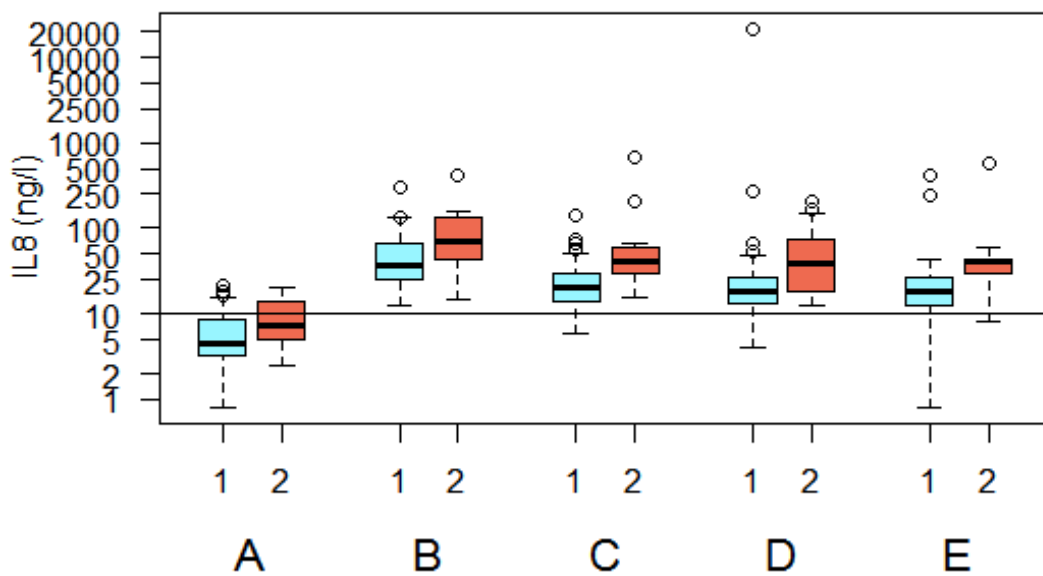


Abbildung 21: Verlauf Sepsis/Infektion IL8

### 3.3.2 Präoperative Risikofaktoren und präoperative Laborwerte

Die Ergebnisse der Prüfung auf Unterschied von präoperativ erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen (im Folgenden „Merkmale“ genannt) der gesamten Patientengruppe mit CRP A, also dem präoperativen Laborwert von CRP, werden in Tabelle 7 dargestellt. Es wurde eine univariate Analyse mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt, da die präoperativen Werte nicht normalverteilt sind. N gibt in Tabelle 7 die Anzahl der Merkmalsträger (n von 94 Studienteilnehmern) an. Beim Median, sowie dem Minimum und Maximum, sind in Klammern jeweils die Werte für die Patienten ohne den jeweiligen Risikofaktor angegeben. Ein p-Wert von <0,05 wird als signifikant angesehen.

*Tabelle 7: Prüfung auf Unterschied der Risikofaktoren mit dem präoperativen CRP*

| Risikofaktor               | P-Wert | Median CRP<br>[mg/dl] | Minimum<br>CRP [mg/dl] | Maximum<br>CRP<br>[mg/dl] | n  |
|----------------------------|--------|-----------------------|------------------------|---------------------------|----|
| arterielle Hypertonie      | 0,126  | 0,23 (0,50)           | 0,02 (0,02)            | 2,81 (4,36)               | 76 |
| pulmonaler<br>Hypertonus   | 0,003  | 0,61 (0,21)           | 0,07 (0,02)            | 4,36 (3,61)               | 24 |
| Diabetes                   | 0,483  | 0,26 (0,23)           | 0,03 (0,02)            | 2,89 (4,37)               | 29 |
| Hypercholesterin-<br>ämie  | 0,454  | 0,24 (0,29)           | 0,02 (0,04)            | 3,61 (4,36)               | 65 |
| Nikotinabusus              | 0,844  | 0,29 (0,24)           | 0,04 (0,02)            | 2,13 (4,36)               | 14 |
| Z.n. Apoplex/TIA/<br>PRIND | 0,685  | 0,23 (0,25)           | 0,02 (0,02)            | 4,36 (3,61)               | 8  |
| pAVK                       | 0,76   | 0,31 (0,24)           | 0,04 (0,02)            | 2,89 (4,36)               | 7  |

|                               |              |             |             |             |    |
|-------------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|----|
| Vorhofflimmern bei Aufnahme   | 0,08         | 0,38 (0,21) | 0,04 (0,02) | 3,61 (4,36) | 28 |
| Koronare Herzkrankheit        | 0,47         | 0,23 (0,29) | 0,02 (0,07) | 3,61 (4,36) | 67 |
| COPD                          | 0,14         | 0,32 (0,22) | 0,02 (0,02) | 4,36 (3,61) | 23 |
| Z.n. Myokard-infarkt          | 0,31         | 0,17 (0,26) | 0,02 (0,03) | 3,61 (4,36) | 23 |
| Z.n. kardialer Dekompensation | 0,00<br>0025 | 0,85 (0,17) | 0,04 (0,02) | 4,36 (3,89) | 25 |

Als signifikantes Ergebnis kann ein Zusammenhang zwischen Zustand nach kardialer Dekompensation und höheren CRP-Werten mit einem p-Wert von 0,000025 festgestellt werden. Hierbei erheben sich die maximalen CRP-Werte in geringem Maße über die pathologische Grenze von 0,5 mg/dl und auch der Median (0,85mg/dl) liegt oberhalb dieses Wertes, während der Median in der Gruppe ohne Zustand nach kardialer Dekompensation unterhalb dieses Schwellenwertes liegt. Minimale und maximale Werte in den beiden Gruppen zeigen geringe Unterschiede (siehe Tabelle 7). Des Weiteren ist der Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertonie und höheren CRP-Werten mit einem p-Wert von 0,003 signifikant. Der Median der Patienten mit pulmonalem Hypertonus befindet sich mit 0,61 mg/dl leicht über dem pathologischen Schwellenwert. Auch hier unterscheiden sich Minimal- und Maximalwerte in den beiden Gruppen kaum (siehe Tabelle 7). Zwischen allen weiteren in der Tabelle aufgeführten Merkmalen und dem präoperativ erhobenen CRP-Wert ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.

In Tabelle 8 finden sich die Ergebnisse der Prüfung auf Unterschied der Risikofaktoren mit NT-pro-BNP A, also dem präoperativ erhobenen NT-pro-BNP-Wert. N gibt die Anzahl der Merkmalsträger von einer Gesamtzahl von 94 erhobenen Werten an. Beim

Median, sowie dem Minimum und Maximum, sind in Klammern jeweils die Werte für die Patienten ohne den jeweiligen Risikofaktor angegeben.

*Tabelle 8: Prüfung auf Unterschied der Risikofaktoren mit dem präoperativen NT-proBNP*

| Risikofaktor                   | P-Wert | Median      | Minimum  | Maximum          | n  |
|--------------------------------|--------|-------------|----------|------------------|----|
| arterielle Hypertonie          | 0,420  | 1072 (1290) | 90 (73)  | 12931<br>(13003) | 76 |
| pulmonaler Hypertonus          | 0,015  | 3473 (1025) | 102 (73) | 12931<br>(13003) | 24 |
| Diabetes                       | 0,61   | 1037 (1024) | 90 (74)  | 12931<br>(13003) | 29 |
| Hypercholesterinämie           | 0,494  | 1192 (1001) | 90 (74)  | 13003<br>(7276)  | 65 |
| Nikotinabusus                  | 0,894  | 1109 (1037) | 258 (73) | 12003<br>(12931) | 14 |
| Z.n. Apoplex/TIA/<br>PRIND     | 0,724  | 1058 (1009) | 661 (74) | 3673<br>(13003)  | 8  |
| pAVK                           | 0,97   | 1037 (1110) | 220 (74) | 13003<br>(12931) | 7  |
| Vorhofflimmern bei<br>Aufnahme | 0,002  | 1864 (821)  | 381 (74) | 12931<br>(13003) | 28 |
| Koronare Herzkrankheit         | 0,881  | 1016 (1110) | 90 (74)  | 13003<br>(7276)  | 67 |
| COPD                           | 0,820  | 1037 (1124) | 347 (74) | 7276             | 23 |



|                               |         |             |          |         |    |
|-------------------------------|---------|-------------|----------|---------|----|
|                               |         |             |          | (13003) |    |
| Z.n. Myokardinfarkt           | 0,39    | 1037 (1124) | 220 (74) | 12931   | 23 |
|                               |         |             |          | (13003) |    |
| Z.n. kardialer Dekompensation | 0,00225 | 962 (262)   | 381 (74) | 12931   | 25 |
|                               |         |             |          | (13003) |    |

Als signifikantes Ergebnis kann ein Zusammenhang zwischen dem Zustand nach kardialer Dekompensation und höheren NT-pro-BNP-Werten mit einem p-Wert von 0,00225 festgestellt werden. Der Median der Gruppe mit Zustand nach kardialer Dekompensation liegt mit 381 deutlich höher als bei der Gruppe ohne Merkmal, wo er bei 74 liegt. Minimale und maximale Werte in den beiden Gruppen zeigen nur geringe Unterschiede.

Des Weiteren ist der Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertonie und höheren NT-proBNP-Werten mit einem p-Wert von 0,015 signifikant. Der Median der Patienten mit pulmonalem Hypertonus befindet sich mit 3473 pg/ml weit über dem Median der Vergleichsgruppe ohne Merkmal, wo der Median 1025 beträgt. Minimal- und Maximalwerte unterscheiden sich in den beiden Gruppen jedoch nur gering. Ein weiterer Zusammenhang kann zwischen präoperativ im EKG vorhandenen Vorhofflimmern und dem präoperativ erhobenen NT-pro-BNP-Wert festgestellt werden. Der p-Wert beträgt hier 0,002. Der Median liegt bei Patienten mit Vorhofflimmern mit 1866 pg/ml um einiges höher als bei den übrigen Studienteilnehmern, die einen Median von 821 pg/ml aufweisen. Minimal- und Maximalwerte unterscheiden sich kaum. Zwischen allen weiteren in der Tabelle aufgeführten Merkmalen und dem präoperativ erhobenen NT-pro-BNP-Wert ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 9 stellt die Prüfung auf Unterschied der Risikofaktoren mit Procalcitonin A dar. Beim Median, sowie dem Minimum und Maximum, sind in Klammern jeweils die Werte für die Patienten ohne den jeweiligen Risikofaktor angegeben.

