

Aus der Medizinische Klinik II,  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. H. Thiele

**N-terminales pro-brain-natriuretisches Peptid zur  
Risikostratifizierung bei Patienten mit  
koronarer arterieller Bypassoperation und  
hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer  
Funktion**

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

vorgelegt von  
Anika Tanja Dyllus (geb. Klaus)  
aus Ratzeburg

Lübeck 2014

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Bode
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Heringlake

Tag der mündlichen Prüfung: 29.6.2015

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 29.6.2015

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Meinen Eltern

## Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AI	Aortenklappeninsuffizienz
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AP	Angina pectoris
AS	Aortenklappenstenose
AV-Block	Atrio Ventrikulärer Block
BNP	Brain natriuretic peptid
CABG	Coronary artery bypass graft
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Cardiac Index
CK	Creatinkinase
CKMB	Creatinkinase-MB
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High Density Lipoprotein
HLM	Herzlungenmaschine
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IMC	Intermediate Care
KHK	Koronare Herzkrankheit
Krea	Kreatinin
LCA	Linke Koronararterie
LCOS	Low cardiac output Syndrom
LDL	Low density lipoprotein
LIMA	Linke A. mammaria interna
LVAD	Left ventricular assist device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major adverse cardiac events
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MI	Mitralklappeninsuffizienz
NSTEMI	Non-ST-Elevationsmyokardinfarkt
NTproBNP	N-terminale proBNP
NYHA	New York Heart Association
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PTCA	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIMA	Rechte A. mammaria interna
RIVA	Ramus interventricularis anterior
STEMI	ST-Elevationsmyokardinfarkt
Tab	Tabelle

TnT	Troponin T
VF	Ventrikuläres Flimmern = Kammerflimmern
VHF	Vorhofflimmern
VLDL	Very low density lipoprotein
VT	Ventrikuläre Tachykardie
ZVD	Zentralvenöser Druck

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Risikofaktoren der Atherosklerose .....	6
Tab. 2:	Klassifikation der Angina pectoris nach Canadian Cardiovascular Society .....	8
Tab. 3:	Medikamentöse Therapieprinzipien zur Behandlung der KHK. ....	9
Tab. 4:	Risikofaktoren für perioperative Letalität.....	12
Tab. 5:	Risikofaktoren und numerische Werte für den additiven EuroSCORE. ....	13
Tab. 6:	Risikostratifizierungsmodelle in der Herzchirurgie. ....	15
Tab. 7:	NYHA-Klassifikation des funktionellen Schweregrades der Herzinsuffizienz. ....	21
Tab. 8:	Referenzbereiche der Standardlaborparameter am UK-SH/ Campus Lübeck. ....	22
Tab. 9:	Häufigkeiten von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit einem Ausgangs-NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml. ....	29
Tab. 10:	Häufigkeiten von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit einem NTproBNP-Anstieg $\leq 2760$ vs. $> 2760$ pg/ml.....	29
Tab. 11:	New York Heart Association (NYHA)-Grad bei Patienten mit einem NTproBNP-Anstieg $\leq 2760$ vs. $> 2761$ pg/ml. ....	30
Tab. 12:	Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Grad bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml.....	32
Tab. 13:	Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Grad bei Patienten mit einem NTproBNP-Anstieg $\leq 2760$ vs. $> 2760$ pg/ml. ....	32
Tab. 14:	Häufigkeiten anamnestischer Faktoren bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml. ....	33
Tab. 15:	Häufigkeiten präoperativer oraler Dauermedikation bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml. ....	34
Tab. 16:	Intraoperative Daten bei Patienten mit einem Ausgangs-NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml. ....	35
Tab. 17:	Intraoperative Daten bei Patienten mit $\Delta$ NTproBNP $\leq 2760$ vs. $> 2760$ pg/ml. ....	35
Tab. 18:	Klinische Endpunkte bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml. ....	36
Tab. 19:	Klinische Endpunkte bei Patienten mit $\Delta$ NTproBNP $\leq 2760$ vs. $> 2760$ pg/ml. ....	37
Tab. 20:	Postoperative rhythmogene Ereignisse bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml. ....	38
Tab. 21:	Postoperative rhythmogene Ereignisse bei Patienten mit $\Delta$ NTproBNP $\leq 2760$ vs. $> 2760$ pg/ml. ....	39

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Klassifikation der Koronararterien gemäß American Heart Association.....	5
Abb. 2:	Funktion der natriuretischen Peptide.....	16
Abb. 3:	Schematische Darstellung der enzymatischen Spaltung von proBNP in BNP und NTproBNP .....	17
Abb. 4:	Altersverteilung im Gesamtkollektiv .....	26
Abb. 5:	Körperoberfläche bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml.....	27
Abb. 6:	Alter bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml .....	28
Abb. 7:	Geschlecht bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml.....	28
Abb. 8:	EuroSCORE bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml.....	30
Abb. 9:	New York Heart Association (NYHA)-Grad bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml.....	31
Abb. 10:	Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Grad bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml.....	31
Abb. 11:	linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml.....	32
Abb. 12:	präoperative Myokardinfarkte bei Patienten mit einem NTproBNP-Anstieg $\leq 2760$ vs. $> 2761$ pg/ml.....	34
Abb. 13:	Kombinierter Endpunkt bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml.....	36
Abb. 14:	Verweildauer auf der ICU bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml.....	37
Abb. 15:	Arterienolgabe postoperativ bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml.....	39
Abb. 16:	Dobutamingabe postoperativ bei Patienten mit einem NTproBNP-Anstieg $\leq 2760$ vs. $> 2760$ pg/ml.....	40
Abb. 17:	Corotropgabe postoperativ bei Patienten mit einem Ausgangs-NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml.....	40
Abb. 18:	Herzzeitvolumen (HZV) bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml im Verlauf.....	41
Abb. 19:	Cardiac index (CI) bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml im Verlauf.....	42
Abb. 20:	Zentralvenöser Druck (ZVD) bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml im Verlauf.....	43
Abb. 21:	Pulmonalarterieller Druck (PAP) bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml im Verlauf.....	43
Abb. 22:	MAP bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml im Verlauf.....	44
Abb. 23:	Troponin T (TnT) bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml im Verlauf.....	45
Abb. 24:	Creatinkinase (CK) bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml im Verlauf.....	45
Abb. 25:	Creatinkinase MB (CKMB) bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq 1785$ vs. $> 1785$ pg/ml im Verlauf.....	46

Abb. 26: Kreatinin bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq$ 1785 vs. > 1785 pg/ml im Verlauf.....	46
Abb. 27: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq$ 1785 vs. > 1785 pg/ml im Verlauf.....	47
Abb. 28: Cystatin C bei Patienten mit einem NTproBNP $\leq$ 1785 vs. > 1785 pg/ml im Verlauf.....	48



# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Tabellenverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	IV
1 Einleitung .....	3
1.1. Risikoprädiktion bei koronararterieller Bypassoperation .....	3
1.2. Koronaranatomie .....	5
1.3. Koronare Herzkrankheit.....	5
1.3.1. Definition .....	5
1.3.2. Epidemiologie und Risikofaktoren .....	6
1.3.3. Ätiologie und Pathogenese .....	6
1.3.4. Klassifikation und Schweregrad .....	7
1.3.5. Behandlungsoptionen .....	8
1.3.5.1 Medikamentöse Therapie .....	9
1.3.5.2 Katheterinterventioneller Eingriff .....	9
1.3.5.3 Coronary Artery Bypass Graft Surgery .....	10
1.4. Risikostratifizierung von CABG .....	12
1.4.1. EuroSCORE .....	12
1.5. Natriuretische Peptide.....	15
1.5.1. Vorkommen und Regulation der natriuretischen Peptide .....	15
1.5.2. Funktion der natriuretischen Peptide .....	16
1.5.3. NTproBNP: Synthese und biochemische Struktur .....	17
1.5.4. NTproBNP als kardialer Risikomarker .....	18
1.5.5. NTproBNP bei CABG-OP .....	18
1.6. Zielsetzung der Arbeit .....	19
2 Patienten und Methoden .....	20
2.1. Patienteneinschluss .....	20
2.2. Studienablauf .....	20
2.2.1. Einschlussuntersuchung und erhobene Daten.....	20
2.2.2. Intraoperatives Vorgehen.....	23
2.2.3. Postoperatives Vorgehen.....	23
2.3. Statistische Auswertung .....	25
3 Ergebnisse.....	26
3.1. Gruppeneinteilung .....	26
3.2. Basisparameter.....	26
3.2.1. Alter und Geschlecht .....	26
3.2.2. Körpermaße .....	27
3.3. Vergleich des präoperativen NTproBNP und NTproBNP-Anstieg.....	28
3.3.1. Alter und Geschlecht .....	28
3.3.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	29
3.3.3. EuroSCORE .....	29
3.3.4. Klinische Symptomatik .....	30
3.3.4.1 NYHA-Grad .....	30
3.3.4.2 CCS-Grad.....	31
3.3.5. Anamnestische Faktoren .....	32
3.3.6. Präoperative orale Dauermedikation.....	34
3.3.7. Intraoperative Daten .....	35
3.3.8. Klinische Endpunkte .....	36
3.3.9. ICU-Verweildauer und IABP .....	37

3.3.10.	Postoperative Rhythmus-Ereignisse .....	38
3.3.11.	Inotropika .....	39
3.3.12.	Postoperative Hämodynamik.....	41
3.3.12.1	Herzzeitvolumen.....	41
3.3.12.2	Cardiac Index.....	42
3.3.12.3	Zentralvenöser Druck .....	42
3.3.12.4	Pulmonalarterieller Druck.....	43
3.3.12.5	Mittlerer arterieller Druck .....	44
3.3.13.	Laborparameter .....	44
3.3.13.1	Troponin T .....	44
3.3.13.2	Creatinkinase und Creatinkinase-MB .....	45
3.3.13.3	Kreatinin.....	46
3.3.13.4	Glomeruläre Filtrationsrate .....	47
3.3.13.5	Cystatin C .....	48
	Diskussion .....	49
3.4.	NTproBNP und Komorbiditäten.....	49
3.5.	NTproBNP als Risikomarker der Herzinsuffizienz.....	53
3.6.	NTproBNP und OP-Variablen.....	54
3.7.	NTproBNP und postoperative Hämodynamik .....	54
3.8.	Prognostische Bedeutung von NTproBNP .....	56
4	Zusammenfassung.....	60
5	Literaturverzeichnis .....	62
6	Danksagung .....	81
7	Lebenslauf .....	82

## Einleitung

### 1.1. Risikoprädiktion bei koronararterieller Bypassoperation

Im Jahr 2012 starben in Deutschland 349.217 Menschen an Herzkreislauferkrankungen. 20,7% davon verstarben entweder an den Folgen einer ischämischen Herzkrankheit oder an einem akuten Herzinfarkt.<sup>1</sup> Zu den Therapieoptionen dieser Krankheiten gehört u. a. die koronararterielle Bypassoperation (CABG). 2012 wurde diese Operation 81.308 mal in Deutschland durchgeführt – am häufigsten in der Altersklasse der 70 – 75-jährigen.<sup>2</sup> Schwerwiegende perioperative Komplikationen sind nicht selten, so dass der Vorhersage des Operationsrisikos eine große Bedeutung zukommt. Unterschiedliche klinische und physiologische Faktoren bilden die Basis dieser Vorhersage: fortgeschrittenes Alter, Geschlecht, hohe Dringlichkeit und Art der Operation, vorangegangene Herzoperationen, kardiale Funktion, kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. das Vorhandensein von chronischen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, schwere Arteriosklerose mit peripheren und/oder cerebralen Durchblutungsstörungen).<sup>3-6</sup> Verschiedene Risiko – Modelle wurden entwickelt, mit deren Hilfe versucht wird, das Risiko von herzchirurgischen Operationen zu prognostizieren. In ihnen werden die Risikofaktoren gewichtet zu Scores zusammengefasst. Das in Europa bekannteste Modell ist der EuroSCORE. Auch wenn diese Scores eine große Hilfe für die Prognoseabschätzung darstellen, weisen sie insbesondere bei Hochrisikopatienten auch Limitationen auf. So konnte belegt werden, dass bei gebräuchlichen Risikoscores die Diskriminierungsfähigkeit bezüglich der Gesamtmortalität für bestimmte Patientengruppen gut bis sehr gut war, sie jedoch für den individuellen Patienten das Risiko unzureichend abgeschätzten.<sup>7, 8</sup> Hinsichtlich des EuroSCORE liegen Daten vor, die belegen, dass das Mortalitätsrisiko in Niedrigrisikogruppen überschätzt, jedoch bei Hochrisikopatienten das Risiko unterschätzt wird.<sup>9-11</sup> Zur Verbesserung des EuroSCORE wurde bereits ein komplexeres Modell entwickelt, in dem zusätzlich zur Aufsummierung der Risikofaktoren eine logistische Regression berechnet wird, um u.a. die Überschätzung dieses Mortalitätsrisikos aufzufangen. Vergleichende Studien fanden jedoch auch für dieses Modell keinen wesentlichen Vorteil.<sup>12, 13</sup> Die Erhebung des Scores ist komplex, da neben den Hauptrisikofaktoren, den sogenannten „core“ Variablen, auch weniger rele-

vante Variablen einfließen. Diese weniger relevanten Variablen erreichten bei dem Studienkollektiv, an Hand dessen der Score entwickelt wurde, statistische Signifikanz, neigen aber bei der Übertragung auf andere Kollektive zur Überanpassung, so dass Modelle mit weniger einfließenden Variablen sinnvoll sein könnten, um risikoermittelte Mortalitätsraten zu vergleichen.<sup>14</sup> Darüber hinaus stellten Geissler et al. bei einem Vergleich von sechs der gebräuchlichsten Risikoscores fest, dass diese bezüglich verschiedener Endpunkte (u.a. apoplektischer Insult, Myokardinfarkt, Nierenversagen, Intensivverweildauer) niedrigere prädiktive Werte erzielten als für den Endpunkt Mortalität und schlussfolgerten, dass es sinnvoll sei, spezielle Morbiditätsrisikoscores zu entwickeln.<sup>15</sup>

Trotz einer gewissen Vorhersagekraft der existierenden Risikoscores stellt sich auf Grund der aufgezeigten Limitationen die Frage nach neuen, einfacher zu erhebenden, physiologischen Parametern, die äquivalent bzw. ergänzend zu den etablierten Modellen anwendbar sind. Natriuretische Peptide wurden zur Risikostratifizierung bei Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz herangezogen, wobei insbesondere das NTproBNP als geeigneter Marker mit prognostischer Aussagekraft erschien. Die Wertigkeit einer NTproBNP-Bestimmung im Rahmen einer CABG-OP ist hingegen weniger gut untersucht, insbesondere nicht bei Hochrisikopatienten mit präoperativ eingeschränkter linksventrikulärer Funktion.