*Tabelle 9: Prüfung auf Unterschied der Risikofaktoren mit dem präoperativen Procalcitonin*

| Risikofaktor                | P-Wert | Median    | Minimum   | Maximum   | n  |
|-----------------------------|--------|-----------|-----------|-----------|----|
| arterielle Hypertonie       | 0,144  | 0,0 (0,1) | 0,0 (0,0) | 2,4 (0,1) | 76 |
| pulmonaler Hypertonus       | 0,048  | 0,1 (0,1) | 0,0 (0,0) | 0,4 (2,3) | 24 |
| Diabetes                    | 0,097  | 0,1(0,1)  | 0,0 (0,0) | 2,4 (0,3) | 29 |
| Hypercholesterinämie        | 0,94   | 0,1 (0,1) | 0,0 (0,0) | 2,4 (0,0) | 65 |
| Nikotinabusus               | 0,183  | 0,1 (0,0) | 0,0 (0,0) | 2,4(0,1)  | 14 |
| Z.n. Apoplex/TIA/<br>PRIND  | 0,48   | 0,1 (0,1) | 0,0 (0,0) | 2,4 (0,3) | 8  |
| pAVK                        | 0,25   | 0,1 (0,1) | 0,0 (0,0) | 2,4 (0,3) | 7  |
| Vorhofflimmern bei Aufnahme | 0,083  | 0,1 (0,1) | 0,0 (0,0) | 2,4 (0,3) | 28 |
| Koronare Herzkrankheit      | 0,480  | 0,1 (0,1) | 0,0 (0,0) | 2,4 (0,1) | 67 |
| COPD                        | 0,800  | 0,1 (0,1) | 0,0 (0,0) | 0,2 (2,4) | 23 |
| Z.n. Myokardinfarkt         | 0,255  | 0,0 (0,1) | 0,0 (0,0) | 2,4 (0,3) | 23 |
| Z.n. kardialer              | 0,058  | 0,1 (0,1) | 0,0 (0,0) | 0,3 (2,4) | 25 |

---

## Dekompensation

---

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Procalcitonin A und einem der präoperativ erhobenen Risikofaktoren gefunden werden (Tabelle 9).

Tabelle 10 zeigt die Prüfung auf Unterschied der Risikofaktoren mit IL6 A, n bezeichnet hier die Anzahl der Merkmalsträger von einer Gesamtzahl von 90 erhobenen Werten, da für IL6 A nicht bei jedem Patienten ein präoperativer Wert erhoben wurde. Beim Median, sowie dem Minimum und Maximum, sind in Klammern jeweils die Werte für die Patienten ohne den jeweiligen Risikofaktor angegeben.

*Tabelle 10: Prüfung auf Unterschied zwischen den Risikofaktoren und dem präoperativen IL6*

| Risikofaktor                | PWert | Median    | Minimum   | Maximum     | n  |
|-----------------------------|-------|-----------|-----------|-------------|----|
| arterielle Hypertonie       | 0,065 | 1,5 (4,0) | 0,5 (0,5) | 77,7 (12,1) | 72 |
| pulmonaler Hypertonus       | 0,005 | 3,2(1,4)  | 0,5 (0,5) | 26,4 (77,7) | 24 |
| Diabetes                    | 0,473 | 1,5(1,8)  | 0,5 (0,5) | 77,7 (26,4) | 27 |
| Hypercholesterinämie        | 0,938 | 1,8 (1,2) | 0,5 (0,5) | 77,7 (16,2) | 61 |
| Nikotinabusus               | 0,220 | 0,9 (1,8) | 0,5 (0,5) | 8,8 (77,7)  | 14 |
| Z.n. Apoplex/TIA/           | 0,647 | 3,1 (1,7) | 0,5 (0,5) | 77,7 (26,4) | 8  |
| PRIND                       |       |           |           |             |    |
| pAVK                        | 0,711 | 3,8 (1,7) | 0,5 (0,5) | 9,8 (77,7)  | 6  |
| Vorhofflimmern bei Aufnahme | 0,165 | 2,5 (1,6) | 0,5 (0,5) | 77,7 (26,4) | 27 |
| Koronare Herzkrankheit      | 0,986 | 1,7 (1,9) | 0,5 (0,5) | 26,4 (77,7) | 67 |
| COPD                        | 0,026 | 3,1 (1,5) | 0,5 (0,5) | 12,9 (77,7) | 22 |

---

|                               |       |           |           |             |    |
|-------------------------------|-------|-----------|-----------|-------------|----|
| Z.n. Myokardinfarkt           | 0,464 | 2,4 (1,7) | 0,5 (0,5) | 9,8 (77,7)  | 22 |
| Z.n. kardialer Dekompensation | 0,030 | 3,0 (1,6) | 0,5 (0,5) | 26,4 (77,7) | 23 |

Als signifikantes Ergebnis kann laut Tabelle 10 ein Zusammenhang zwischen pulmonalem Hypertonus und höheren IL6 A-Werten mit einem p-Wert von 0,005 festgestellt werden. Der Median liegt bei der Gruppe mit pulmonalem Hypertonus mit 3,2 deutlich höher als bei der Gruppe ohne Merkmale, wo der Median bei 1,4 liegt. Die minimalen Werte sind in beiden Gruppen mit einem Wert von 0,5 identisch, wobei der maximale Wert in der Gruppe mit pulmonalem Hypertonus mit 24,4 niedriger ist als bei der Gruppe ohne, wo er bei 77,7 liegt. Als ebenfalls signifikantes Ergebnis kann ein Zusammenhang zwischen Zustand nach kardialer Dekompensation und höheren IL6 A-Werten mit einem p-Wert von 0,030 festgestellt werden. Der Median liegt bei der Gruppe mit Zustand nach kardialer Dekompensation mit 3,0 höher als bei der Gruppe ohne Merkmal, wo der Median bei 1,6 liegt. Die minimalen Werte sind in beiden Gruppen mit einem Wert von 0,5 identisch, wobei der maximale Wert in der Gruppe mit Merkmal mit 26,4 niedriger ist als bei der Gruppe ohne Merkmal wo er bei 77,7 liegt. Zwischen allen weiteren in der Tabelle aufgeführten Merkmalen und dem IL6 A-Wert ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 11 zeigt die Prüfung auf Unterschied von Risikofaktoren mit IL8 A, n kann abweichen, da bei den Werten für IL8 A nur 91 statt 94 erhobene Werte vorhanden sind. Beim Median, sowie dem Minimum und Maximum, sind in Klammern jeweils die Werte für die Patienten ohne den jeweiligen Risikofaktor angegeben.

*Tabelle 11: Prüfung auf Unterschied von Risikofaktoren mit dem präoperativen IL8*

| Risikofaktor                  | P-Wert | Median    | Minimum   | Maximum     | n  |
|-------------------------------|--------|-----------|-----------|-------------|----|
| arterielle Hypertonie         | 0,563  | 4,6 (5,0) | 1,6 (1,9) | 21,0 (13,7) | 73 |
| pulmonaler Hypertonus         | 0,103  | 7,2 (4,5) | 1,7 (1,6) | 18,8 (21,0) | 23 |
| Diabetes                      | 0,234  | 7,1 (4,5) | 1,6 (1,6) | 21,0 (16,7) | 27 |
| Hypercholesterin-ämie         | 0,181  | 6,0 (4,0) | 1,6 (1,6) | 21,0 (16,7) | 62 |
| Nikotinabusus                 | 0,130  | 4,0 (5,6) | 1,6 (1,6) | 13,6 (21,0) | 14 |
| Z.n. Apoplex/TIA/PRIND        | 0,853  | 5,9 (5,6) | 2,4 (1,6) | 11,1 (21,0) | 8  |
| pAVK                          | 0,145  | 6,8 (5,3) | 4,1 (1,6) | 21,0 (20,5) | 7  |
| Vorhofflimmern bei Aufnahme   | 0,012  | 7,1 (4,4) | 3,4 (1,6) | 20,5 (21,0) | 27 |
| Koronare Herzkrankheit        | 0,583  | 5,5 (5,6) | 1,6 (2,7) | 21,0 (16,7) | 64 |
| COPD                          | 0,221  | 7,4 (4,6) | 1,6 (1,6) | 20,5 (21,0) | 22 |
| Z.n. Myokardinfarkt           | 0,201  | 4,3 (5,6) | 1,6 (1,6) | 13,6 (21,0) | 22 |
| Z.n. kardialer Dekompensation | 0,0089 | 7,6 (4,1) | 1,6 (1,6) | 21,0 (20,5) | 23 |

Als signifikantes Ergebnis kann ein Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern bei Aufnahme und höheren IL8 A-Werten mit einem p-Wert von 0,012 festgestellt werden (siehe Tabelle 11). Der Median liegt bei der Gruppe mit Vorhofflimmern mit 7,1 höher als bei der Gruppe ohne Merkmal, wo der Median bei 4,4 liegt. Auch bei den minimalen Werten zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Während in der Gruppe mit Vorhofflimmern der niedrigste Wert bei 3,4 liegt, beträgt der niedrigste Wert in der Gruppe ohne Vorhofflimmern 1,6. Der maximale Wert in der Gruppe mit Merkmal liegt mit 20,5 knapp unter dem Maximalwert der Gruppe ohne Merkmal, wo er bei 21 liegt. Als ebenfalls signifikantes Ergebnis kann ein Zusammenhang zwischen Zustand nach kardialer Dekompensation und höheren IL8A-Werten mit einem p-Wert

von 0,0089 festgestellt werden. Der Median liegt bei der Gruppe mit Z. n. kardialer Dekompensation mit 37,6 höher als bei der Gruppe ohne Zustand nach kardialer Dekompensation, wo der Median bei 4,1 liegt. Die minimalen Werte sind in beiden Gruppen mit einem Wert von 1,6 identisch, wobei der maximale Wert in der Gruppe mit Merkmal mit 21 nur knapp über dem Maximalwert in der Gruppe ohne Merkmal liegt, wo er 20,5 beträgt.