## 1.2. Koronaranatomie

Das Herz wird über zwei Koronararterien versorgt – die linke Koronararterie (LCA) und die rechte Koronararterie (RCA). Die LCA verzweigt sich weiter in den Ramus interventricularis anterior (RIVA) und den Ramus circumflexus (RCX). In Abhängigkeit von der Anzahl relevant stenosierter Herzkranzarterien (RIVA, RCX, RCA) wird in 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung differenziert (Abb. 1).

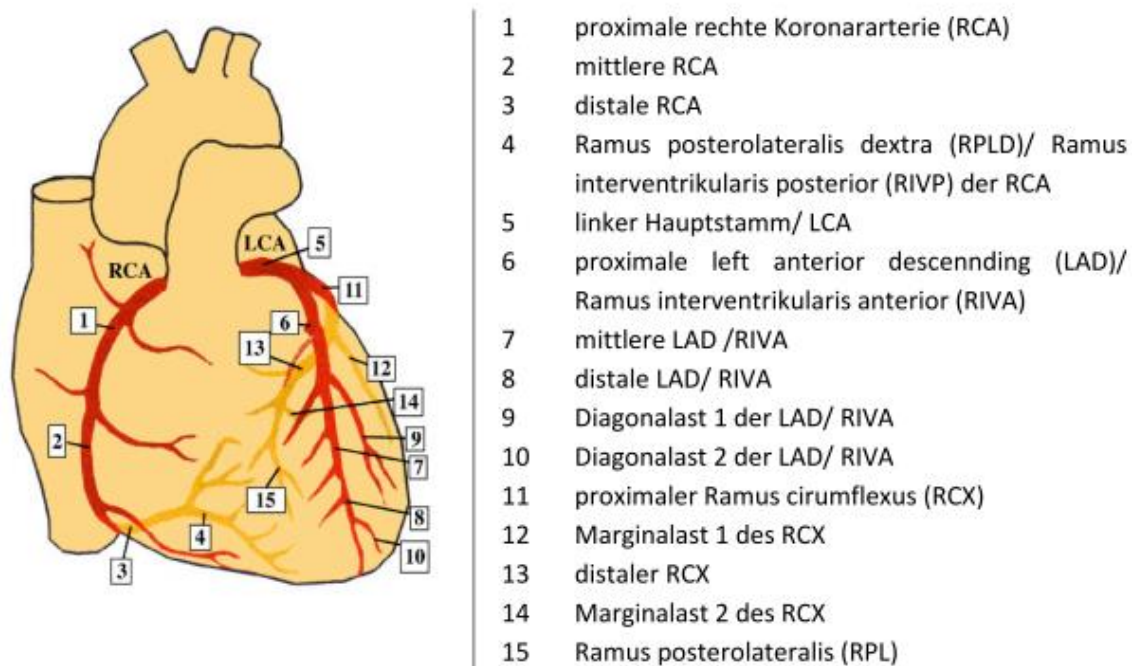


Abb. 1: Klassifikation der Koronararterien gemäß American Heart Association. <sup>16</sup>

## 1.3. Koronare Herzkrankheit

### 1.3.1. Definition

Die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien wird als koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnet. Hierbei kommt es zu einer Abnahme der koronararteriellen Perfusion, was zu einer Koronarinsuffizienz führen kann. Im fortgeschrittenen KHK-Stadium bedingt diese Koronarinsuffizienz ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel, was sich klinisch in der Regel als Angina pectoris bemerkbar macht. Je nach Schweregrad und Dauer der Myokardischämie kommt es zu unterschiedlichen Ausprägungen der klinischen Verlaufsform: Stabile Angina pectoris, akutes Koronarsyndrom, Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod oder Herzinsuffizienzsymptome.

Das Vorliegen einer KHK ist mit einer erhöhten Mortalität- und Morbiditätsrate assoziiert.<sup>17</sup>

### 1.3.2. Epidemiologie und Risikofaktoren

Die KHK gehört zu den wichtigsten Volkskrankheiten. Mit einer KHK assoziierte Erkrankungen führen die Todesursachenstatistik in Deutschland an.<sup>1</sup> Beim männlichen Geschlecht konnte insgesamt eine höhere Inzidenz an koronaren Ereignissen festgestellt werden.<sup>18</sup> In diesem Zusammenhang auch zu berücksichtigen ist eine geographische Variation, v.a. auf Grund einer unterschiedlichen Prävalenz der klassischen Risikofaktoren (s.u.) sowie die Zugehörigkeit zu einer sozialen Schicht, im Sinne einer Zunahme des KHK-Risikos bei Zugehörigkeit zu einer niedrigeren Schicht.<sup>19, 20</sup>

Hypercholesterinämie, Rauchen, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, genetische Disposition, Adipositas und verminderte körperliche Aktivität, Alter, Geschlecht und Störungen des Lipidstoffwechsels sind als Risikofaktoren für die KHK und deren Verlauf identifiziert worden.<sup>18, 21-26</sup>

### 1.3.3. Ätiologie und Pathogenese

Die Atherosklerose ist eine Erkrankung der Arterien, die mit Veränderungen der inneren Gefäßschicht einhergeht. Hierbei kommt es durch verschiedene schädigende Faktoren (Tab. 1) zu einer Dysfunktion mit Permeabilitätssteigerung des Endothels.

Genetische Prädisposition	Umweltfaktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte LDL/VLDL-Spiegel</li> <li>• Reduzierte HDL-Spiegel</li> <li>• Erhöhter Lipoprotein A-Spiegel</li> <li>• Diabetes mellitus und Adipositas/ Metabolisches Syndrom</li> <li>• Männliches Geschlecht</li> <li>• Systemische Entzündungskrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fettreiche Ernährung</li> <li>• Nikotinabusus</li> <li>• Bewegungsmangel</li> <li>• Infektionen (Chlamydien, Zytomegalievirus)</li> </ul>

Tab. 1: Risikofaktoren der Atherosklerose.<sup>27</sup>

Die Folge ist die Einwanderung von Lipoproteinen, v.a. LDL (low density lipoproteins) in die innere Gefäßwand. Makroskopisch fallen diese als sog. „fatty streaks“, weißliche Fettablagerungen auf. Eine Akkumulation des LDL führt zur

Adhäsion und Einwanderung von Monozyten aus dem Blut, die in Makrophagen umgewandelt werden. Dies führt zu einer lokalen unspezifischen Entzündungsreaktion, bei der lipidspeichernde Makrophagen, sogenannte Schaumzellen, entstehen, die im weiteren Verlauf zu Grunde gehen – die Menge an freien Lipiden nimmt zu. Im weiteren Prozess wandern Lymphozyten ein, Wachstumsfaktoren fördern die Einwanderung von glatten Muskelzellen. Es entsteht eine fibröse Plaque, die das Gefäßlumen einengt. Unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren wird eine fibröse Kappe ausgebildet, die das Innere der Läsion gegenüber dem Gefäßlumen abdichtet. Dieses Stadium wird auch als stabile fibröse Plaque bezeichnet. Eine zunehmende Einengung der Koronarien bedeutet eine Einschränkung der Koronarreserve, die als die Differenz zwischen der Koronardurchblutung in Ruhe und der maximal möglichen Koronardurchblutung definiert ist.<sup>28</sup> Bei einer Lumeneinengung von über 50 % resultiert potentiell in der distal der Stenose gelegenen Region eine Perfusionsstörung. Bei Vorliegen einer kritischen Stenose über 70 %, steigt die Möglichkeit einer Erschöpfung der Koronarreserve.<sup>28</sup> Durch Ruptur bzw. Ulzeration der Plaque-Kappe entsteht eine instabile fibröse Plaque, es kommt zu einer Thrombozytenanlagerung und einer akuten Thrombosierung des Gefäßes mit nachfolgender partieller bzw. kompletter Verlegung des Lumens und damit zum Auftreten eines akuten Koronarsyndroms.<sup>29</sup>

#### 1.3.4. Klassifikation und Schweregrad

Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris (AP). Die Canadian Cardiovascular Society (CCS) unterscheidet gemäß der Belastungstoleranz verschiedene Schweregrade der AP (Tab. 2).<sup>30</sup>

Grad	Beschreibung
Grad I	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alltägliche körperliche Aktivität wie Treppensteigen oder Gehen verursacht keine AP.</li> <li>- Anstrengende, schnelle, lang anhaltende körperliche Arbeit geht mit AP einher</li> </ul>
Grad II	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alltägliche körperliche Aktivität ist leicht eingeschränkt.</li> <li>- Schnelles Gehen oder Treppensteigen, körperliche Aktivität nach Mahlzeiten, in Kälte, bei Wind, unter emotionalem Stress oder kurz nach dem Aufstehen verursacht AP.</li> <li>- Unter normalen Bedingungen mehr als 2 Hausblöcke gehen oder mehr als eine Etage hochsteigen verursacht AP.</li> </ul>
Grad III	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deutliche Einschränkung der alltäglichen körperlichen Aktivität</li> <li>- 1 – 2 Hausblöcke gehen oder eine Etage hochsteigen verursacht AP</li> </ul>
Grad IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alltägliche körperliche Aktivität ohne Einschränkung nicht mehr möglich</li> <li>- AP in Ruhe</li> <li>- Auch: Instabile AP</li> </ul>

Tab. 2: Klassifikation der Angina pectoris nach Canadian Cardiovascular Society.<sup>30</sup>

### 1.3.5. Behandlungsoptionen

Eine große Bedeutung in der Behandlung bzw. zur Prophylaxe der KHK kommt der Reduktion der Risikofaktoren zu. Implikationen ergeben sich für den Lebensstil des Patienten, was z.B. Rauchen, Bewegungsmangel oder Übergewicht angeht. Des Weiteren bedarf ein arterieller Hypertonus, ein Diabetes mellitus oder eine Hyperlipoproteinämie der Behandlung. Weitere Begleiterkrankungen, die das Ausmaß der KHK verstärken können (z.B. Anämie, respiratorische Insuffizienz, Hyperthyreose), müssen ebenfalls konsequent therapiert werden. Zur interventioneller Verbesserung der Koronarperfusion kommen eine revaskulierende Therapie mittels perkutaner Koronarintervention oder eine Bypassoperation zum Einsatz.



### 1.3.5.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Behandlung der KHK dient dem Ziel einer Erhöhung der Sauerstoffzufuhr bzw. einer Senkung des Sauerstoffbedarfs. Angestrebt wird die Reduktion und Vermeidung einer Angina pectoris, eine gesteigerte Belastbarkeit, eine Senkung der kardiovaskulären Morbidität - insbesondere der Myokardinfarktrate- sowie der Letalität.<sup>17</sup> Die wichtigsten Medikamentengruppen sind in Tab. 3 aufgelistet.