### **3.4 Zwischenfazit**

Es ist zu beobachten, dass vier von fünf Werten (CRP, NT-proBNP, IL6 und IL 8) bei Zustand nach kardialer Dekompensation präoperativ tendenziell höher sind als bei den Patienten ohne stattgehabte kardiale Dekompensation, was den Charakter der Herzinsuffizienz als systemische Krankheit unterstreicht. Bei den genannten Werten konnte ein signifikanter Zusammenhang mit einer stattgehabten kardialen Dekompensation verifiziert werden, was bei keinem der anderen Risikofaktoren der Fall war. Deshalb soll nun der Zustand nach kardialer Dekompensation als prädiktiver Faktor für postoperative Morbidität und Mortalität in den folgenden Kapiteln genauer untersucht werden.

## **3.5 Präoperative kardiale Dekompensation und postoperative Morbidität**

### **3.5.1 Reanimation während oder nach der Operation**

Mit Hilfe des "Fischer's exakter Test" wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer intraoperativen/postoperativen Reanimation und dem präoperativen Zustand nach kardialer Dekompensation untersucht. Insgesamt drei Patienten mussten intraoperativ reanimiert werden. Genauer gesagt zwei von 23 Patienten mit Zustand nach kardialer Dekompensation, und einer von 64 Patienten ohne Zustand nach kardialer Dekompensation. Fünf weitere Patienten wurden postoperativ reanimiert, einer von 25 Patienten mit Zustand nach kardialer Dekompensation und vier von 68 Patienten ohne Zustand nach kardialer Dekompensation. Mit Hilfe des genannten Tests konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Zustand nach kardialer Dekompensation und intraoperativer/postoperativer Reanimation festgestellt werden ( $p=0.169/p=1,0$ ).

Bei 7 (intraoperative Reanimation) bzw. einem Patienten (postoperative Reanimation) können keine Werte nachvollzogen werden.

### **3.5.2 Akutes Nierenversagen**

Mit Hilfe des "Fischer's exakter Test" wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines postoperativen akuten Nierenversagens und dem präoperativen Zustand nach kardialer Dekompensation analysiert. 15 Patienten litten insgesamt an postoperativem akuten Nierenversagen, bzw. neun von 68 Patienten ohne Zustand nach kardialer Dekompensation und 6 von 25 Patienten mit Zustand nach kardialer Dekompensation. Es kann kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,219$ ). Bei einem Patienten konnten die Werte nicht nachvollzogen werden.

### **3.5.3 Rethorakotomie**

Mit Hilfe des "Fischer's exakter Test" wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer postoperativen Rethorakotomie und dem präoperativen Zustand nach kardialer Dekompensation analysiert. Das Auftreten einer postoperativen Rethorakotomie spiegelt die Häufigkeit einer Nachblutung wieder. 11 Patienten insgesamt mussten postoperativ rethorakotomiert werden: drei von 68 Patienten ohne Zustand nach kardialer Dekompensation und 8 von 25 Patienten mit Zustand nach kardialer Dekompensation. Es kann somit ein signifikanter Zusammenhang zwischen Zustand nach kardialer Dekompensation und der Notwendigkeit einer postoperativen Rethorakotomie festgestellt werden ( $p=0,000969$ ). Bei einem Patienten konnten die Werte nicht mehr nachvollzogen werden.

### **3.5.4 Neurologische Komplikationen**

Unter neurologischen Komplikationen werden in diesem Fall das Auftreten eines Apoplex, einer TIA oder eines PRIND oder einer "critical - illness Neuropathie" zusammengefasst. Mit Hilfe des "Fischer's exakter Test" wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer postoperativen neurologischen Komplikation und dem präoperativen Zustand nach kardialer Dekompensation analysiert. 10 Patienten insgesamt erlitten postoperativ eine neurologische Komplikation: sechs von 63 Patienten ohne Zustand nach kardialer Dekompensation und vier von 25 Patienten mit Zustand nach kardialer Dekompensation. Es kann kein

signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,4495$ ). Bei einem Patienten konnten die Werte nicht mehr nachvollzogen werden.

### **3.5.5 Low cardiac output, perioperativer Infarkt**

Unter "low cardiac output" werden in diesem Fall das Auftreten einer postoperativen kardialen Dekompensation, eine Ventrikelkontraktionsstörung und die Notwendigkeit, postoperativ eine intraaortale Ballonpumpe zu implantieren, zusammengefasst. Mit Hilfe des "Fischer's exakter Test" wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines postoperativen "low cardiac output" oder eines perioperativen Herzinfarktes und dem präoperativen Zustand nach kardialer Dekompensation analysiert. 10 Patienten insgesamt erlitten postoperativ eine der oben genannten Komplikationen: fünf von 68 Patienten ohne Zustand nach kardialer Dekompensation und fünf von 25 Patienten mit Zustand nach kardialer Dekompensation. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Zustand nach kardialer Dekompensation und dem Auftreten eines postoperativen "low cardiac output" bzw. eines perioperativen Infarktes festgestellt werden ( $p=0,1256$ ). Bei einem Patienten konnten die Werte nicht mehr nachvollzogen werden.

### **3.5.6 Präoperative kardiale Dekompensation und perioperative Mortalität**

Mit Hilfe des "Fischer's exakter Test" wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der perioperativen Mortalität und dem präoperativen Zustand nach kardialer Dekompensation analysiert. 8 Patienten insgesamt erlitten perioperativ den Exitus: fünf von 68 Patienten ohne Zustand nach kardialer Dekompensation und zwei von 25 Patienten mit Zustand nach kardialer Dekompensation. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Zustand nach kardialer Dekompensation und dem Auftreten eines perioperativen Exitus festgestellt werden ( $p=1,0$ ). Ein Patient konnte wegen fehlender Werte nicht berücksichtigt werden.



## **4 Diskussion**

Zunächst sollen die Gruppenprofile und der perioperative Verlauf der bestimmten Laborparameter genauer betrachtet, interpretiert und mit aktuellen Studien verglichen werden. Auch wenn es sich bei den bestimmten Faktoren um nicht normal verteilte Werte handelt, wurde zur besseren Vergleichbarkeit zu anderen Studien der Mittelwert herangezogen. Betrachtet man die Mittelwerte, scheinen die perioperativen Verläufe teilweise von den oben beschriebenen Trends, wo der Median verwendet wurde, abzuweichen, statistisch genauer wäre die Darstellung des Medians, sie wird jedoch in kaum einer anderen Studie verwendet.

Danach wird auf gruppenspezifische Merkmale und ihre mögliche klinische Bedeutung eingegangen.

### **4.1 Risikoprofile der Gruppen**

Gruppe I erfüllt die harten Fakten für eine Hochrisikogruppe stärker als Gruppe II. Die Ejektionsfraktion ist signifikant niedriger als die in Gruppe I ( $p = 0,000235$ ), der BMI ist im Schnitt höher (nicht signifikant), die NYHA-Stadien tendenziell weiter fortgeschritten (nicht signifikant), der Anteil an Rauchern ist deutlich höher. Die restlichen Risikofaktoren weisen eine ähnliche Häufigkeit in beiden Gruppen auf. Aufgrund der Gruppendefinitionen ist jedoch der Risikofaktor "Alter" in der Gruppe II (Patienten über 75 Jahre) maßgebend. Der Anteil an Patienten, die bereits an einer kardialen Dekompensation litten, ist in Gruppe I signifikant höher als in Gruppe II (42,6% versus 10,9 %,  $p = 0,008256$ ). In Gruppe II kann aufgrund des höheren Lebensalters von einer schleichenden Entwicklung und so einer besseren Adaptation an die Herzinsuffizienz ausgegangen werden, auch scheint es sich hier bei vielen Patienten eher um eine diastolische Funktionsstörung, also eine nicht EF-relevante, aber doch symptomatische Herzinsuffizienz zu handeln, die bei älteren Menschen gehäuft vorkommt.<sup>3(14,15)</sup>

## 4.2 Verlaufsparemeter

### 4.2.1 CRP

Am zweiten postoperativen Tag erreichen die CRP Werte ihr Maximum und fallen dann wieder ab, was mit den Angaben des "Systemic Review" von Watt, Horgan und McMillan<sup>81</sup> übereinstimmt. Watt et al. gaben in ihrem Literaturüberblick an, dass in vier<sup>82,83,84,71</sup> von ihnen gesichteten Studien die CRP Werte innerhalb von 24 bis 72 Stunden ihr Maximum nach elektiven Operationen am offenen Herzen erreichten. In Gruppe I war der Mittelwert des CRP bei 220 mg/L ( $\pm 1,2$ ) und in Gruppe II bei 190 mg/L ( $\pm 1,1$ ) also liegt der Mittelwert der Gruppe I um einiges höher und der Mittelwert der Gruppe II fast auf dem in der Studie von Watt et al. angegeben Wert von 189 mg/L. In dem genannten Review wird ein Zusammenhang zwischen der Größe des Eingriffs und des postoperativen Maximalwertes für CRP postuliert. Dies würde auf die vorliegende Studie bezogen heißen, dass die Patienten in Gruppe I sich tendenziell größeren Eingriffen unterzogen, was durch die tendenziell längere Herz-Lungen-Maschinen-Zeit in Gruppe I (152 min im Median bei Gruppe I vs. 139 min im Median bei Gruppe II) und somit vermutlich einer längeren Operationsdauer bei einem komplexeren Eingriff unterstrichen wird. Zusätzlich trägt die Herz-Lungen-Maschine wesentlich zur postoperativen systemischen Entzündungsreaktion bei, da hier das Blut des Patienten ausgedehnten Fremdoberflächenkontakt erfährt. Dennoch unterscheiden sich die beiden Gruppen in der Art und im Spektrum der Eingriffe kaum.

Jiao et al.<sup>85</sup> geben ein Maximum des CRP-Wertes am ersten postoperativen Tag von ca. 110 mg/L (abgeleitet aus Graphik) an, wobei hier keine Messung am 2. postoperativen Tag erfolgte und somit ein weiterer Anstieg bis zum 2. postoperativen Tag nicht ausgeschlossen ist. Interessant ist, dass in dieser Studie die Differenz der Werte in der Gruppe mit postoperativer beatmungsassoziierter Pneumonie und die der Gruppe ohne Pneumonie am fünften postoperativen Tag am größten ist (ca. 100 vs. ca. 60 mg/L (abgeleitet aus Graphik)). In der vorliegenden Studie betragen die Mittelwerte der CRP-Werte am 5. postoperativen Tag 120 mg/L in Gruppe I und 140 mg/L in Gruppe II, wobei der Median für die Patienten ohne Sepsis/Infektion bei 109 und bei jenen mit Sepsis/Infektion bei 209 mg/L liegt. Nur an diesem Tag sind die Unterschiede signifikant. Am ersten und zweiten postoperativen Tag sind die CRP-Werte also nicht

für eine Infektionsdiagnostik zu verwenden. Es ist jedoch vielerorts, auch am Universitätsklinikum Frankfurt, üblich, vor allem auf Intensivstation, den CRP Wert unmittelbar postoperativ und danach täglich zu bestimmen, was natürlich auch mit Kosten verbunden ist. Es wäre jedoch aufgrund der aktuellen Datenlage sinnvoll, erst ab dem zweiten postoperativen Tag mit der CRP Bestimmung zu beginnen um einen Basiswert zu haben und danach die Dynamik zu beobachten. Fällt der Wert nicht erwartungsgemäß ab, kann von einer Frühinfektion ausgegangen werden. Um unmittelbar postoperative Infektionen zu detektieren ist das Procalcitonin dem CRP überlegen.

#### 4.2.2 NT-proBNP

NT-proBNP ist nicht wie Anfangs vermutet nur ein Marker für die Schwere einer Herzinsuffizienz, sondern tritt in den letzten Jahren immer mehr als Prognosefaktor in den Mittelpunkt wissenschaftlichen Interesses.<sup>86,87</sup>

Auch seine Aussagekraft zur Differenzierung verschiedener Herzerkrankungen wird untersucht. So fanden Parakh et al.<sup>88</sup>, dass NT-proBNP zur Unterscheidung zwischen konstriktiver Perikarditis und restriktiver Myokarditis herangezogen werden kann.

*Tabelle 12: perioperative Entwicklung der Mittelwerte des NT-proBNP*

| Zeitpunkt                    | Mittelwert                         |
|------------------------------|------------------------------------|
| A (präoperativ)              | 1965,9373 pg/ml ( $\pm 238,4950$ ) |
| B (unmittelbar postoperativ) | 1304,8022 pg/ml ( $\pm 142,9305$ ) |
| C (1. Tag postoperativ)      | 3686,2881 pg/ml ( $\pm 335,2768$ ) |
| D (2. Tag postoperativ)      | 5683,6167 pg/ml ( $\pm 575,8631$ ) |
| E (5. Tag postoperativ)      | 6020,1885 pg/ml ( $\pm 697,1593$ ) |

Tabelle 12 zeigt die perioperative Entwicklung der Mittelwerte des NT-proBNP in der vorliegenden Studie. Die Mittelwerte steigen kontinuierlich an. Nimmt man den Median, so ähneln sich die Werte vom 2. Und 5. Tag postoperativ, wobei nicht klar ist, ob sie ein Plateau erreichen, oder in der Zwischenzeit ein Maximum erreichen und bis zum 5. Tag wieder abfallen. Im Sinne der Vergleichbarkeit zu anderen Studien wurde

hier jedoch der Mittelwert herangezogen. Die perioperativen NT-proBNP Werte verhalten sich bei Kallel et al.<sup>86</sup> wie in folgender Tabelle.

*Tabelle 13: Entwicklung der perioperativen NT-proBNP Werte bei Kallel et al., Angaben in ng/ml*

|                          | ohne SIRS       | mit SIRS        | mit schwerem SIRS |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| Vor Anschluss HLM        | 146 (53-419)    | 237 (20-748)    | 137 (20-1877)     |
| unmittelbar postoperativ | 122 (60-468)    | 298 (28-1040)   | 325 (45-3630)     |
| 1. Tag postoperativ      | 955 (408-1616)  | 1035 (472-1709) | 2291 (1607-8201)  |
| 2. Tag postoperativ      | 1133 (351-1490) | 880 (346-1818)  | 2876 (2203-13710) |

Die prä- und postoperativen Werte liegen also in der vorliegenden Studie deutlich höher, was sich zum einen durch das vermutlich erhöhte Risikoprofil mit dem tendenziell höheren Euro SCORE, zum anderen aber auch mit dem vermehrten Auftreten einer präoperativen Herzinsuffizienz erklären lässt. Bei Kallel et al.<sup>86</sup> liegt der Euro SCORE bei 4,07 ( $\pm 2,04$ ) (9,1 ( $\pm 4,5$ ) in der vorliegenden Studie), außerdem war nur bei 4 von 40 Patienten, also bei nur 10 % die EF bei  $<50\%$  (versus 43 von 94, also rund 46% in der vorliegenden Studie). Auch der BMI könnte sich in der vorliegenden Studie auf höherem Niveau bewegen, wobei der BMI Wert bei Kallel et al. innerhalb des Konfidenzintervalls liegt (BMI  $24,3 \pm 4,4$  bei Kallel et al. versus 27 in der vorliegenden Studie), was für das Übergewicht als einem zusätzlichen Risikofaktor in diesem Zusammenhang sprechen könnte. So sind die postoperativen Werte bei diesen Hochrisikopatienten deutlich höher als bei einem Patientengut mit niedrigerem Risiko, aber schwerem postoperativen SIRS. So lässt sich vermuten, dass der prädiktive Stellenwert bei einer Hochrisikogruppe für das Auftreten von postoperativen Komplikationen, vor allem eines SIRS, in diesem Fall eine untergeordnete Aussagekraft hat.

Es bleibt zu untersuchen, warum das NT-pro BNP postoperativ ansteigt und ob und wann ein Abfall der Werte mittelfristig zu erwarten wäre.

Zwischen dem präoperativ erhobenen NT-proBNP und dem Vorliegen eines Vorhofflimmerns konnte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. So fanden auch Kallel, Jaraya et al.<sup>89</sup> Dass bei einem postoperativ neu auftretendem Vorhofflimmern der unmittelbar postoperative Wert nach 0 und 4 Stunden einen prädiktiven Stellenwert für das Neuaufreten eines postoperativen Vorhofflimmerns hat.

### **4.2.3 Procalcitonin**

Procalcitonin steht in den letzten Jahren international im Focus vieler wissenschaftlicher Studien. Untersucht werden Zusammenhänge zwischen seinem Spiegel und der Differenzierung zwischen SIRS, Sepsis, ARDS mit oder ohne stattgehabter Operation oder nach Trauma, vor allem nach Herz-Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine.<sup>90,91,92,93,80</sup> Auch wird versucht mit seiner Hilfe zwischen dem Nichtauftreten von SIRS, SIRS und schwerem SIRS zu unterscheiden.<sup>86</sup>

Das Procalcitonin steigt in der vorliegenden Studie bis zum ersten postoperativen Tag an, bleibt bis zum 2. Tag erhöht und sinkt bis zum 5. Tag wieder Richtung Ausgangswert ab. Bei Franke et al.<sup>71</sup> erreicht es am ersten postoperativen Tag seinen Höhepunkt und ist am 3. Tag schon wieder abgesunken. Der Mittelwert liegt hier am ersten Tag bei ca. 4,5 ng/ml (abgeleitet aus Graphik), bei der vorliegenden Studie liegt er in Gruppe I bei 3,9 ( $\pm 1,6$ ) und bei Gruppe II bei 1,6 ng/ml ( $\pm 0,4$ ). In der vorliegenden Studie ist er am 2. postoperativen Tag bei Gruppe I bei 5,4 ( $\pm 2,5$ ) und bei Gruppe II bei 1,8 ng/ml ( $\pm 0,5$ ). Am dritten postoperativen Tag liegt er bei Franke et al. bei ca. 2 ng/ml. Dort wurden jedoch Patienten mit Herzinsuffizienz von vornherein ausgeschlossen, das Risikoprofil der Patienten war vermutlich also geringer. Durch die verschiedenen Bestimmungzeitpunkte ab dem 2. postoperativen Tag ist die Vergleichbarkeit entsprechend eingeschränkt. Laut Franke et al. steht das Ausmaß des postoperativen Procalcitoninanstiegs in Zusammenhang mit dem Gebrauch einer extrakorporalen Zirkulation, wobei er nur zwischen Vorhandensein der genannten und Operationen am schlagenden Herzen unterscheidet, aber keine Aussage über einen Zusammenhang der HLM-Zeit und dem quantitativen Procalcitonin-Anstieg macht. Prat et al.<sup>94</sup> finden in ihrer Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der HLM-Zeit und dem

postoperativen PCT-Spiegel (unmittelbar postoperativ und am ersten und zweiten postoperativen Tag). Ebenso kann dort nur ein schwacher Zusammenhang zwischen der HLM-Zeit und dem quantitativen Anstieg des Procalcitonins gefunden werden (Korrelationskoeffizient  $r = 0,3$  unmittelbar postoperativ und am 1. und 2. postoperativen Tag).

Aoufi et al.<sup>95</sup> finden einen Zusammenhang zwischen dem Procalcitonin-Spiegel am ersten postoperativen Tag und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen, vor allem mit dem Auftreten von SIRS oder Infektionen, nicht aber zwischen dem Gebrauch einer Herz-Lungen-Maschine und dem postoperativen Procalcitonin. Auch in der vorliegenden Studie gab es zwischen dem postoperativen Procalcitonin und dem Auftreten von postoperativen Infektionen einen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,005$  für ProcalcitoninB (unmittelbar postoperativ),  $p= 0,0003$  für ProcalcitoninC (erster Tag postoperativ),  $p=0,008$  für ProcalcitoninD (2. Tag postoperativ),  $p=0.0005$  für ProcalcitoninE (5. Tag postoperativ)). In Gruppe I erlitten 12 Patienten eine postoperative Sepsis oder Infektion, im Vergleich zu 8 Personen in Gruppe II. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Tendenziell entsprechen die Werte bei Aoufi et al. eher denen in Gruppe II.