Medikament	Wirkung	Evidenz
Thrombozyten-aggregationshemmer (ASS; Clopidogrel Prasugrel, Ticagrelor)	Thrombozyten-aggregationshemmung	Reduktion Myokardinfarkt, Apoplex, Gesamtmortalität <sup>31</sup>
Lipidsenker (z.B. Simvastatin, Atorvastatin)	Senkung Cholesterin (insb. LDL)	Reduktion kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität sowie Gesamtmortalität <sup>32</sup>
β-Rezeptorenblocker (z.B. Metoprolol, Carvedilol, Bisoprolol)	Reduktion Sauerstoffverbrauch, Blutdruck, AP-Symptomatik	Reduktion Mortalität <sup>33</sup>
ACE-Hemmer (z.B. Enalapril, Ramipril)	Blutdrucksenkung, Nachlastsenkung	Reduktion kardiovaskuläre Mortalität und Mortalität <sup>34-37</sup>
Kalziumkanalblocker (z.B. Amlodipin)	Antianginös	Reduktion Apoplexrate, AP-Symptomatik <sup>38</sup>
Nitrate (z.B. Nitrolingual)	Koronardilatation, Blutdrucksenkung	Reduktion AP - Symptomatik <sup>39, 40</sup>

Tab. 3: Medikamentöse Therapieprinzipien zur Behandlung der KHK.

### 1.3.5.2 Katheterinterventioneller Eingriff

Dotter et al. beschrieben im Jahre 1964 erstmals die Dilatation atherosklerotischer Stenosen mit Kathetern zunehmenden Kalibers.<sup>41</sup> Die Erweiterung der Engstellen mit Hilfe eines aufdehnbaren Ballons an der Spitze eines feinen Katheters gelang Gruentzig 1977 an den Koronarien.<sup>42</sup> Diese neue Technik wird heute als perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) bezeichnet und ist die Standardmethode der Katheterintervention.

Die PTCA dient der Revaskularisation eines verengten Herzkranzgefäßes, wodurch die Symptomatik gelindert, das Infarkt- bzw. Reinfarktrisiko gesenkt und die Belastbarkeit des Patienten und die Prognose des KHK-Verlaufs verbessert werden soll. Die primäre Erfolgsquote, d.h. eine erfolgreiche Dilatation mit Beschwerdefreiheit liegt bei mehr als 90%.<sup>43</sup> Die Dehnung wird heute stan-

dardmäßig durch eine Stenteinbringung unterstützt, wodurch ein drohender Gefäßverschluss nach der PTCA verhindert, bei unzureichendem PTCA-Ergebnis die Gefäßdurchgängigkeit verbessert und im Vergleich zur PTCA die Rezidivrate vermindert werden.<sup>44</sup> In den letzten Jahren gewannen medikamentenbeschichtete Stents, welche eine antiinflammatorische und antiproliferative Wirkung zeigen, zunehmend an Bedeutung, da durch sie eine weitere Reduktion der Re-Stenoserate erreicht werden konnte. In mehreren Studien wurde belegt, dass das Outcome nach Katheterintervention hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, MACCE, bei unkomplizierter KHK bzw. einer KHK im Anfangsstadium dem Outcome nach CABG ähnlich ist.<sup>45, 46</sup>

#### 1.3.5.3 Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Garrett et al. führten im Jahr 1964 die erste erfolgreiche CABG-OP zur Umgehung von stenosierten Koronararterien durch.<sup>47</sup> Sie verwendeten eine autologe V. saphena als Bypass von der Aorta ascendens zum RIVA der LCA. Bis heute werden üblicherweise Venae saphenae-Bypass-Grafts verwendet. Eine weitere Möglichkeit ist die Überbrückung mittels der rechten oder linken Arteria mammaria interna (RIMA- bzw. LIMA-Bypass). Bereits 1950 nutzten Vineberg et al. die LIMA zur Behandlung der Koronarinsuffizienz und implantierten dafür die Arterie direkt ins ischämiebetreffene Areal des Myokards.<sup>48</sup> Erst im Jahr 1967 griffen Kolessov et al. die Idee erfolgreich auf und anastomosierten die A. mammaria direkt auf die Koronararterie.<sup>49</sup>

Indiziert ist die chirurgische Intervention bei der koronaren 3-Gefäß-Erkrankung sowie bei einer signifikanten linkskoronaren Hauptstammstenose. Sie gilt hier als Therapie der ersten Wahl mit günstiger Prognose.<sup>17, 50-55</sup> Insbesondere profitieren Patienten mit erniedrigter linksventrikulärer Funktion.<sup>17, 56, 57</sup> Im Rahmen des Verfahrens kann es zu einer Reihe von Komplikationen kommen. So liegt der Anteil an Re-Stenosen der Venenbypässe bei 10 – 25 % innerhalb eines Jahres nach CABG.<sup>58-60</sup> Weitere 1-2 % verschließen sich während des 1.-5. Jahres postoperativ und 4-5 % im 6-10 Jahr.<sup>61</sup> D.h. 10 Jahre nach der Operation sind noch 50-60 % der V. saphena-Bypässe durchgängig.<sup>61</sup> Im Gegensatz zu den Venenbypässen liegt die 10-Jahres- Durchgängigkeit von arteriellen Bypässen bei bis zu 90 %<sup>62-73</sup>, da weniger als 4 % der A. mammariae internae

eine Atherosklerose entwickeln und nur 1 % hämodynamisch relevante Stenosen.<sup>62, 72, 74</sup> Weiter zeigten empirische Studien, dass die Überlebensrate bei CABG steigt, wenn die linke A. mammaria interna anstelle der V. saphena als Bypass für die LAD verwendet wird.<sup>75-77</sup> Die Nutzung der linken A. mammaria interna senkte die Inzidenz später Herzinfarkte, die Hospitalisierung aufgrund kardiologischer Ereignisse, die Reoperationsrate und das Wiederauftreten von Angina pectoris.<sup>75, 76</sup> Bei etwa 2-5% der Patienten treten perioperativ Myokardinfarkte auf.<sup>78</sup> Eine Diagnosestellung ist allerdings erschwert, da es als Folge der Manipulation am Herzen einschließlich Defibrillation und der extrakorporalen Zirkulation auch ohne akute Koronarischemie zum passageren Anstieg der herzspezifischen Enzyme, d.h. CK/CKMB und Troponin, und zu EKG-Veränderungen kommen kann. Nach CABG-Operation liegt die Inzidenz zerebrovaskulärer Komplikationen bis hin zu einem Schlaganfall, abhängig von der Patientenpopulation und den Diagnosekriterien eines Schlaganfalls, zwischen 1,4 bis 3,8 %.<sup>79</sup> Zum Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz, die in diversen Studien über einen Kreatininanstieg und/oder einem Abfall der berechneten glomerulären Filtrationsrate definiert wurde, kommt es nach CABG bei 2-3 %, die Rate einer dialysepflichtigen Insuffizienz liegt bei 1 %.<sup>80</sup> Bei 20-50 % der Patienten tritt unmittelbar nach dem Eingriff Vorhofflimmern auf. Dieses ist teilweise schwer zu behandeln und ist mit einem wesentlich höheren Morbiditäts-/Mortalitätsrisiko assoziiert. Die Rate eines embolisch bedingten Schlaganfalls ist dann 4-fach, die eines herzbedingten Todes 3-fach erhöht.<sup>81</sup> Eine Re thorakotomie wird bei etwa 1-2 % der Fälle aufgrund bedeutsamer Nachblutungen notwendig. An die 10 % der verabreichten Bluttransfusionen in den USA werden herzchirurgischen Patienten verabreicht.<sup>82</sup> Nosokomiale Infektionen treten in 10-20 % der Fälle nach herzchirurgischen Operationen auf. Insbesondere bei adipösen Patienten, Diabetikern und bei der Verwendung beider Aa. mammae als Bypassgefäße treten Wundinfektionen auf.<sup>78</sup> Im Mittel liegt die Operationsletalität im Rahmen einer elektiven Bypassoperation bei 2,2%. Verschiedene Risikofaktoren erhöhen die Mortalität (Tab. 4). Ein Anstieg der Operationsletalität auf 8-9% ist bei hochgradig eingeschränkter LV-Funktion zu verzeichnen.<sup>78</sup>

Biologische Faktoren	Präoperative Risikofaktoren	Intraoperative Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter,</li> <li>• weibliches Geschlecht</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Atherosklerose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akuter Myokardinfarkt</li> <li>• LV – Dysfunktion</li> <li>• hämodynamische Instabilität</li> <li>• ausgeprägte KHK, Hauptstammstenose</li> <li>• instabile Angina pectoris</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraoperativer Infarkt</li> <li>• lange Ischämiezeit</li> </ul>

Tab. 4: Risikofaktoren für perioperative Letalität (modifiziert nach <sup>78)</sup>)

#### 1.4. Risikostratifizierung von CABG

Die myokardiale Revaskularisation scheint angemessen, wenn die zu erwartenden Vorteile bezüglich Überleben oder Gesundheit (z.B. AP-Symptomatik, Lebensqualität) die zu erwartenden Komplikationen der Operation überwiegen. Daher ist die Risikobewertung ein wichtiger Aspekt der zeitgemäßen klinischen Behandlung und hat sowohl für den Arzt als auch für den Patienten große Bedeutung. Sie ermöglicht auf lange Sicht eine Qualitätskontrolle und erlaubt Operateuren, Institutionen und Aufsichtsbehörden die Bewertung und den Vergleich der Leistung. Zur Risikostratifizierung der CABG-OP wurden mehrere Modelle entwickelt. Dem EuroSCORE (**E**uropean **S**ystem for **C**ardiac **O**perative **R**isk **E**valuation) wurde der Empfehlungsgrad I zugeordnet. Er gehört somit zu den wichtigsten Stratifizierungsmethoden.

##### 1.4.1. EuroSCORE

Um die Bedeutung von Risikofaktoren für die Mortalität in der Herzchirurgie zu beurteilen, schlossen die Wissenschaftler um F. Roques 1995 aus der größten Datenbank der europäischen herzchirurgischen Geschichte 19030 erwachsene Patienten in eine Studie ein. Es wurden Daten zu 68 präoperativen und 29 operativen Risikofaktoren gesammelt, die potentiell die Krankenhausmortalität beeinflussten. Einige dieser Faktoren trugen dazu bei, die herzchirurgische Mortalität vorherzusagen. Aus ihnen wurde der EuroSCORE entwickelt. Der EuroSCORE ist ein einfaches, objektives und aktuelles System, um herzchirurgische Eingriffe zu beurteilen.<sup>83-85</sup> In ihn fließen neben patientenbezogenen Daten (Al-

ter, Geschlecht, Vorerkrankungen) herzbezogene Daten ein. Hierzu gehören die linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion), die Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA), die Einstufung in CCS-Grad 4, die pulmonale Hypertension und der kürzlich stattgehabte Myokardinfarkt. Außerdem werden operationsbezogene Daten berücksichtigt (Tab. 5).<sup>86</sup>

Risikofaktoren	Punktwerte
<b>Patientenbezogene Faktoren:</b>	
Alter (pro 5 J. > 60 J.)	1
Geschlecht (weiblich)	1
Chronische Lungenerkrankungen (Steroidtherapie ?)	2
Extrakardiale Atherosklerose	2
Neurologische Erkrankungen	2
Z.n. herzchirurgischem Eingriff	3
Serumkreatinin ( >200 µmol/l)	2
Akute Endokarditis	3
Präoperativ Intensivpatient	3
<b>Kardiale Faktoren:</b>	
Instabile AP (Ruheangina)	2
LV-Funktion	
→ 30-50%	1
→ <30%	3
Z.n. Myokardinfarkt (<90d)	2
Pulmonale Hypertonie (systolisch >60mmHg)	2
<b>Operationsbezogene Faktoren:</b>	
Notfallindikation	2
Andere außer CABG	2
Thorakaler Aorteneingriff	3
Septumruptur nach Myokardinfarkt	4

Tab. 5: Risikofaktoren und numerische Werte für den additiven EuroSCORE.<sup>86</sup>

In einer vergleichenden Studie von sechs verschiedenen Risikoscores erzielte der EuroSCORE den höchsten prädiktiven Wert für die untersuchte Patientengruppe.<sup>15</sup> Um das Outcome mit dem EuroSCORE abzuschätzen, gibt es zwei

verschiedene Modelle. Beim ersten handelt es sich um das ursprüngliche additive Modell, bei welchem Punkt für Punkt die vorliegenden Risikofaktoren aufsummiert werden.<sup>84, 87</sup> Zum Unterscheiden von Niedrigrisiko, mittlerem Risiko und Hochrisiko wurden Grenzwerte definiert.<sup>84</sup>

- 1.) Niedrigrisiko (EuroSCORE 1–2)
- 2.) Mittleres Risiko (EuroSCORE 3–5)
- 3.) Hochrisiko (EuroSCORE  $\geq 6$ ).