Klinge et al.<sup>96</sup> fanden in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen am ersten postoperativen Tag erhöhten Procalcitonin-Werten und dem vermehrten Auftreten von nonocclusiven Mesenterialischämien, wobei sie ein „cut-off“ Wert von 6,6 ng/ml errechneten. Der Mittelwert lag dabei bei den Patienten, die diese Komplikation erlitten, bei 20,8 ng/ml ( $\pm 3,2$ ) und in der Kontrollgruppe nur bei 2,2 ng/ml ( $\pm 1,1$ ). In der vorliegenden Studie lag der Mittelwert der Gruppe I mit 3,9 ng/ml dazwischen, aber unterhalb des „cut-offs“ und der der Gruppe II mit 1,6 ng/ml unter dem Wert der Kontrollgruppe. Bei Klinge et al. wurden 865 Patienten einbezogen, und es gab keine Ausschlusskriterien, außer der Verweigerung an der Teilnahme der Studie. Hier wird also ein breiteres Patientenspektrum als in der vorliegenden Studie widerspiegelt. Das heißt zum einen, Patienten mit einer weniger ausgeprägten oder keiner Herzinsuffizienz sind hier repräsentiert, zum anderen wurden wohl auch Patienten mit Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz oder einer chronisch entzündlichen Erkrankung bei Klinge et al. eingeschlossen, was in der vorliegenden Studie nicht der Fall ist. Der womöglich höhere postoperative Mittelwert der Patienten in Gruppe I (3,9

versus 2,6 ng/ml, Unterschied aber nicht signifikant) deutet eventuell auf ein erhöhtes Risikoprofil der Gruppe I hin. Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der einzelnen postoperativen Komplikationen zwischen den beiden Gruppen konnte jedoch ebenfalls nicht gefunden werden. Macrina et al.<sup>97</sup> fanden ebenfalls einen Zusammenhang zwischen postoperativen Komplikationen und dem am ersten und zweiten Tag postoperativ erhöhten Procalcitonin. In diesem Fall handelt es sich um die Komplikationen Rethorakotomie, postoperatives Pumpversagen des Herzens, bei dem eine intraaortale Ballonpumpe implantiert werden musste und Mesenterialischämien. Jiao et al.<sup>85</sup> untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen dem postoperativen Procalcitonin-Spiegel und beatmungsassoziierten Pneumonien. Sie fanden präoperativ PCT-Spiegel von 0,11 ( $\pm 0,09$ ) in der Gruppe, die postoperativ keine Pneumonie entwickelte und 0,2 ( $\pm 0,21$ ) ng/ml in der Pneumonie-Gruppe. Ähnlich verhält es sich in der vorliegenden Studie: Gruppe I: 0,11 ( $\pm 0,05$ ), Gruppe II 0,06 ( $\pm 0,01$ ) ng/ml. Bei Jiao et al. erreichen die PCT-Werte auch am 1. postoperativen Tag ihren Höhepunkt von ca. 35 ng/ml (abgeleitet aus Graphik) in der "Pneumonie-Gruppe" und von ca. 5 ng/ml (abgeleitet aus Graphik) in der "nicht-Pneumonie-Gruppe". Bei der vorliegenden Studie bewegen sich die Werte also eher im Bereich der "nicht-Pneumonie-Gruppe", was das seltene Auftreten von postoperativen Infektionen in der Studie unterstreichen könnte.

Auch bei Delannoy et al.<sup>60</sup> erreichen die PCT-Werte am 2. postoperativen Tag ihren Höhepunkt von ca. 5 ng/ml (aus Graphik abgeleitet), dies entspricht also dem Mittelwert der Gruppe I. Bei Delannoy et al. ist auch der Euro SCORE mit 9 ( $\pm 3$ ) vergleichbar. Die Patienten sind dort im Mittel 72 (62-78) Jahre alt, 12 von 32 (38%) Patienten weisen eine EF von  $<40\%$  auf, was auch eher dem Risikoprofil von Gruppe I entspricht.

In dieser Studie und unter anderem auch bei Jabeli et al. wurde ein Zusammenhang zwischen zahlreichen postoperativen Komplikationen, vor allem SIRS und Sepsis, und einem postoperativ erhöhten PCT-Spiegel geschlussfolgert.<sup>98</sup>

Kallel et al.<sup>80</sup> untersuchten in ihrer Studie auch den Zusammenhang zwischen dem Euro SCORE und dem postoperativen Procalcitonin nach 24h. Dort ergibt sich bei einem Euro SCORE von ca. 9 wie in der vorliegenden Studie ein Wert von ca. 1,8 ng/ml (abgeleitet aus Graphik). Der Wert in Gruppe I liegt mit 5,4 ( $\pm 2,5$ ) ng/ml deutlich

darüber, in Gruppe II mit 1,8 ( $\pm 1,5$ ) im Bereich. Im Vergleich zu Kallel et al. verhalten sich die postoperativen Werte in der vorliegenden Studie eher wie bei den Patienten mit schwerem postoperativen SIRS, bzw. steigen in Gruppe I im Mittel sogar noch stärker an. Dies unterstreicht das erhöhte Risikoprofil und könnte sogar auf ein erhöhtes Auftreten eines schweren postoperativen SIRS bei Hochrisikopatienten hindeuten. Dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Studie noch nicht untersucht. Die Procalcitoninwerte weisen in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Diese Tatsache spricht dafür, dass Patienten höheren Lebensalters, wie in Gruppe II, ein ähnliches Infektionsrisiko aufweisen wie ein jüngeres Patientengut wie in Gruppe I, jedoch mit signifikant niedrigerer Ejektionsfraktion. Dies spricht für das Lebensalter als eigenständigen Risikofaktor für postoperative Infektion oder auch für das Alter als Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz ohne verminderte Ejektionsfraktion. Dieser Sachverhalt müsste jedoch noch einmal mit einer größeren Stichprobe evaluiert werden.

#### **4.2.4 IL6**

IL6 erreicht in beiden Gruppen unmittelbar postoperativ seinen Höhepunkt (Mittelwert Gruppe I 435 pg/ml (SEM 145), Gruppe II 273 pg/ml (SEM 35)) und am 1. postoperativen Tag fällt er in Gruppe I ab und hält in Gruppe II ungefähr ein Plateau (Mittelwert Gruppe I 289 pg/ml (SEM 44), Gruppe II 242pg/ml (SEM 26)). Am 2. Tag verhalten sich die Werte folgendermaßen: In Gruppe I liegt der Mittelwert bei 235 pg/ml (SEM 50), in Gruppe II liegt er bei 267 pg/mg (SEM 82). Am 5. Tag nähern sich die Werte weiter dem Ausgangswert. Es gibt keine signifikanten Unterschiede der perioperativen IL6 Werte zwischen den beiden Gruppen. Bei Watt et al.<sup>81</sup> wird ein Peak von 0-8 h postoperativ von 428 pg/ml in vier verschiedenen Studien<sup>82,83,84,71</sup> nach elektiven Operationen am offenen Herzen beobachtet. In der vorliegenden Studie liegen die unmittelbar postoperativen Werte mit 435 pg/ml in Gruppe I und 372 pg/ml in Gruppe II deutlich darunter. In Gruppe I gab es jedoch einen "Ausreißwert" von 6538,4 pg/ml. Nimmt man diesen heraus, ergibt sich ein postoperativer Mittelwert von 299 pg/ml, der ebenfalls deutlich unter dem in der Literatur angegebenen Wert liegt. Die IL6 Spiegel stehen laut Watt et al.<sup>81</sup> mit der Größe des operativen Eingriffs in Zusammenhang, also der Größe des entstandenen Gewebedefektes. Da die angegebenen Studien aus den Jahren 1986-2005 stammen, ist zu vermuten, dass mit Fortschreiten der



operativen Technik und dem damit verbundenen geringeren Gewebetrauma auch der postoperative IL6 Spiegel gesunken ist. Bei Jiao et al.<sup>85</sup> veröffentlicht 2015, erreichen die IL6 Spiegel am 1. postoperativen Tag ihren Höhepunkt von ca. 100 pg/ml (abgeleitet aus Graphik) bei Patienten ohne postoperativer Pneumonie und ca. 150 pg/ml (abgeleitet aus Graphik) bei Patienten mit postoperativer beatmungsassoziierter Pneumonie, wobei hier unmittelbar postoperativ und am 2. Tag postoperativ keine Messungen erfolgten. Diese Werte liegen unter denen in der vorliegenden Studie, was für die obige Vermutung spricht.

#### **4.2.5 IL8**

Die IL8 Werte erreichen in der vorliegenden Studie unmittelbar postoperativ ihr Maximum mit 63,3 ng/L ( $\pm 6,6$  ng/L) im Mittel und sind am 1. Tag postoperativ bereits wieder auf ein niedriges Niveau nur leicht über dem Ausgangswert abgefallen, was bis zum Ende der Messungen konstant bleibt. Es gibt keine signifikanten Unterschiede der perioperativen IL8 Werte zwischen den beiden Gruppen. Vergleichbare Ergebnisse finden sich auch in der Studie von Franke et al.<sup>71</sup>, wo die postoperativen Werte bei Herzeingriffen null bis sechs Stunden postoperativ ihren Höhepunkt erreichen und am 1. Tag ebenfalls wieder abfallen und sich bis zum 5. Tag auf annähernd gleichem Niveau halten. Ähnlich verhält es sich bei Qin et al.,<sup>99</sup> wo der Wert sechs Stunden nach Ende der Herz-Lungen-Maschine seinen Höhepunkt von ca. 80 pg/ml (abgeleitet aus Graphik) erreicht, obwohl die Patienten im Schnitt deutlich jünger waren als die Patienten in der vorliegenden Studie (ca.  $49,3 \pm 12,7$  im Mittel vs.  $72,6 \pm 0,9$  Jahre im Mittel) und ein deutlich geringeres Risikoprofil aufwiesen: Patienten mit Endocarditis, Diabetes, Hypertonie, neurologischer Erkrankungen, psychiatrischen Erkrankungen, akuter Infektion in der Anamnese oder postoperativem akuten Nierenversagen oder "low cardiac output" postoperativ wurden ausgeschlossen. Bei Jiao et al. erreichen die IL6 Spiegel am 1. postoperativen Tag ihren Höhepunkt, wobei hier unmittelbar postoperativ und am 2. Tag postoperativ keine Messungen erfolgten.

### **4.3 Gruppenspezifische Merkmale**

Bei Mittelwerten von 66 Jahren in Gruppe I und 79 Jahren in Gruppe II liegt die Gruppe II deutlich über dem Durchschnittsalter der meisten Studien: Die Mittelwerte liegen z.B.

bei Prat et al bei 62, bei Franke et al. bei 59,8-65,8 (je nach Gruppe). Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der meisten sonstigen präoperativen Risikofaktoren zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Eine Ausnahme bildet die größere Häufigkeit des Nikotinabusus in Gruppe I ( $p= 0.0012$ , 13 von 46 in Gruppe I vs. 1 von 47 in Gruppe II) und die erhöhte Anzahl stattgehabter kardialer Dekompensationen in Gruppe I ( $p= 0,0013$ , 42,55 % in Gruppe I vs. 10,64 % in Gruppe II). Der Unterschied in der Häufigkeit des Nikotinabusus, erklärt sich durch die Tatsache, dass viele Patienten im Alter aufgehört haben zur rauchen. Bei Gruppe I war die Voraussetzung eine diagnostizierte Herzinsuffizienz mit einer EF  $<35\%$  oder eine Mehrklappenerkrankung, es handelt sich also um Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, bei Gruppe II wiederum war nur die Anamnese einer Herzinsuffizienz Voraussetzung. So scheint der Risikofaktor Alter für das Vorkommen einer kardialen Dekompensation eine untergeordnete Rolle zu spielen. Entscheidend ist die chronische strukturelle Herzschädigung. Im Alter überwiegt eine diastolische Funktionsstörung bei chronischer Herzinsuffizienz, die in der Messung der EF natürlich nicht adäquat widerspiegelt wird.<sup>3(14,15)</sup> Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der einzelnen perioperativen Komplikationen zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, wobei dieser Sachverhalt noch einmal mit einer größeren Stichprobe zu untersuchen wäre. Vergleicht man die Mortalität dieser Studie mit Biancari et al.,<sup>2</sup> so liegt sie mit rund 10 % versus 4,3 % doch deutlich über der Mortalität dieser Kohorte von 683,286 Patienten, die sich einem Aortenklappenersatz mit oder ohne Bypassoperation unterzogen. In dieser Studie wurden jedoch auch Patienten mit minimal-invasiven Eingriffen eingeschlossen, die mit einer deutlich geringeren Mortalität verbunden sind. Vor allem die Patienten über 80 erlitten eine erhöhte Mortalität von 8,4%, wenn sie sich auch zusätzlich einer Bypassoperation unterzogen. In der vorliegenden Studie erfolgten einfache Klappeneingriffe, Mehrfachklappeneingriffe und auch isolierte Bypassoperationen, sowie die Kombination aus beidem. Da die Eingriffe im Schnitt komplexer waren, ist es schwer zu beurteilen, ob die erhöhte Mortalität mehr der Komplexität der Eingriffe oder dem Alter und Risikoprofil der Patienten zuzuschreiben ist.

## 5 Fazit

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die perioperativen Verläufe der in der vorliegenden Studie gemessenen Faktoren sich nicht stark von denen in Gruppen mit einem ähnlichen oder geringeren Risikoprofil unterscheiden. Auch zwischen den beiden Gruppen der Studie gibt es keine signifikanten Unterschiede, was die perioperativen Verläufe der gemessenen Laborparameter betrifft. Auch wenn die präoperativen Basiswerte von CRP, NT-proBNP und IL8 bei Zustand nach stattgehabter kardialer Dekompensation signifikant erhöht sind, ist das „outcome“ vergleichbar mit dem Rest des Patientenkollektivs. Lediglich die Häufigkeit von Rethorakotomien war bei Patienten mit stattgehabter kardialer Dekompensation signifikant erhöht. Ob eine chronische fortgeschrittene Herzinsuffizienz mit stattgehabter kardialer Dekompensation eine verschlechterte Gerinnungssituation zur Folge haben könnte, z.B. durch ein Rückwärtsversagen mit Leberstauung und Leberschädigung und einer damit verbundenen verringerten Synthese der Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren, bleibt zu untersuchen. Außerdem sind bei pulmonaler Hypertonie als Risikofaktor die präoperativen CRP- und IL6 Werte signifikant erhöht. Bei einem präoperativ bestehenden Vorhofflimmern sind die NT-proBNP-Werte, die präoperativ erhoben wurden, ebenfalls signifikant erhöht. Dies könnte auf die häufig vermehrte Dilatation des Vorhofes zurückzuführen sein. Insgesamt wird beim Vergleich der beiden Patientengruppen deutlich, dass das Alter als ein wesentlicher Risikofaktor gesehen werden kann. Das Profil der beiden Gruppen, was postoperative Komplikationen betrifft, unterscheidet sich nicht signifikant. So kann das „outcome“ der Gruppe mit jüngerem Klientel, aber faktisch mehr Risikofaktoren, besonders die systolische Herzinsuffizienz betreffend, gleichwertig zur Gruppe über 75 Jahre betrachtet werden.

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Altersverteilung in Gruppe I.....  | 35 |
| Abbildung 2: Altersverteilung in Gruppe II.....   | 36 |
| Abbildung 3: Pat. mit Z.n. kardialer Dekompensation Gruppe I.....                       | 37 |
| Abbildung 4: Pat. mit Z.n. kard. Dekompensation Gruppe II.....                          | 38 |
| Abbildung 5: NYHA-Stadien Gruppe I.....   | 39 |
| Abbildung 6: NYHA-Stadien Gruppe II.....  | 40 |
| Abbildung 7: EF Gruppe I.....   | 41 |
| Abbildung 8: EF Gruppe II.....  | 42 |
| Abbildung 9: Boxplot-Darstellung der Verteilung des BMIs in Gruppe I und Gruppe II..... | 43 |
| Abbildung 10: HLM-Zeit beider Gruppen.....  | 44 |
| Abbildung 11: Postoperative Komplikationen in beiden Gruppen.....                       | 45 |
| Abbildung 12: Krankenhausverweildauer.....  | 47 |
| Abbildung 13: Verlauf CRP.....  | 50 |
| Abbildung 14: Verlauf NT-proBNP.....  | 52 |
| Abbildung 15: Verlauf Procalcitonin.....  | 53 |
| Abbildung 16: Verlauf IL6.....  | 54 |
| Abbildung 17: Verlauf IL8.....  | 56 |
| Abbildung 18: Verlauf Sepsis/Infektion CRP.....   | 58 |
| Abbildung 19: Verlauf Sepsis/Infektion Procalcitonin.....                               | 58 |
| Abbildung 20: Verlauf Sepsis/Infektion IL6.....   | 59 |
| Abbildung 21: Verlauf Sepsis/Infektion IL8.....   | 59 |

## **Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Perioperative Inflammation bei Hochrisikopatienten in der Herzchirurgie. Eine prospektive Beobachtungsstudie.

in dem Zentrum der Chirurgie, Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie Frankfurt unter Betreuung und Anleitung von Prof. Nestoras Papadopoulos ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht\*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Es wurden bisher keine Ergebnisse der Arbeit veröffentlicht.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)

\*) im Falle des Nichtzutreffens entfernen

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Angaben**

Anita Mittwede



### **Schulische Ausbildung:**

- Juli 1992 – April 1994 Freie Schule Untertaunus
- April 1994 – Juli 1997 Freie Waldorfschule Mannheim
- August 1997 – Juli 2000 Bunsen-Gymnasium Heidelberg
- August 2000 – März 2006 Lina-Hilger-Gymnasium Bad Kreuznach
- Abschluss Abitur

### **Studium:**

Oktober 2006-Mai 2013 Studium der Humanmedizin an der Goethe Universität Frankfurt

Krankenpflegepraktika:

- 30.07.07-28.08.2007 an der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar.
- 01.09.07- 30.09.2007 Diakonie Krankenhaus Bad Kreuznach, Orthopädie
- 20.02.-19.03.2008 GPR Klinikum Rüsselsheim, Gynäkologie

20.08.-17.09.2008 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum)

Famulaturen:

- 07.11.-06.12.2005 Evangelisches und Johanniter Klinikum Niederrhein GmbH, Urologische Klinik, Oberhausen
- 15.03.-14.04.2010 Ortho-Klinik Rhein-Main GmbH, Offenbach am Main
- 28.04.-27.05.2011 Gemeinschaftspraxis Dr. med. M. Kämpfer Neurologe und Psychiater –Psychotherapie- Marion Kämpfer Neurologin und Psychiaterin, Neu-Isenburg
- 11.07.-08.10.2011 Hôpital Gui de Chauliac, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Montpellier, Frankreich

Praktisches Jahr:

- 20.02.-10.06.2012 Taranaki Base Hospital, Orthopädie, New Plymouth, Neuseeland
- 11.06.-30.09.2012 Klinikum Frankfurt Höchst, Chirurgie, Frankfurt

- 01.10.-25.11.2012 Klinikum Frankfurt Höchst , Innere Medizin (Geriatric), Frankfurt
- 26.11.2012- 20.01.2013 Taranaki Base Hospital, Innere Medizin, New Plymouth, NZ

**Beruflicher Werdegang:**

- April 2006 – Mai 2006 Aushilfsjob in der IK Krankenkasse in Saarbrücken
- April 2010-Okttober 2013 Nachtdienste (postoperative Betreuung) in der Ortho-Klinik Rhein-Main GmbH, Offenbach am Main
- April 2010 bis Dezember 2011 Aushilfstätigkeit in der Anästhesie in der Ortho-Klinik Rhein-Main GmbH, Offenbach am Main
- 15. Oktober 2013 bis 14. Oktober 2016 Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Frankfurt am Main
- Seit 16. Januar 2017 Assistenzärztin in der Abteilung für Unfallchirurgie und Orthopädie im Sana Klinikum Offenbach

**Zusatzbezeichnung:**

- Notfallmedizin

**Mitgliedschaften:**



- DGOU
- DGMSM
- DGOM

**Laufende Fortbildungen:**

- Sportmedizin
- Manuelle Therapie
- Osteopathie
- Akupunktur

## Quellenverzeichnis

- <sup>1</sup> Sharabiani MT, Fiorentino F, Angelini GD, Patel NN. Long-term survival after surgical aortic valve replacement among patients over 65 years of age. *Open Heart*. 2016; 25: 3(1):e000338. doi: 10.1136/openhrt-2015-000338.
- <sup>2</sup> Biancari F, Martin M, Bordin G, et al. Basic data from 176 studies on the immediate outcome after aortic valve replacement with or without coronary artery bypass surgery. [published online ahead of print (November 28 2013)] *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28(5): 1251-6. doi: 10.1053/j.jvca.2013.07.020.
- <sup>3</sup> Rauchhaus, M. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz - traditionelle Paradigmen und innovative Konzepte. Berlin, Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin, Habil.-Schr., 2009; S. 14,15.
- <sup>4</sup> Vasques F, Lucenteforte E, Paone R, Mugeli A, Biancari F. Outcome of patients aged  $\geq 80$  years undergoing combined aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 40 studies. [published online ahead of print August 11 2012)] *Am Heart J*. Sept. 2012; 164(3): 410-18. doi: 10.1016/j.ahj.2012.06.019.
- <sup>5</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2017 [cited: 2018-01-16]. DOI: 10.6101/AZQ/000390. [www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de](http://www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de).
- <sup>6</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN Publications; 95). Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html>. Last modified 20/01/14. Accessed Oktober 2016
- <sup>7</sup> Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure: aetiology. *BMJ* 2000; 320 (7227): 104-107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625270>. Accessed October 2016
- <sup>8</sup> Stobbe H, Baumann G (Hrsg.): Innere Medizin, Grundlagen und Klinik innerer Krankheiten. 7.Aufl., Ullstein Mosby, Berlin/Wiesbaden 1996: 168-90.