V.a. die Überschätzung des Mortalitätsrisikos in Niedrigrisikogruppen und eine Unterschätzung der Mortalität bei Hochrisikopatienten stellt bei diesem einfach anzuwendenden Modell eine Schwäche dar.<sup>9, 10</sup> Um die Vorhersagegenauigkeit zu verbessern, wurde das logistische EuroSCORE-Modell entwickelt, in dem zusätzlich zur Aufsummierung der Risikofaktoren eine logistische Regression berechnet wird.<sup>10, 88</sup> Hinsichtlich der Genauigkeit des berechneten Mortalitätsrisikos in den verschiedenen Patientengruppen gibt es jedoch selbst mit diesem komplexeren Modell nach wie vor Bedenken.<sup>87, 89</sup> Der logistische EuroSCORE-Wert ist interessanterweise oft sogar höher als der des additiven Modells.<sup>90</sup>

Roques et al. untersuchten die Zuverlässigkeit des Systems im Hinblick auf nationale epidemiologische Unterschiede der Erwachsenen-Herzchirurgie in Europa.<sup>91</sup> Es stellte sich heraus, dass trotz epidemiologischer Unterschiede zwischen den europäischen Ländern die Aussagekraft des EuroSCORE ubiquitär gut bis sehr gut war.<sup>91</sup> Auch in Nordamerika wurde der EuroSCORE in einer Studie 2003 getestet.<sup>10</sup> Die virtuell über den EuroSCORE berechnete Mortalität für ein Patientenkollektiv aus den Jahren 1998/1999 war mit der tatsächlich erreichten Mortalität identisch (3,994% versus 3,992%).<sup>10</sup> Man schlussfolgerte daraus, dass dieses Risikostratifizierungssystem trotz demographischer Unterschiede weltweit angewandt werden könne. In Europa ist der EuroSCORE der „Goldstandard“, gegen den andere Risikostratifizierungsmodelle, wie der Society of Thoracic Surgeons Score (STS Score), der French Score, der Cleveland Clinic Foundation Score und der Parsonnet Score verglichen werden (Tab. 6). Der EuroSCORE zeigte im Vergleich zu den anderen Risikomodellen überwiegend eine bessere Trennschärfe für die 30-Tage-Mortalität und 1-Jahres-Mortalität.<sup>92</sup> Insbesondere bei weiblichen Patienten mit herzchirurgischer Ope-

ration war der EuroSCORE ein effektives Modell zur präoperativen Bewertung des Mortalitätsrisikos.<sup>93</sup> Darüber hinaus konnte der EuroSCORE nicht nur die Länge des Krankenhausaufenthalts, sondern auch die Kosten für die offene Herzoperation gut vorhersagen.<sup>94</sup>

Score	Jahr	Vorhersage	Score - Entwicklung	Quellen
STS Score	2007	Mortalität/ Morbidity	Retrospektiv: 774881 Pat.	95-99
EuroSCORE	1995	Mortalität	Retrospektiv: 19030 Pat.	84, 85
French Score	1995	Mortalität/ Morbidity	Prospektiv: 7181 Pat.	100
Cleveland Clinic Foundation Score	1992	Mortalität/ Morbidity	Retrospektiv: 5051 Pat.	101
Parsonnet Score	1989	Mortalität	Retrospektiv: 3500 Pat.	5, 102

Tab. 6: Risikostratifizierungsmodelle in der Herzchirurgie.

## 1.5. Natriuretische Peptide

### 1.5.1. Vorkommen und Regulation der natriuretischen Peptide

In den 80er Jahren wurden die natriuretischen Peptide entdeckt.<sup>103-105</sup> Seitdem ist das Herz nicht nur für seine Funktion als Pumpe bekannt, sondern auch als wichtiges endokrines Organ. Die natriuretischen Peptide greifen in die Regulation des Blutdrucks und des Wasser-Elektrolyt-Haushalts ein. Zur Familie der natriuretischen Peptide gehören das atriale natriuretische Peptid (ANP), das Brain oder B-Typ natriuretische Peptid (BNP) und das C-Typ natriuretische Peptid (CNP).<sup>106</sup> Kommt es im Herzen zu einer erhöhten Wandspannung oder Dilatation bzw. einem erhöhtem intrakardialen Druck in Vorhof und Ventrikel, sezerniert das Herz reaktiv ANP (atrial) und BNP (atrial und ventrikulär).<sup>107</sup> Im gesunden Zustand findet sich eine Genexpression von BNP v.a. in den Vorhöfen, während es bei einer Erkrankung des Ventrikels, insbesondere bei Herzinsuffizienz, zu einer Erhöhung der BNP – Genexpression im Ventrikulomyokard kommt.<sup>108, 109</sup> Außer den beschriebenen mechanischen Reizen existieren zahlreiche humorale Stimuli, die eine Freisetzung des ANP und BNP bewirken. Als stärkste Stimulatoren gelten das Angiotensin II und das Endothelin-1. Aber auch Schilddrüsenhormone, Glucocorticoide, Sexualhormone, adrenerge Substanzen, Insulin, Oxytocin, Wachstumsfaktoren und Zytokine regulieren die

Plasmakonzentrationen der kardialen natriuretischen Peptide.<sup>110, 111</sup> CNP wird vornehmlich von Zellen des vaskulären Endothels gebildet.<sup>112</sup> Über einen enzymatischen Abbau, der überwiegend in der Bürstensaummembran des proximalen Tubulus der Niere stattfindet, werden die NP inaktiviert.<sup>113, 114</sup> Der neutralen Endopeptidase kommt hier die größte Bedeutung zu.<sup>115-118</sup>

### 1.5.2. Funktion der natriuretischen Peptide

Die Regulation des Volumen- und Wasserhaushaltes gehört zur physiologischen Funktion der natriuretischen Peptide. Zielorgane sind die Nieren und Gefäßmuskelzellen (Abb. 2).

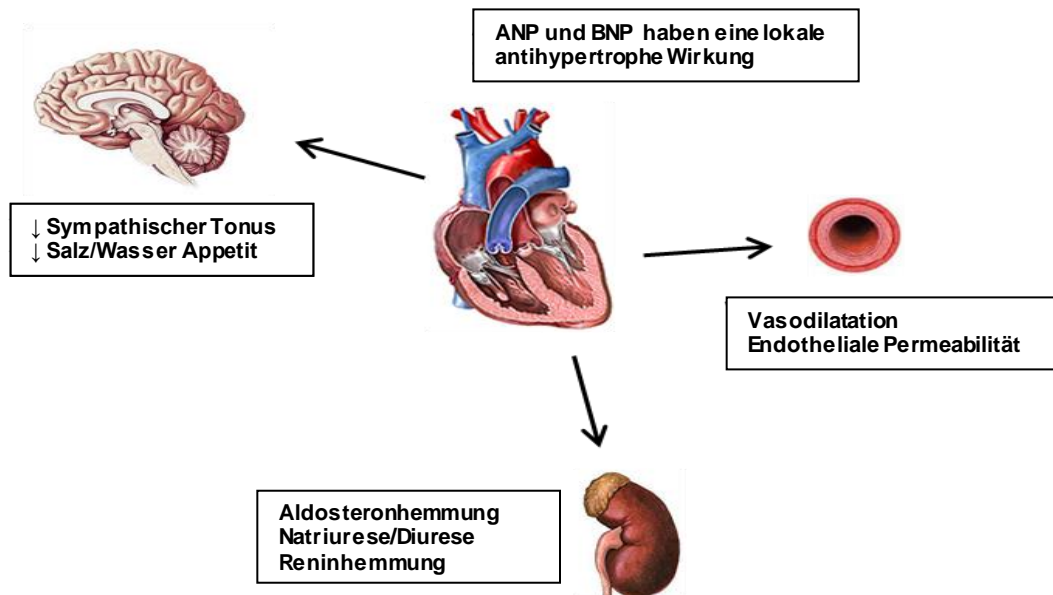


Abb. 2: Funktion der natriuretischen Peptide <sup>119</sup>

Das natriuretische Peptidsystem stellt einen natürlichen Antagonisten des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems dar.<sup>120</sup> Hierbei wirken die natriuretischen Peptide durch die Steigerung der Elektrolyt- und Wasserausscheidung blutdrucksenkend. Ausgelöst wird dieser natriuretische und diuretische Effekt durch die direkte Hemmung der Natriumrückresorption im Sammelrohr der Niere und eine Hemmung der Aldosteronsekretion in der Nebennierenrinde. Zusätzlich steigt der glomeruläre Filtrationsdruck durch eine Dilatation der afferenten renalen Arteriolen bei gleichzeitiger



Konstriktion der efferenten Arteriolen.<sup>121</sup> Eine direkte Vasodilatation der glatten Gefäßmuskulatur, eine erhöhte endotheliale Permeabilität und eine Hemmung der Reninfreisetzung wirken zusätzlich blutdrucksenkend.<sup>122</sup> Natriuretische Peptide besitzen eine inhibitorische Wirkung auf die Mitogenese und das myokardiale Remodelling.<sup>120</sup>

### 1.5.3. NTproBNP: Synthese und biochemische Struktur

Das aus 134 Aminosäuren bestehende präproBNP wird in den Ribosomen des endoplasmatischen Retikulums primär synthetisiert. Von diesem wird jedoch bereits bei der Ausschleusung ins Zytoplasma das N-terminale Signalpeptid (26 AS) abgespalten. PräproBNP kommt daher im Zytoplasma und im Blut lediglich in sehr geringen Mengen vor. Beim Übergang ins Blut wird das entstandene proBNP (1-108) durch eine membrangebundene Serinprotease (Corin) in das hormonell aktive, aus 32 Aminosäuren bestehende BNP (77-108) und in das inaktive N-terminale Fragment NTproBNP (1-76) gespalten (Abb. 3).<sup>123-126</sup>

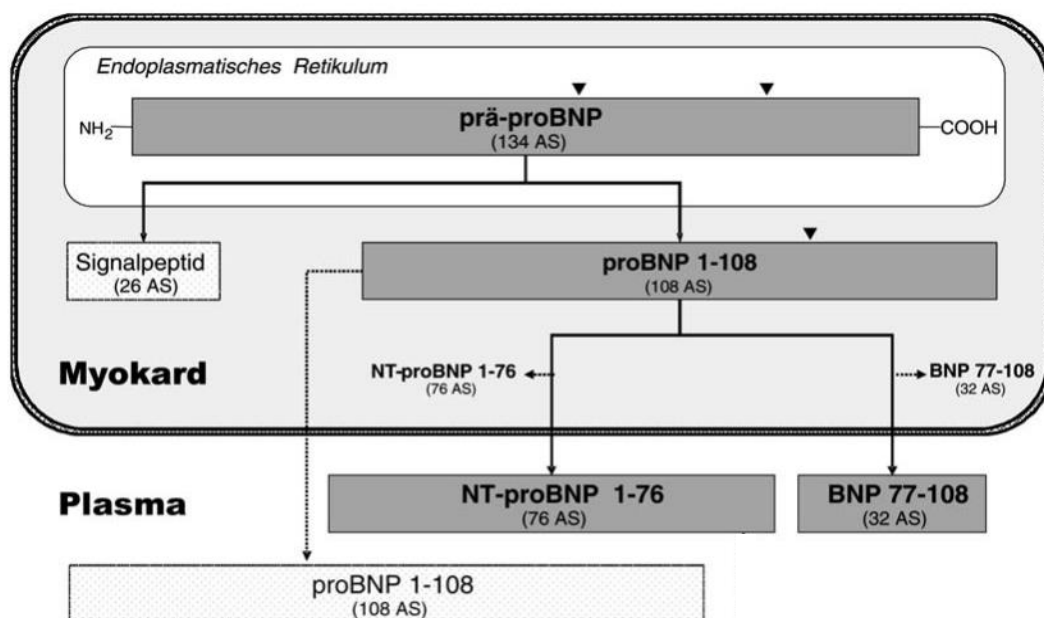


Abb. 3: Schematische Darstellung der enzymatischen Spaltung von proBNP in BNP und NTproBNP (modifiziert nach <sup>120</sup>)

#### 1.5.4. NTproBNP als kardialer Risikomarker

Sowohl BNP als auch NTproBNP werden für die frühe Diagnostik einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit akuter Dyspnoe eingesetzt.<sup>127-130</sup> So gelang es Maisel et al. über erhöhte Werte eine herzinsuffizienzbedingte Dyspnoe von einer nicht herzinsuffizienzbedingten Dyspnoe zu unterscheiden.<sup>129</sup> Wegen seiner längeren Plasmahalbwertszeit (60–120 min vs. 20 min bei BNP) und seiner höheren Stabilität in vitro wurde die Messung des NTproBNP bereits in die klinische Routinediagnostik aufgenommen.<sup>131, 132</sup> Es stellt in der Kardiologie einen bereits etablierten Marker mit prognostischer Aussagekraft bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar.<sup>131-133</sup> Bei Patienten mit akutem oder chronischem Koronarsyndrom waren erhöhte Marker mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.<sup>134-137</sup> Omland und andere Autoren hielten BNP und NTproBNP für die Risikostratifizierung bei Herzinsuffizienz und akutem Koronarsyndrom geeignet.<sup>136, 138-140</sup> Mehrere Studien zeigten, dass der linksventrikuläre Füllungsdruck bei Patienten mit signifikanter systolischer linksventrikulärer Dysfunktion stark mit BNP und NTproBNP korrelierte. In diesen Patientenkollektiven war die 1-Jahres-Mortalität in Abhängigkeit von LV-Dysfunktion und Markererhöhung erhöht.<sup>141, 142</sup>

#### 1.5.5. NTproBNP bei CABG-OP

Für das BNP konnten Morimoto et al. bereits 1998 an Hand einer kleinen Kohorte von 30 Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, belegen, dass das präoperative BNP prädiktiv für das Auftreten einer akuten Herzschwäche postoperativ war.<sup>143</sup> Es folgten weitere Untersuchungen, die für die präoperative BNP-Konzentration auch hinsichtlich der Langzeitmortalität, der Intensivverweildauer, der IABP-Pflichtigkeit und der peri-/und postoperativen kardiovaskulären Unterstützung eine Vorhersagekraft nachwiesen.<sup>144-146</sup> Weiter war eine erhöhte präoperative BNP-Konzentration prädiktiv für das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern.<sup>147</sup> Inwiefern das NTproBNP, das hormonell inaktive Fragment des proBNP als Prognosemarker bei CABG-Operation einsetzbar ist, war zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht ausreichend untersucht worden. So untersuchten Kerbaul et al. 2004 eine erste kleine Kohorte von 60 Patienten mit CABG-OP hinsichtlich der Prognosefähigkeit von präoperativ gemes-

senen NTproBNP-Werten für postoperative kardiologische Ereignisse. Es war zwar ersichtlich, dass auch NTproBNP prädiktiv für das Auftreten von postoperativen kardiologischen Ereignissen war, allerdings war beim Einschluss der Patienten kein besonderes Augenmerk auf die LV-Funktion gelegt worden.<sup>148</sup> Insbesondere für Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion lagen demnach noch nicht ausreichend Daten darüber vor, wie nützlich die Bestimmung von NTproBNP ist.