- <sup>9</sup> Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. HARRISONS Innere Medizin. 18. Auflage in deutscher Sprache, Hrsg. Dietel M, Suttrop N, Zeitz M. Charité ABW Wissenschaftsverlag Berlin 2012: S. 2040.
- <sup>10</sup> Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. [published online ahead of print jun 2 2016] Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2016 Aug. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.06.001.
- <sup>11</sup> AWMF Leitlinien NVL zur chronischen Herzinsuffizienz 2013, Langfassung, 1. Auflage, Version 7: S. 59,60. zu finden unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-006.html>. Accessed October 2016.
- <sup>12</sup> Baruku F, Pacini D, D'Ovidio M, et al. The Impact of EuroSCORE II Risk Factors on Prediction of Long-Term Mortality. [published online ahead of print Jun 17 2016]. Ann Thorac Surg. Jun 2016 pii: S0003-4975(16)30343-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.017. [Epub ahead of print].
- <sup>13</sup> Paparella D., Guida P, Di Eusiano G. Risk stratification for in-hospital mortality after cardiac surgery: external validation of EuroSCORE II in a prospective regional registry. [published online ahead of print Jan 30 2014] Eur J. Cardiothorac Surg. 2014; 46(5): 840-8. doi: 10.1093/ejcts/ezt657.
- <sup>14</sup> Sochowski RA, Chan KL, Ascah KJ, Bedard P. Comparison of accuracy of transesophageal versus transthoracic echocardiography for the detection of mitral valve prolapse with ruptured chordae tendineae (flail mitral leaflet). Am J Cardiol. 1991; 67(15):1251-5.
- <sup>15</sup> Whitener G, Sivak J, Akushevich I, Samad Z, Swaminathan M. Grading Aortic Stenosis With Mean Gradient and Aortic Valve Area: A Comparison Between Preoperative Transthoracic and Precardiopulmonary Bypass Transesophageal Echocardiography. [published online ahead of print May 11 2016] J cardiothorac Vasc Anesth. 2016 May 11; pii: S1053-0770(16)30134-3. doi: 10.1053/j.jvca.2016.05.012.
- <sup>16</sup> Angermann CE. Comorbidities in Heart Failure: A Key Issue. Eur J Heart Fail 2009); 8 (Suppl1): i5-i10.

- <sup>17</sup> Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Grennberg BH Mills PJ: Depression in heart failure a metaanalytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(8): 1527-1537. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.055.
- <sup>18</sup> Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, et al. Canadian 2007 Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation and use of biomarkers. *Can J Cardiol.* 2007; 23(1): 21-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17245481>.
- <sup>19</sup> Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJ, Komajda M.:Risk stratification in chronic heart failure. [published online ahead of print May 1 1998] *Eur Heart J* 1998; 19(5): 696-710. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/euhj.1997.0820> 696-710.
- <sup>20</sup> Mosterd A, Hoes AW: Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93(9): 1137-46. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
- <sup>21</sup> Jünger J, Schellberg D, Müller-Tasch T, et al. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(2): 261-267. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.05.011.
- <sup>22</sup> Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 37(6): 1677-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11345383>. Accessed November 2016.
- <sup>23</sup> Lloyd-Williams F, Mair FS, Leitner M. Exercise training and heart failure: a systemic review of current evidence. *Br J Gen Pract* 2002; 52(474): 47-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11791816>. Accessed November 2016.
- <sup>24</sup> Piepoli MF, Davos C, Francius DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328(7433): 189. doi: 10.1136/bmj.37938.645220.EE.
- <sup>25</sup> Flinn KE, Pina IL, Whellan DJ. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301 (14): S.1451-1459. doi: 10.1001/jama.2009.457.
- <sup>26</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. Edinburgh: SIGN; 2007: 166-68) (SIGN Publications: 95). Available from:

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html>. Last modified 20/01/14. Accessed November 2016

<sup>27</sup> Baker DW, Jones R, Hodges J, Massie BM, Konstam MA, Rose EA. Management of heart failure. III. the role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; 272(19): 1528-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966846>. Accessed May 2015.

<sup>28</sup> Large S. Surgery for heart failure. *Heart* 2007; 93(3): 392-402. doi: 10.1136/hrt.2005.078543.

<sup>29</sup> Westaby S. Non-transplant surgery for heart failure. *Heart* 2000; 83(5): 603-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768919>. Accessed May 2015.

<sup>30</sup> Menicanti L, Di Donato M. Left Ventricular Restoration: How Important is the Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure Trial? *Heart fail Clin* 2007; 3(2): 237-43. doi: 10.1016/j.hfc.2007.04.009.

<sup>31</sup> Bornow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with Valvular Heart Disease, developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114(5): e84-231. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880336>. Accessed May 2015.

<sup>32</sup> Nishimura RA, Carabello B. Operationalizing the 2014 ACC/AHA Guidelines for Valvular Heart Disease: A Guide for Clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2016 ;67(19): 2289-94. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.065.

<sup>33</sup> Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz., *Z Kardiol* 2005; 94(8): 488-509. doi: 10.1007/s00392-005-0268-4.

<sup>34</sup> Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart j* 2005; 26(11): 1115-40. Zu finden unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16185619>. Accessed June 2015.

- <sup>35</sup> Heart Failure Society Of America. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006; 12(1): e1-e2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16500560>. Accessed June 2015.
- <sup>36</sup> Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351(9100): 389-393. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08417-1.
- <sup>37</sup> Thomas L. C-reactive Protein (CRP). in: *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 8. Auflage Band 2. Frankfurt. Lothar Thomas; 2012: 1278-91.
- <sup>38</sup> Du Clos CW, Mold C. C-Reactive Protein: An Activator of Innate Immunity and a Modulator of Adaptive Immunity. *Immunologic Research*. 2004; 30/3: 261-64. doi: 10.1385/IR:30:3:261.
- <sup>39</sup> Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunologic Research* 2013; 52: 131-42. doi: 10.1007/s12026-013-8384-0.
- <sup>40</sup> Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Sawyer BG. eds. *Tietz. Fundamentals of Clinical Chemistry 6th ed* Pa: WB Saunders Elsevier 2008; 427-28.
- <sup>41</sup> Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffl H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol*. 2002; 15(3): 297-301. available on: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12113602>. Accessed July 2015.
- <sup>42</sup> Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical immunology*. Nov 2005; 117(2): 104-11 doi: 10.1016/j.clim.2005.08.004.
- <sup>43</sup> Lubell Y, Blacksell SD, Dunachie S, et al. Performance of C-reactive protein and procalcitonin to distinguish viral from bacterial and malarial causes of fever in Southeast Asia. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 511. doi: 10.1186/s12879-015-1272-6.

- <sup>44</sup> Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. *Advances in Internal Medicine* 1982; 27: 345-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.ub.uni-frankfurt.de/pubmed/?term=Gewurz+H%2C+Mold+C%2CSiegel+J%2C+Fiedel+B>. Accessed in July 2016.
- <sup>45</sup> Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Sawyer BG eds. *Tietz: Fundamentals of Clinical Chemistry* 6th edPa: WB Saunders Elsevier 2008; 301.
- <sup>46</sup> Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide-where are we now? *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1507-14. doi: 10.1515/CCLM.2008.295
- <sup>47</sup> Hall C.: Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *The European Journal of Heart Failure* 2004; 6/3: 257-263 doi: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015.
- <sup>48</sup> Thomas L, Eckardstein A. Kardiale Erkrankungen. in: *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 8. Auflage Band 1. Frankfurt. Lothar Thomas; 2012: 135-82.
- <sup>49</sup> Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85 doi: 10.1056/NEJM199908193410806.
- <sup>50</sup> Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332(6159):78–81 doi: 10.1038/332078a0.
- <sup>51</sup> Wu AH, Smith A, Wieczorek S, et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptide (BNP) and implications for therapeutic monitoring in patients with congestive heart failure. *Am J Cardio* 2003; 92: 628-31 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.ub.uni-frankfurt.de/pubmed/?term=Wu+AH%2C+Smith+A%2C+Wieczorek+S>. Accessed in July 2016.
- <sup>52</sup> Srisawasdi P, Vanavanan S, Charoenpanichkit C, Kroll MH. The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 14-23 doi: 10.1309/AJCP60HTPGIGFCNK.
- <sup>53</sup> Thomas L. Procalcitonin (PCT). in: *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 8. Auflage Band 2. Frankfurt. Lothar Thomas; 2012: 1291-1296.