#### 1.6. Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Studie sollten daher folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Stehen der präoperative NTproBNP-Serumspiegel oder der perioperative NTproBNP-Anstieg bei Patienten mit erniedrigter LVEF und CABG-OP im Zusammenhang mit anderen Basisparametern und etablierten Risikomarkern?
2. Besteht eine Assoziation zwischen dem präoperativen NTproBNP-Serumspiegel oder dem NTproBNP-Anstieg und der postoperativen Hämodynamik?
3. Können Patienten mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte perioperative Ereignisse mittels präoperativem NTproBNP-Serumspiegel oder NTproBNP-Anstieg identifiziert werden?

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1. Patienteneinschluss

Erstes Einschlusskriterium war die Notwendigkeit einer herzchirurgischen Operation zur Anlage eines aortokoronaren Bypasses bei reduzierter systolischer Herzleistung (Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ ). Als Ausschlusskriterien galten zusätzliche Herzklappenoperationen oder die Implantation permanenter Schrittmacher. Patienten mit chronischen Systemerkrankungen sowie bekannter Abhängigkeit von Alkohol, Medikamenten oder Drogen, Schwangere oder stillende Frauen sowie Minderjährige wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso nicht berücksichtigt wurden Patienten mit kognitiven Defiziten und/oder sprachlichen Barrieren. Nach der Aufklärung des Patienten über die geplante Studienuntersuchung und der schriftlich fixierten Einverständniserklärung konnten die Patienten endgültig in die Studie einbezogen werden. Die Genehmigung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck vom 17.11.2004 lag vor (Nr.04/156). Die Erhebung erfolgte randomisiert mittels Randomisierungsliste, erstellt durch SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago Illinois). In der Datenbank wurden die Randomisierungsnummern an Stelle der personenbezogenen Daten verwendet, so dass die Erfassung pseudonymisiert stattfand und der Datenschutz gewährleistet war.

### 2.2. Studienablauf

#### 2.2.1. Einschlussuntersuchung und erhobene Daten

Präoperativ fand eine systemische Screeninguntersuchung von Patienten bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien statt. Ergänzend wurde die klinische Anamnese erhoben und die präoperativ durchgeführte Diagnostik sowie personenbezogenen Daten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht protokolliert. Die LVEF wurde laevokardiographisch in rechts anteriorer-obliquier (RAO) 30° Projektion planimetrisch bestimmt. Falls eine Laevokardiographie präoperativ nicht durchgeführt worden war, z.B. bei Vorliegen von Kontraindikationen, wur-

de die echokardiographisch nach der Simpson-Methode bestimmte LVEF herangezogen. Gleichzeitig gab die Echokardiographie Aufschluss über das Vorliegen von Klappenvitien. Der Grad der Herzinsuffizienz wurde nach der Klassifikation der New York Heart Association dokumentiert (Tab.7), die Angina pectoris-Symptomatik nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (Tab. 2).

Stadium	Beschreibung
I. Stadium	- Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung
II. Stadium	- Herzerkrankung mit leichter Einschränkung in körperlicher Leistungsfähigkeit - Keine Beschwerden in Ruhe - Stärkere körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Luftnot, Angina pectoris
III. Stadium	- Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit - Keine Beschwerden in Ruhe - Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Luftnot, Angina pectoris
IV. Stadium	- Herzerkrankung mit Beschwerden auch schon in Ruhe - Bettlägerigkeit

Tab. 7: NYHA-Klassifikation des funktionellen Schweregrades der Herzinsuffizienz.<sup>149</sup>

Auch das Vorliegen eines akuten (innerhalb der letzten 14 d) oder zurückliegenden Myokardinfarkts mit oder ohne ST-Hebung (STEMI / NSTEMI) wurde protokolliert, ebenso wie eine bereits in der Vergangenheit durchgeführte koronararterielle Bypassoperation. Weiterhin wurden arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie einschließlich der Laborwerte für HDL, LDL, Triglyceride und Cholesterin sowie die Raucheranamnese aufgenommen. Die Einnahme von Medikamenten, die für die Studie relevant waren, wurde ebenfalls protokolliert. Hierzu gehörten: Acetylsalicylsäure, Clopidogrel,  $\beta$ -Blocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer, Angiotensin-1-Antagonisten, Aldactone, Furosemid, Thiazide, Digitalis, Sotalol, Amiodaron, Klasse I a –c Antiarrhythmika, Statine. Aus den routinemäßig durchgeführten Elektrokardiogrammen konnten das Vorliegen einer Sinusknotenerkrankung oder von Vorhofflimmern erkannt werden, die PQ-Zeit und damit evtl. vorliegende AV-Blockierungen sowie der QRS-Komplex und ggf. vorliegende Schenkelblockierungen dokumentiert

werden. Mit einem Maßband wurden Taillen- und Hüftumfang gemessen. Abschließend erfolgte eine erste, präoperative Blutentnahme am liegenden oder sitzenden Patienten nach 30-minütiger Ruhephase und gründlicher Desinfektion aus einer Armvene in zwei Serum-Monovetten. Aus einer Serum-Monovette wurden die Standardlaborparameter Creatinkinase, Creatinkinase-MB, Kreatinin und Troponin-T durch das Zentrallabor der Universität Schleswig-Holstein / Campus Lübeck bestimmt (Tab. 8).

Analyt	Referenzbereich
Creatinkinase	< 190 U/l
Creatinkinase - MB	< 25 U/l
Kreatinin	59-104 µmol/l
Troponin T	< 14,1 ng/l

Tab. 8: Referenzbereiche der Standardlaborparameter am UK-SH/Campus Lübeck.

Die zweite Serum-Monovette wurde zeitnah zentrifugiert und aliquotiert. Das Serum wurde bei minus 20 Grad eingefroren. Die Haltbarkeit der Serum-Probe für die Bestimmung des NTproBNP liegt unter diesen Bedingungen bei 24 Monaten. Nach der Sammlung mehrerer Proben erfolgte die Bestimmung des NTproBNP aus dem PreciControl Cardiac Elecsys Test-Kit (Roche Diagnostics). Hierbei handelte es sich um einen immunologischen in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von NTproBNP in Humanserum und- plasma. Der Test basiert auf einem Elektrochemilumineszenz-Assay, zu dem 20µl Serum oder EDTA-Blut zugefügt werden. Während der ersten Inkubationsphase mit einem NTproBNP-spezifischen biotinylierten, polyklonalen Antikörper und einem Ruthenium-Komplex markierten polyklonalen NTproBNP-spezifischen Antikörper bildet sich ein Sandwich-Komplex. In einer zweiten Inkubationsphase wird der Komplex nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkungen an die Festphase gebunden. Nach Überführung in eine Messzelle werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Messelektrode fixiert. Anschließend werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell® entfernt. Nach Anlegen der Spannung wird die Chemilumineszenz-Emission erzeugt und mit einem Photomultiplier gemessen. Das Lumineszenzsignal wird in counts per second (CPS) gemes-

sen. Es wird mit Hilfe einer Eichkurve in die korrespondierende Konzentration an NTproBNP transformiert.<sup>150</sup>

### 2.2.2. Intraoperatives Vorgehen

Nach der Narkoseeinleitung und medianer Sternotomie erfolgte die Bypassoperation unter Einsatz der Herzlungenmaschine. Im postoperativen Protokoll wurden die OP-Dauer, die Maschinenzeit sowie die Abklemmzeit der Aorta notiert. Die vom Chirurgen angewendeten OP-Verfahren wurden festgehalten. Es wurden die Anzahl an aortokoronaren-Venenbypässen und die Anzahl der koronararteriellen Bypässe (LIMA = linke Arteria mammaria interna; RIMA = rechte Arteria mammaria interna; Arteria radialis) protokolliert. Weiterhin wurde die Gabe der inotropen und vasoaktiven Medikamente Corotrop und Dobutamin registriert. Die Verabreichung unterteilte sich in eine Bolusgabe und eine Gabe durch Perfusoren. Bei der Perfusorthherapie wurde zwischen der Verabreichung von niedriger (0-2 ml/h), mittlerer (2-6 ml/h), hoher (>6 ml/h) und maximaler Erhaltungsdosis (ml/h) unterschieden. Weitere intensivmedizinische Maßnahmen wie die Verwendung einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) oder eines left ventricular assist device (LVAD) als auch die Durchführung einer Leukozytendepletion oder einer Ultrafiltration wurden entsprechend vermerkt. Zudem wurden Rhythmusereignisse wie VHF, ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern über den Zeitraum bis zum Verlassen der Intensivstation registriert und protokolliert. Die daraus resultierenden therapeutisch indizierten Elektrokardioversionen bzw. Defibrillationen wurden schriftlich fixiert.

### 2.2.3. Postoperatives Vorgehen

Nach Abschluss der Operation erfolgte die direkte Verlegung des intubierten Patienten auf die herzchirurgische Intensivstation.

Nach Stabilisierung und Extubation wurden die Patienten nachfolgend auf die Intermediate Care-Station (IMC) der Herzchirurgie der Uni Lübeck verlegt und von dort nach weiterer Genesung auf die Normalstation. Direkt nach Aufnahme auf die Intensivstation erfolgte eine zweite Blutentnahme zur Bestimmung der Standardlaborparameter und des NTproBNP, wie bereits bei der Einschleusung.

tersuchung beschrieben. Die dritte und die vierte Probe wurden nach analogem Vorgehen 24h bzw. 96h postoperativ entnommen. Für Corotrop und Dobutamin wurde die Dosis der über einen Perfusor infundierten Medikamente innerhalb von 24h bis zum Zeitpunkt 96h postoperativ notiert. Die Akuthämodynamik wurde alle 6h über einen Zeitraum von 18h protokolliert. Eine längere Dokumentation war nicht zielführend, da die meisten Patienten nicht länger als 18h auf der Intensivstation betreut wurden. Folgende Parameter wurden über einen Swan-Ganz-Katheter ermittelt: zentralvenöser Druck (ZVD), pulmonalarterieller Druck (PAP), mittlerer arterieller Druck (MAP) und das Herzzeitvolumen (HZV). Eine Herzrhythmusanalyse in Bezug auf das Auftreten von Vorhofflimmern oder ventrikuläre Rhythmusstörungen erfolgte täglich. Eine Kontinuität wurde durch den Langzeitspeicher der Patienten-Überwachungsmonitore gewährleistet. Oral applizierte Medikamente wurden im Zeitraum von 24h bis zum Zeitpunkt 96h postoperativ protokolliert und der Zeitpunkt notiert, zu dem die orale Medikation wieder initiiert werden konnte. Die für diese Studie relevanten Medikamente waren: Acetylsalicylsäure, Clopidogrel,  $\beta$ -Blocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer, Angiotensin-1 Antagonisten, Aldactone, Furosemid, Thiazide, Digitalis, Sotalol, Amiodaron, Klasse I a–c Antiarrhythmika, Statine. Um die Nierenfunktion zu beurteilen wurde neben der täglichen Bestimmung des Kreatinins auch die tägliche Urinausscheidung vermerkt und durch den Rife-Score<sup>151</sup> quantifiziert. Ebenfalls wurden klinische Endpunkte wie ein Schlaganfall, ein Myokardinfarkt, eine Re-Revaskularisation, eine Re thorakotomie oder das Versterben des Patienten notiert. Als kombinierter Endpunkt wurde das Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfall, Re-Revaskularisation und/oder Tod definiert. Weiterhin wurden die Beatmungsdauer und der postoperative Einsatz eines LVAD oder einer IABP sowie dessen Dauer erhoben. Schließlich wurden noch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und das Entlassungsdatum aus dem Krankenhaus in die Rehabilitation sowie die 28-Tage-Mortalität festgehalten.



### 2.3. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels SPSS für Windows, Version 20.0 (SPSS Inc., U.S.A.) statistisch ausgewertet. Mittelwert und Median dienten der Darstellung der metrischen Variablen bei gleichzeitiger Angabe der Streumaße als Standardabweichung und Quartile. Mittels Kolmogorow-Smirnow-Test erfolgte die Überprüfung der metrischen Variablen hinsichtlich ihrer Normalverteilung. Es ergaben sich sowohl normalverteilte Variablen (Kolmogorow-Smirnow-Test:  $p \geq 0,05$ ), als auch nicht-normalverteilte (Kolmogorow-Smirnow-Test:  $p < 0,05$ ). Infolgedessen wurden bei den Vergleichen der Stichproben Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen. Der t-Test diente dem Vergleich von zwei unabhängigen normalverteilten Stichproben, wobei der Levene-Test vorher zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen durchgeführt wurde. Der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren fand seine Anwendung bei nicht normalverteilten Stichproben. Lagen mehr als zwei nicht verbundene Stichproben vor, wurde der Friedman-Test angewendet. Der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test nach Fisher wurde zur Auswertung kategorisierter Daten herangezogen. Es erfolgte immer eine zweiseitige Signifikanzprüfung. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

Die Grafiken wurden ebenfalls mit SPSS erstellt. Boxplots stellen Median und Quartilabstände dar. In den Boxen wurden der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen. Die T-Balken entsprechen dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Als Ausreißer wurden dabei diejenigen Werte definiert, die zwischen  $1\frac{1}{2}$  - 3 Boxlängen außerhalb der Box lagen. Sie sind in den Grafiken als Kreise dargestellt. Werte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, wurden als Extremwerte bewertet und sind in den Graphiken als Kreuze aufgetragen.

Kategorisierte bzw. nominale Daten wurden grafisch mit einfachen und gruppierten Balkendiagrammen dargestellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1. Gruppeneinteilung

Das gesamte Kollektiv von 94 Patienten wurde in zwei Gruppen eingeteilt, wobei als Cut-Off der Median der NTproBNP-Werte diente.

Die erste Gruppe erreichte einen präoperativen NTproBNP-Wert  $\leq 1785$  pg/ml (= Inframediangruppe), wohingegen die zweite Gruppe einen Wert  $> 1785$  pg/ml (= Supramediangruppe) aufwies.

Eine weitere Gruppeneinteilung ergab sich aus der Differenz zwischen dem präoperativen NTproBNP und dem 48h-postoperativen NTproBNP. Auch hier wurde eine Gruppe  $\leq$  Median (Anstieg  $\leq 2760$  pg/ml) und eine weitere  $>$  Median (Anstieg  $> 2761$  pg/ml) definiert und gegenübergestellt.

### 3.2. Basisparameter

#### 3.2.1. Alter und Geschlecht

In der Altersverteilung war ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 70. und 75. Lebensjahr abgrenzbar, wobei ein mittleres Alter von  $66,4 \pm 8,8$  Jahren nachweisbar war (Abb. 4). Es bestand eine weite Altersspanne von 45 bis 83 Jahren.

Mehr als  $\frac{3}{4}$  des Kollektivs waren männlichen Geschlechts (76,6 %).

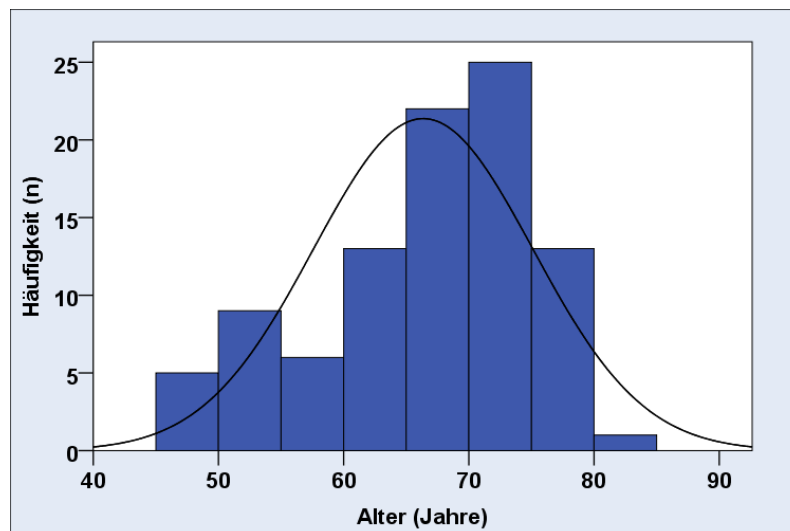


Abb. 4: Altersverteilung im Gesamtkollektiv

### 3.2.2. Körpermaße

Patienten, die ein präoperatives NT-pro-BNP kleiner des Median hatten, wiesen eine größere Körperoberfläche auf als diejenigen Patienten mit einem NT-pro-BNP-Wert oberhalb des Median (Abb. 5). Dies war statistisch signifikant ( $p=0,019$ ).

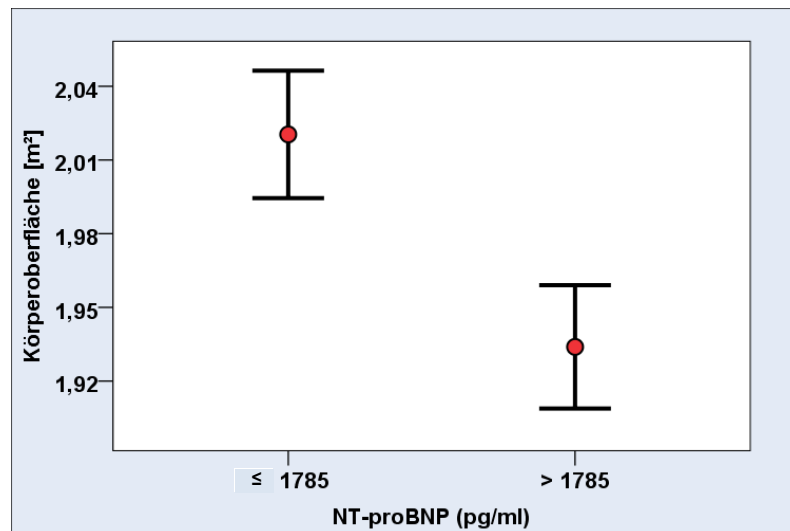


Abb. 5: Körperoberfläche bei Patienten mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml.

### 3.3. Vergleich des präoperativen NTproBNP und NTproBNP-Anstieg

#### 3.3.1. Alter und Geschlecht

Hinsichtlich der Altersverteilung in den beiden NTproBNP-Gruppen gab es allenfalls geringe Unterschiede, mit einem um im Median 2 Jahre niedrigeren Alter in der Inframediangupe ( $p=ns$ ; Abb. 6).

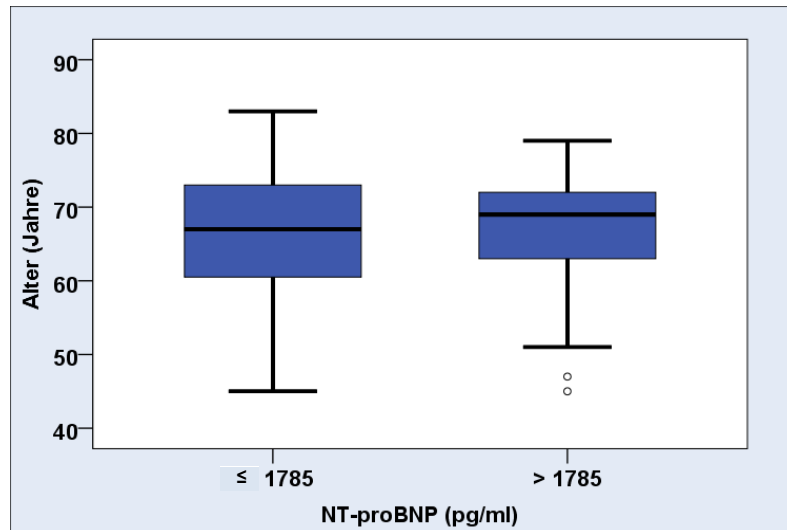


Abb. 6: Alter bei Patienten mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml .

Gruppenunabhängig waren mehr als  $\frac{3}{4}$  des Kollektivs männlichen Geschlechts ( $p=1,0$ ; Abb. 7).

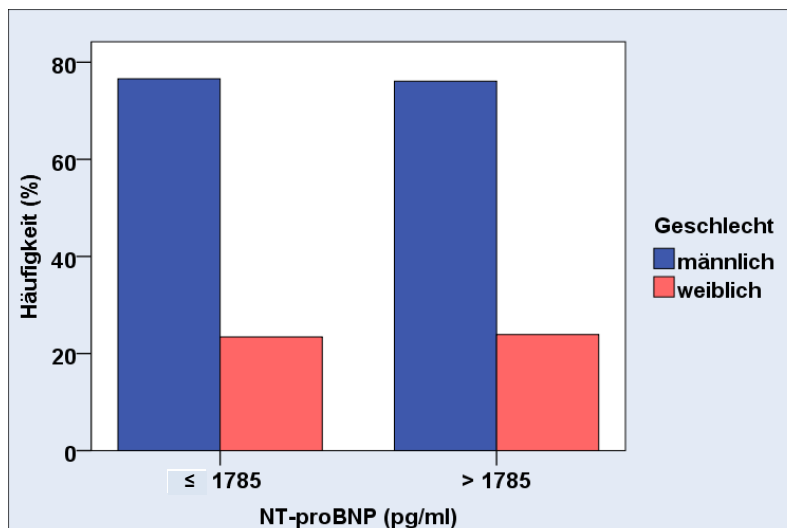


Abb. 7: Geschlecht bei Patienten mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml.

### 3.3.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren konnten nach keiner der beiden Gruppeneinteilungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden (Tab. 9 und 10). Kardiovaskuläre Risikofaktoren lagen somit in der Gruppe mit präoperativen NTproBNP-Werten oberhalb des Medians und in der Gruppe mit dem höheren NTproBNP-Anstieg nicht signifikant häufiger vor als in der Gruppe mit den niedrigeren Werten.

	NTproBNP (pg/ml)		p-Wert
	≤ 1785	> 1785	
arterielle Hypertonie % [n]	91,5 [43]	91,3 [42]	1,0
Diabetes mellitus % [n]	38,3 [18]	50,0 [23]	0,3
Nikotin % [n]	29,8 [14]	44,4 [20]	0,317
Fettstoffwechselstörung % [n]	78,7 [37]	80,4 [37]	1,0

Tab. 9: Häufigkeiten von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit einem Ausgangs-NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml.

	Δ NTproBNP (pg/ml)		p-Wert
	≤ 2760	> 2760	
arterielle Hypertonie % [n]	89,1 [41]	93,5 [43]	0,714
Diabetes mellitus % [n]	43,5 [20]	45,7 [21]	1,0
Nikotin % [n]	28,3 [13]	44,4 [20]	0,252
Fettstoffwechselstörung % [n]	73,9 [34]	87,0 [40]	0,188

Tab. 10: Häufigkeiten von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit einem NTproBNP-Anstieg ≤ 2760 vs. > 2760 pg/ml.

### 3.3.3. EuroSCORE

Hinsichtlich des EuroSCORE gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nach Gruppeneinteilung gemäß präoperativem NTproBNP-Wert (Abb.8). Im Mittel wurde gruppenunabhängig ein Wert von 8,6 erreicht bei einem Median von 8. Auch der Vergleich der Gruppen gemäß NTproBNP-Anstieg ergab ähnliche EuroSCORE-Werte (Vergleich ΔNT-pro-BNP-Gruppe ≤ 2760 pg/ml vs. > 2760 pg/ml:  $8,4 \pm 3,2$  vs.  $8,8 \pm 2,5$ ;  $p=0,43$ ). Zusammenfassend ergaben sich hinsichtlich des EuroSCOREs somit keine signifikanten Unterschiede.

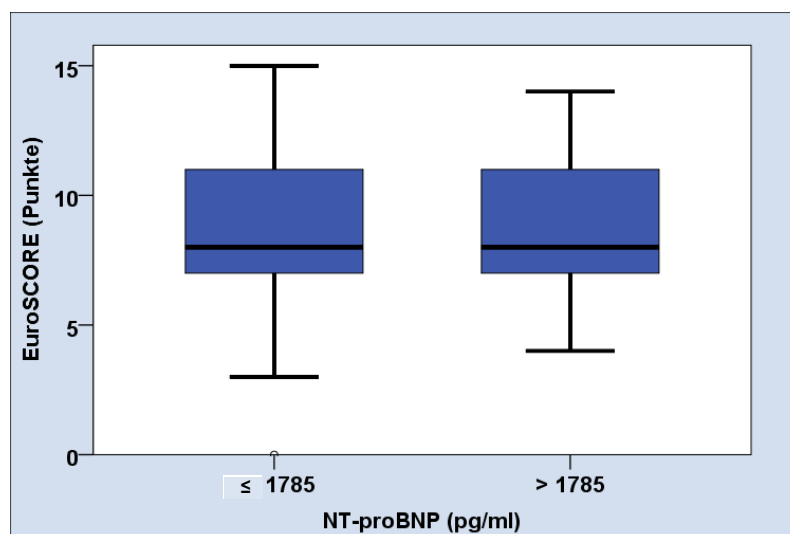


Abb. 8: EuroSCORE bei Patienten mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml.