- <sup>54</sup> Loebe M, Socziewski S, Brunkhorst FM, Harke C, Hetzer R. Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in open heart surgery - first results of the Procalcitonin in Heart Surgery study (Pro Hearts). *Intensive Care Med.* 2000 Mar; 26/2: 193-8. doi: 10.1007/BF02900737.
- <sup>55</sup> Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systemic review of the literature. *Critical care* 2006; 10 (5): R145 doi: 10.1186/cc5067.
- <sup>56</sup> Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2000 Mar; 26/2: 148-52. doi: 10.1007/BF02900728.
- <sup>57</sup> Kim SY, Jeong TD, Lee W, Chun S, Min WK: Procalcitonin in the assessment of bacteraemia in emergency department patients: results of a large retrospective [published online ahead of print Jan 9 2015]. *Ann Clin Biochem. study.* 2015 Nov; 52(Pt 6): 654-9. doi: 10.1177/0004563214568685.
- <sup>58</sup> Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sunurtekin U, Kaptanoglu B: Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit [published online ahead of print . Oct 30 2002]. *Crit Care.* 2003 Feb; 7(1): 85-90. doi: 10.1186/cc1843.
- <sup>59</sup> Yukioka H, Yoshida G, Kurita S, Kato N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Ann Acad Med Singapore.* 2001 Sep;30(5): 528-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.ub.uni-frankfurt.de/pubmed/11603140>. Accessed in June 2016.
- <sup>60</sup> Delannoy B, Guye ML, Slaiman DH, Lehot JJ, Cannesson M. Effect of cardiopulmonary bypass on activated partial thromboplastin time waveform analysis, serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Critical Care* 2009; 13/6: R180 doi: 10.1186/cc8166.
- <sup>61</sup> Jabeli MA, Jaber H, Shimi N, Germazi M, Ferjani M: Procalcitonin as a prognosis and diagnosis aid in post-operative cardiac surgery. *Tunis Med.* 2006 Apr; 84(4): 213-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.ub.uni-frankfurt.de/pubmed/?term=Jabeli+MA%2C+Jaber+H%2C+Shimi+N%2C+Germazi+M%2C+Ferjani+M>. Accessed in Aug 2015.
- <sup>62</sup> Ataie-Kachoie P, Pourgholami MH, Richardson DR, Morris DL: Gene of the month: Interleukin 6 (IL-6). *J Clin Pathol* 2014 Nov; 67/11: 932-33 Epub 2014 Jul 16

doi: 10.1136/jclinpath-2014-202493.

<sup>63</sup> Thomas L. Interleukin-6 (IL-6). in: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Auflage Band 2. Frankfurt. Lothar Thomas; 2012: 1319-22.

<sup>64</sup> Krueger M, Nauck MS, Sang S, Hentschel R, Wieland H, Berner R. Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants. *Biol Neonate*. 2001 Aug; 80(2): 118-23. doi: 47130.

<sup>65</sup> Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulayat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med*. 2011 Mar-Apr; 26(2): 73-87. doi: 10.1177/0885066610395679.

<sup>66</sup> Egger G. Die akute Entzündung: Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der unspezifischen Immunität. Springer Verlag, 2005; 108-9.

<sup>67</sup> Kishimoto T: Interleukin-6: from basic science to medicine-40 years in immunology. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 1-21. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806.

<sup>68</sup> Dimitrieva OS, Shiliovski IP, Khaitov MR, Grivennikov SI. Interleukins 1 and 6 as Main Mediators of Inflammation and Cancer. *Biochemistry (Mosc)*. 2016 Feb; 81(2): 80-90. doi: 10.1134/S0006297916020024.

<sup>69</sup> Hirano T. Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases: a personal memoir. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2010 Jul; 86(7): 717-30. doi: 10.2183/pjab.86.717.

<sup>70</sup> Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010 Mar; 140(6): 883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.

<sup>71</sup> Franke A, Lante W, Fackeldey V et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: Is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 Oct; 28(4): 569-75 doi: 10.1016/j.ejcts.2005.07.007.

<sup>72</sup> Pine SR, Mechanic LE, Enewold L et al. Increased levels of circulating interleukin 6, interleukin 8, C-reactive protein, and risk of lung cancer. *J Natl Cancer*

Inst. 2011 Jul; 103(14): 1112-22. doi: 10.1093/jnci/djr216. Epub 2011 Jun 17.

<sup>73</sup> Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima N. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukoc Biol* 1994 Nov; 56(5): 559-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.ub.uni-frankfurt.de/pubmed/?term=Harada+A%2C+Sekido+N%2C+Akahoshi+T%2C+Wada+T%2C+Mukaida+N%2C+Matsushima+N>. Accessed in June 2015.

<sup>74</sup> Thomas L. Interleukin-8 (IL-8). in: *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 8. Auflage Band 2. Frankfurt. Lothar Thomas; 2012: 1323-25.

<sup>75</sup> Darbonne WC, Rice GC, Mohler MA et al. Red blood cells are a sink for interleukin 8, a leukocyte chemotaxin. *J clin Invest*. 1991 Oct; 88(4): 1362-9. doi: 10.1172/JCI115442.

<sup>76</sup> Baggiolini M, Loetscher P, Moser B. Interleukin-8 and the chemokine family. *Int J immunopharmac* 1995 Feb; 17(2): 103-8 doi: 10.1016/0192-0561(94)00088-6.

<sup>77</sup> Snider RH, Jr, Nysten ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investg Med* 1997 Dec; 45: 552-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.ub.uni-frankfurt.de/pubmed/9444882>. Accessed in Aug 2015.

<sup>78</sup> <https://www.r-project.org/>. Accessed 2012.

<sup>79</sup> <http://www.bmg.bund.de/glossarbegriffe/r/rauchen.html>.

<sup>80</sup> Kallel S, Abid M, Jarraya A et al. Kinetics, diagnostic and prognostic value of procalcitonin after cardiac surgery. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012 Oct; 70/5 : 567-80 doi: 10.1684/abc.2012.0745.

<sup>81</sup> Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: A systematic review. *Surgery* 2015 Feb; 157(2): 367-70. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.009

<sup>82</sup> Boralessa H, Debeer FC, Manchie A, Whitwam J. G, Pepys MB. C-reactive protein in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesia*. 1986; 41: 11-15 doi: 10.1111/j.1356-2044.1986.tb12696.x

<sup>83</sup> Kragstjerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumor-necrosis-factor-alpha, and c-reactive protein in patients undergoing major

operations. *Eur J Surg* 1995 Jan;161(1): 17-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih-gov.proxy.ub.uni-frankfurt.de/pubmed/7727600>. Accessed in Aug 2015.

<sup>84</sup> Mollhoff T, Loick HM, Van Aken H et al. Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology*. 1999 Jan; 90(1): 72-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih-gov.proxy.ub.uni-frankfurt.de/pubmed/9915315>. Accessed in Aug 2016

<sup>85</sup> Jiao J, Wang M, Zhang J, Shen K, Liao X, Zhou X. Procalcitonin as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia in cardiac surgery patients [published online ahead of print Jan 9 2015]. *Exp Ther Med*. 2015 Mar; 9(3): 1051–57. doi: 10.3892/etm.2015.2175

<sup>86</sup> Kallel S, Jmel W, Jarraya A, Abdenadher M, Frikha I, Karouia A: The role of procalcitonin and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting outcome after cardiac surgery. *Perfusion* [published online ahead of print Jul 16 2012]. 2012; 27(6): 507-511. doi: 10.1177/0267659112454155

<sup>87</sup> Fox AA, Sherman SK., Charles D, Collard CD, Liu K, Aranki SF, DeSantis SM, Jarolim P, Body SC: Preoperative B-type natriuretic peptide is as independent predictor of ventricular dysfunction and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *Surgery for Acquired Cardiovascular Disease*. 2008; 452-461. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.12.036

<sup>88</sup> Parakh N, Mehrotra S, Seth S, Ramakrishnan S, Shyam S, Kothari SS, Balram Bhargava B, Bahl VK: NT pro B type natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart Journal*. 2015; 67: 40-44. doi: 10.1016/j.ihj.2015.02.008

<sup>89</sup> Kallel S, Jarraya A, Triki Z, Abdenadher M, Frikha J, Karoui A: The use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after cardiac surgery [published online ahead of print Nov 22 2012]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2013 Jun;54(3):403-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih-gov.proxy.ub.uni-frankfurt.de/pubmed/?term=Kallel+S%2C%2C%A0Jarraya+A%2C%2C%A0Triki+Z%2C%2C%A0Abdenadher+M%2C%2C%A0Frikha+J%2C%2C%A0Karoui+A>. Accessed in Aug 2016.

- <sup>90</sup> Sridharan P, Chamberlain RS: The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? [published online ahead of print Nov 25 2013] *Surg Infect (Larchmt)* December 2013; 14(6): 489-511. doi: 10.1089/sur.2012.028
- <sup>91</sup> Becker KL, Snider R, Nylen ES: Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008; 36: 941–52 doi: 10.1097/CCM.0B013E318165BABB
- <sup>92</sup> Popov DA, Ovseenko ST, Vostridova TY: Procalcitonin as a predictor of bacteremia in postoperative cardiosurgery patients. *Anesteziol Ranimatol.* March/April 2014 ; 2: 4-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.ub.uni-frankfurt.de/pubmed/25055485>. Accessed in Jan 2017.
- <sup>93</sup> Zhao D, Zhou J, Haraguchi G, Arai H, Mitaka C: Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *J Intensive Care* Jun 2014; 3(2):35. doi: 10.1186/2052-0492-2-35
- <sup>94</sup> Prat C, MD, PhD, Ricart P, MD, Ruyra X, MD, PhD, Domínguez J, PhD, Morillas J, MD, Blanco S, MSc, Tomasa T, MD, PhD, Torres T, MD, C´amara L, MD, Molinos S, MD, Ausina V, MD, PhD: Serum Concentrations of Procalcitonin after Cardiac Surgery. *J Card Surg* 2008; 23: 627-32. doi: 10.1111/j.1540-8191.2008.00658.x
- <sup>95</sup> Aoufi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, Rousson R, Evans R, Sehot JJ: Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth.* Okt. 1999; 83(4): 602-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.ub.uni-frankfurt.de/pubmed/10673877>. Accessed in Jan 2017.
- <sup>96</sup> Klingele M, MD, Bomberg H, MD, Poppleton A, MBChB, Minko P, MD, Speer T, MD, PhD, Schafers HJ, MD, V Groesdonk H, MD: Elevated Procalcitonin in Patients After Cardiac Surgery: A Hint to Nonocclusive Mesenteric Ischemia [published online ahead of print Feb 4 2015]. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1306–13 doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.10.064
- <sup>97</sup> Macrina F, Tritapepe L, Pompei F, Sciangua A, Evangelista E, Toscano F, Criniti A, Broncaccion G, Puddu PE: Procalcitonin is useful whereas C-reactive protein is not,

to predict complications following coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2005; 20: 169-75. doi: 10.1191/0267659105pf800oa

<sup>98</sup> Jebali MA, Hausfater P, Abbas Z, Aouni Z, Riou B, Ferjani M: Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2007; 107: 232–38. doi: 10.1097/01.anes.0000271871.07395.ad

<sup>99</sup> Qin C, Liu R, Gu J, Li Y, Qian H, Shi Y, Meng W: Variation of perioperative plasma mitochondrial DNA correlate with peak inflammatory cytokines caused by cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2015; 10(85). doi: 10.1186/s13019-015-0298-6