### 3.3.4. Klinische Symptomatik

#### 3.3.4.1 NYHA-Grad

Patienten der Supramediangruppe wiesen häufiger eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz NYHA-Grad 3 bzw. 4 auf als in der Vergleichsgruppe. Weiter auffällig war eine doppelt so hohe Häufigkeit des NYHA-Grades 1 in der Inframediengruppe. Für diese Auffälligkeiten wurde mit einem p-Wert von 0,056 eine Tendenz zur Signifikanz nachgewiesen (Abb. 9). Tab. 11 gibt die Häufigkeitsverteilung der NYHA-Klassen in der Gruppeneinteilung gemäß NTproBNP-Anstieg wider. Auch hier wurde eine Tendenz zur Signifikanz berechnet.

	$\Delta$ NTproBNP (pg/ml)		p-Wert
	$\leq 2760$	$> 2760$	
NYHA-Grad 1 % [n]	37,7 [17]	28,2 [13]	0,087
NYHA-Grad 2 % [n]	35,6 [16]	30,4 [14]	
NYHA-Grad 3 % [n]	22,2 [10]	17,4 [8]	
NYHA-Grad 4 % [n]	4,4 [2]	23,9 [11]	

Tab. 11: New York Heart Association (NYHA)-Grad bei Patienten mit einem NTproBNP-Anstieg  $\leq 2760$  vs.  $> 2761$  pg/ml.

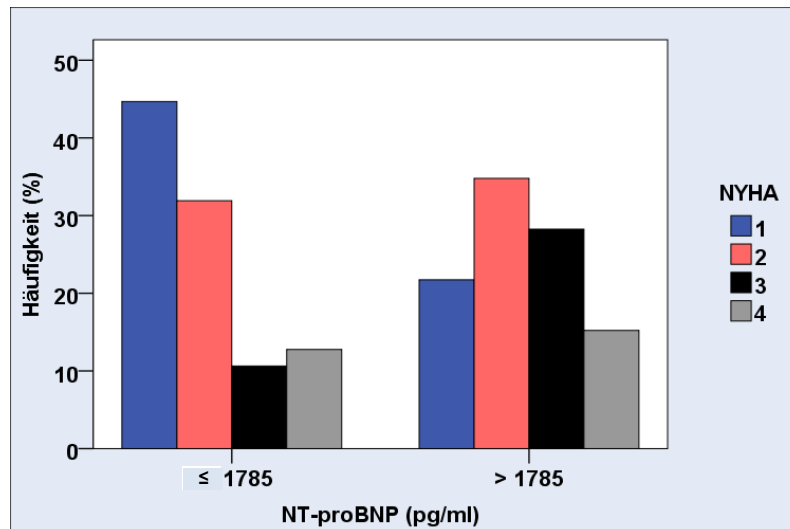


Abb. 9: New York Heart Association (NYHA)-Grad bei Patienten mit einem NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml.

### 3.3.4.2 CCS-Grad

Die Verteilung der CCS-Grade war nach Gruppeneinteilung gemäß präoperativem NTproBNP-Wert ähnlich (Abb. 10). Auffällig war in beiden Gruppen ein hoher Anteil an Patienten, der keine AP – Symptomatik angab. Ein prozentual höheres Vorkommen der CCS-Grade 3 und 4 lag in der Supramediangruppe vor, wohingegen in der Inframediengruppe der prozentuale Anteil der leichteren CCS-Grade 1 und 2 überwog. Eine statistische Signifikanz konnte bei einer begrenzten Fallzahl pro Gruppe hierfür allerdings nicht gefunden werden (Tab.12).

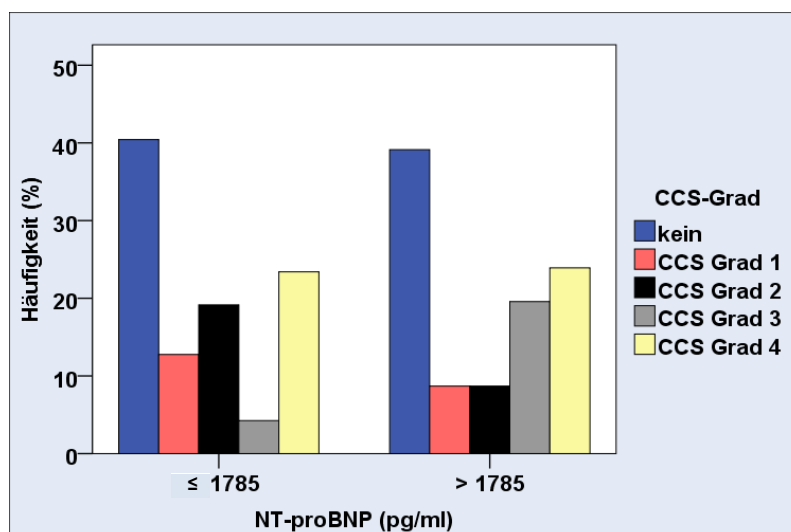


Abb. 10: Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Grad bei Patienten mit einem NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml.

	NTproBNP (pg/ml)		p
	≤ 1785	> 1785	
Keine AP % [n]	40,4 [19]	39,1 [18]	0,147
CCS-Grad 1/2 % [n]	31,9 [15]	17,4 [8]	
CCS-Grad 3/4 % [n]	27,7 [13]	43,5 [20]	

Tab. 12: Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Grad bei Patienten mit einem NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml.

Die CCS–Grad–Verteilung in den Gruppen gemäß NTproBNP-Anstieg zeigte keine relevanten Unterschiede. Sie kann aus Tab. 13 entnommen werden.

	Δ NTproBNP (pg/ml)		p
	≤ 2760	> 2760	
Keine AP % [n]	42,5 [20]	37,0 [17]	0,060
CCS-Grad 1 % [n]	2,1 [1]	19,6 [9]	
CCS-Grad 2 % [n]	14,9 [7]	13,0 [6]	
CCS-Grad 3 % [n]	17,0 [8]	6,5 [3]	
CCS-Grad 4 % [n]	23,4 [11]	23,9 [11]	

Tab. 13: Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Grad bei Patienten mit einem NTproBNP-Anstieg ≤ 2760 vs. > 2760 pg/ml.

### 3.3.5. Anamnestische Faktoren

Bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfraktion bestand zwischen den beiden Gruppen in der Einteilung nach präoperativen NTproBNP kein Unterschied (p=ns, Abb.11).

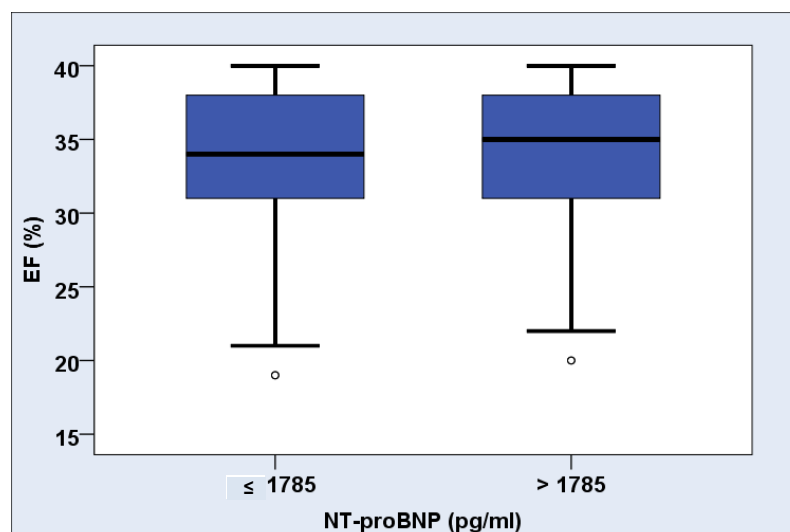


Abb. 11: linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) bei Patienten mit einem NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml.



Hinsichtlich der anamnestischen Faktoren ergaben sich in der Gruppeneinteilung gemäß präoperativem NTproBNP keine relevanten Unterschiede zwischen Inframedian- und Supramediangruppe (Tab. 14). Eine Tendenz zu einem höheren Ausgangs-NTproBNP war lediglich bei zurückliegendem Myokardinfarkt älter 4 Wochen bzw. bei präoperativ akuten STEMI/NSTEMI zu erkennen.

	NTproBNP		p
	≤ 1785 pg/ml	> 1785 pg/ml	
Z.n. Myokardinfarkt % [n]	42,6 [20]	31,1[14]	0,170
Akuter STEMI % [n]	6,4 [3]	4,4 [2]	
Akuter NSTEMI % [n]	10,6 [5]	28,9 [13]	
Links- oder Rechtsschenkelblock % [n]	4,4 [2]	6,5 [3]	0,313
AV-Block Grad 1 % [n]	6,5 [3]	10,9 [5]	0,447
AV-Block Grad 2 % [n]	0,0 [0]	2,2 [1]	
MI-Grad 1 % [n]	46,8 [22]	40,0 [1]8	0,427
MI-Grad 2 % [n]	14,9 [7]	24,4 [1]1	
MI-Grad 3 % [n]	2,1 [1]	6,7 [3]	
AI-Grad 1 % [n]	12,8 [6]	15,6 [7]	0,771
AS-Grad 1 % [n]	4,3 [2]	0,0 [0]	0,495
Paroxsymales VHF % [n]	6,7 [3]	11,6 [5]	0,479
CABG % [n]	2,2 [1]	2,2 [1]	n.a.

Tab. 14: Häufigkeiten anamnestischer Faktoren bei Patienten mit einem NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml.

Hinsichtlich des NTproBNP-Anstiegs hatten Patienten mit einem hohen NTproBNP-Anstieg über den Cut-off von 2760 pg/ml signifikant häufiger einen akuten präoperativen STEMI oder NSTEMI (2,2 % vs. 8,7 % für STEMI und 11,1 % vs. 28,3 % für NSTEMI; Abb.12).

Bei Patienten in der NTproBNP-Gruppe ≤ 2760 pg/ml wurde in der Vorgeschichte häufiger ein Myokardinfarkt anamnestiziert. (48,9 % vs. 23,9 %; p=0,029).

Zusammenfassend zeigten akute koronare Ereignisse Auswirkungen auf den Anstieg des NTproBNP, jedoch nicht in der Vergangenheit liegende Ereignisse.

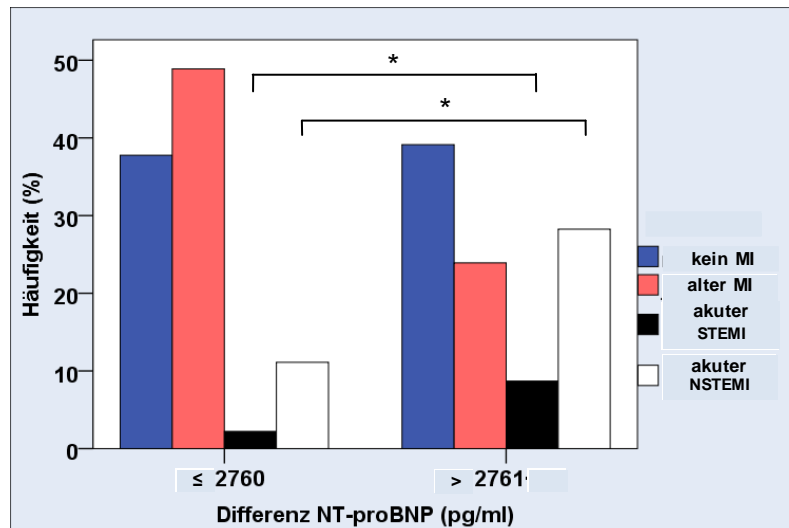


Abb. 12: präoperative Myokardinfarkte bei Patienten mit einem NTproBNP-Anstieg  $\leq 2760$  vs.  $> 2761$  pg/ml (\*  $p < 0,05$ ).

### 3.3.6. Präoperative orale Dauermedikation

Die präoperative orale Dauermedikation der Patienten ist in Tab. 15 dargestellt. Es bestand bei keinem Medikament eine signifikante Ungleichverteilung zwischen den beiden Gruppen. Die Einnahme von einzelnen Medikamenten hatte keinen erkennbaren Einfluss auf die NTproBNP-Konzentration.

	NTproBNP		p
	$\leq 1785$ pg/ml	$> 1785$ pg/ml	
ASS % [n]	70,2 [33]	75,6 [34]	0,642
Clopidogrel % [n]	10,9 [5]	8,9 [4]	1,000
$\beta$ -Blocker % [n]	80,4 [37]	91,1 [41]	0,231
ACE-Hemmer % [n]	65,2 [30]	60,0 [27]	0,668
AT-1 Antagonisten % [n]	13,0 [6]	24,4 [11]	0,188
Aldactone % [n]	15,2 [7]	13,3 [6]	1,000
Furosemid % [n]	47,8 [22]	57,8 [26]	0,403
Thiazide % [n]	17,4 [8]	24,4 [11]	0,449
Digitalis % [n]	10,9 [5]	6,7 [3]	0,714
Kl. Ia-c Antiarrhythmika % [n]	0	0	--
CSE-Hemmer % [n]	65,2 [30]	77,8 [35]	0,247
Ca-Antagonisten % [n]	19,6 [9]	13,3 [6]	0,574
Amiodaron % [n]	2,2 [1]	0,0 [0]	--

Tab. 15: Häufigkeiten präoperativer oraler Dauermedikation bei Patienten mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml.

### 3.3.7. Intraoperative Daten

In der Gruppeneinteilung gemäß präoperativem NTproBNP-Wert ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der verwendeten Venen und der Aortenabklemmzeit (Tab.16). Tendenziell waren die Patienten in der Supramediangruppe länger an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen als die Patienten in der Inframediengruppe.

	NTproBNP (pg/ml)		p
	≤ 1785	> 1785	
Anzahl der Venen (n)	2,2 ±1,0	1,8 ±1,1; 2	0,110
HLM – Zeit (min)	100,4 ± 33,4	122,0 ± 51,6	0,082
Aortenabklemmzeit (min)	78,3 ± 26,8	93,2 ± 40,5	0,150

Tab. 16: Intraoperative Daten bei Patienten mit einem Ausgangs-NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml (MW ± SD).

In der Gruppeneinteilung gemäß NTproBNP-Anstieg war auffällig, dass die Anzahl der verwendeten Venen in der Gruppe mit stärkerem Anstieg signifikant höher war. Ein Unterschied beim NTproBNP-Anstieg hinsichtlich der Zeit an der Herz-Lungen-Maschine und der Aortenabklemmzeit bestand jedoch nicht (Tab. 17).

	Δ NTproBNP (pg/ml)		p
	≤ 2760	> 2760	
Anzahl der Venen (n)	1,7 ± 1,0	2,2 ± 1,1	0,033
HLM – Zeit (min)	110,4 ± 47,8	110,4 ± 40,9	0,765
Aortenabklemmzeit (min)	83,6 ± 33,5	86,8 ± 36,5	0,837

Tab. 17: Intraoperative Daten bei Patienten mit Δ NTproBNP ≤ 2760 vs. > 2760 pg/ml (MW ± SD).

Keine signifikanten Gruppenunterschiede bestanden auch hinsichtlich der zusätzlich verwendeten arteriellen Grafts.

### 3.3.8. Klinische Endpunkte

Der kombinierte Endpunkt bestehend aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, Re-Revaskularisation und/oder Mortalität trat in der Gruppenaufteilung nach präoperativem NTproBNP in der Supramediangruppe tendenziell häufiger auf, jedoch ohne Signifikanznachweis (8,7 % vs. 2,1 %; Abb. 13). Die Häufigkeiten der einzelnen klinischen Endpunkte sind Tab. 18 zu entnehmen.

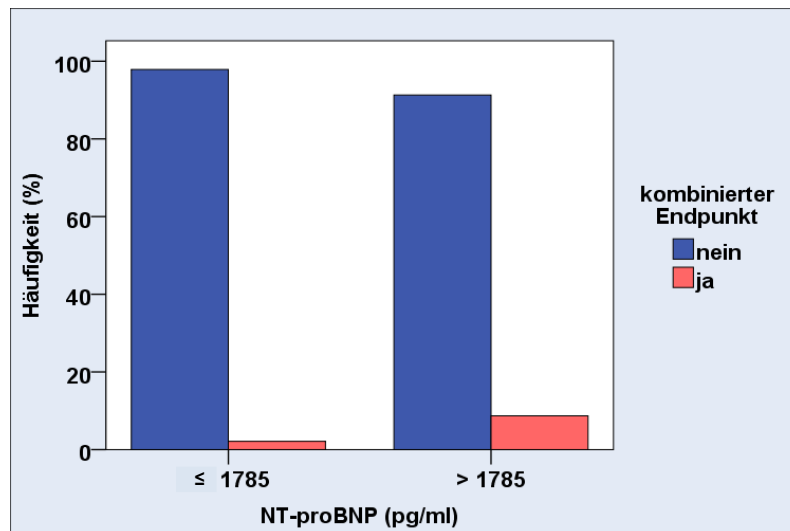


Abb. 13: Kombiniertes Endpunkt bei Patienten mit einem NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml (p=ns).

	NTproBNP (pg/ml)		p
	≤ 1785	> 1785	
Mortalität % [n]	2,1 [1]	4,3 [2]	-*
Apoplex % [n]	0,0 [0]	2,2 [1]	-*
Akuter Myokardinfarkt % [n]	0,0 [0]	2,2 [1]	-*
Revaskularisierung % [n]	0,0 [0]	2,2 [1]	-*
Rethorakotomie % [n]	2,1 [1]	4,3 [2]	-*
Kombinierter Endpunkt % [n]	2,1 [1]	8,7 [4]	0,203

Tab. 18: Klinische Endpunkte bei Patienten mit einem NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml.

\* keine Signifikanzhebung aufgrund niedriger Ereignisrate.

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich hinsichtlich klinischer Endpunkte gemäß Gruppeneinteilung nach NTproBNP-Anstieg (Tab. 19).

	$\Delta$ NTproBNP (pg/ml)		p
	$\leq 2760$	$> 2760$	
Mortalität % [n]	2,2 [1]	4,3 [2]	-*
Apoplex % [n]	2,2 [1]	0,0 [0]	-*
Akuter Myokardinfarkt % [n]	2,2 [1]	0,0 [0]	-*
Revaskularisierung % [n]	2,2 [1]	0,0 [0]	-*
Rethorakotomie % [n]	4,3 [2]	2,2 [1]	-*
Kombinierter Endpunkt % [n]	4,3 [2]	6,5 [3]	1,0

Tab. 19: Klinische Endpunkte bei Patienten mit  $\Delta$ NTproBNP  $\leq 2760$  vs.  $> 2760$  pg/ml.

\* keine Signifikanz erhebung aufgrund niedriger Ereignisrate.

### 3.3.9. ICU-Verweildauer und IABP

Im Mittel war in der Gruppenaufteilung gemäß präoperativen NTproBNP die Verweildauer auf der ICU in der Supramediangruppe länger als in der Inframediangruppe (Abb. 14).

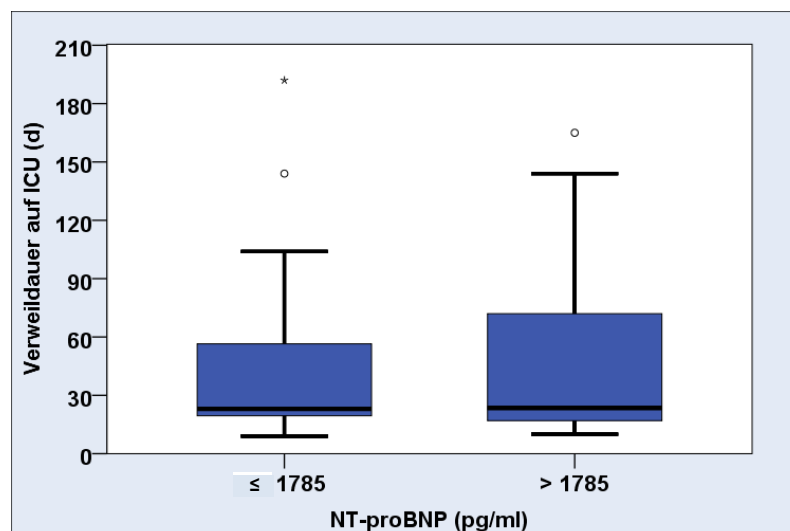


Abb. 14: Verweildauer auf der ICU bei Patienten mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml (p=ns).

Die Höhe des NTproBNP-Anstiegs war nicht mit der ICU-Verweildauer korreliert ( $\Delta$ NT-pro-BNP-Gruppe  $\leq 2760$  pg/ml vs.  $> 2760$  pg/ml:  $79,9 \pm 205,7$  h vs.  $58,2 \pm 71,3$  h; p= 0,938).

Generell kam eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) selten zum Einsatz. Diejenigen Patienten, die eine IABP benötigten, waren gleichhäufig auf die Inframediangruppe und die Supramediangruppe verteilt (je 4,3 %). Die mittlere Dauer des Einsatzes in der Supramediangruppe war geringfügig höher ( $78,5 \pm 24,7$  h vs.  $64,5 \pm 67,2$  h). Eine Signifikanz wurde hierfür nicht nachgewiesen.

Alle IABP-pflichtigen Patienten befanden sich in der NTproBNP-Gruppe mit dem niedrigeren Anstieg ( $\Delta$ NT-pro-BNP-Gruppe  $\leq 2760$  pg/ml vs.  $> 2760$  pg/ml: 8,7 % [n=4] vs. 0 % [n=0];  $p = 0,12$ ).

### 3.3.10. Postoperative Rhythmus-Ereignisse

In Tab. 20 sind Häufigkeiten von postoperativen Rhythmus-Ereignissen nach Gruppen aufgeführt. Lediglich Schenkelblockierungen traten in der Supramediangruppe tendenziell häufiger auf.

	NTproBNP (pg/ml)		p
	$\leq 1785$	$> 1785$	
VHF < 1h % [n]	4,3 [2]	8,7 [4]	0,44
VHF > 1h % [n]	31,9 [15]	32,6 [15]	1,0
VT $\leq 20$ Schläge % [n]	8,5 [4]	6,5 [3]	1,0
VT > 20 Schläge % [n]	6,4 [3]	8,7 [4]	0,71
LSB oder RSB % [n]	2,2 [1]	9,1 [4]	0,20
AV-Block Grad I-II % [n]	8,7 [4]	11,1 [5]	0,46

Tab. 20: Postoperative rhythmogene Ereignisse bei Patienten mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml.

Es gab eine Tendenz zu häufigeren AV-Blockierungen und ventrikulären Tachykardien > 20 Schlägen in der Gruppe mit höherem NTproBNP-Anstieg (Tab. 21).

	$\Delta$ NTproBNP (pg/ml)		p
	$\leq 2760$	$> 2760$	
VHF < 1h % [n]	8,7 [4]	4,3 [2]	0,68
VHF > 1h % [n]	28,3 [13]	37,0 [17]	0,51
VT $\leq 20$ Schläge % [n]	6,5 [3]	8,7 [4]	1,0
VT > 20 Schläge % [n]	2,2 [1]	13,0 [6]	0,11
LSB % [n]	0,0 [0]	4,4 [2]	0,31
RSB % [n]	2,3 [1]	4,4 [2]	0,31
AV-Block Grad I+II % [n]	4,4 [2]	15,5 [7]	0,20

Tab. 21: Postoperative rhythmogene Ereignisse bei Patienten mit  $\Delta$  NTproBNP  $\leq 2760$  vs.  $> 2760$  pg/ml.

### 3.3.11. Inotropika

Diejenigen Patienten, die ein präoperatives NTproBNP oberhalb des Medians hatten, benötigten postoperativ mehr Arterenol als diejenigen Patienten mit Werten unterhalb des Medians (Abb 15;  $p=0,023$ ).

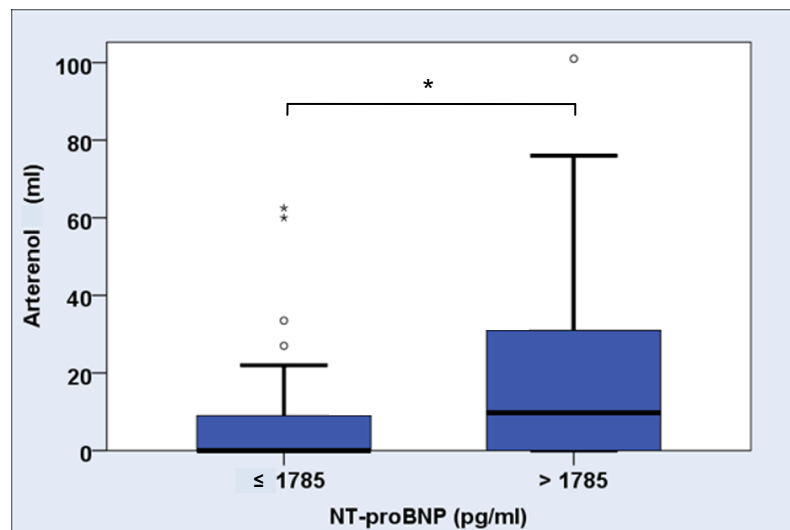


Abb. 15: Arterenolgabe postoperativ bei Patienten mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml (\*  $p < 0,05$ ).

Für den Arterenolverbrauch in Hinblick auf den NTproBNP-Anstieg bestanden zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede ( $\Delta$ NTproBNP-Gruppe  $\leq 2760$  pg/ml vs.  $> 2760$  pg/ml:  $2,5 \pm 4,9$  mg vs.  $2,4 \pm 5,7$  mg;  $p = 0,81$ ).

Ein höherer präoperativer NTproBNP-Wert war allenfalls tendenziell mit einer höheren Dosis Dobutamin assoziiert ( $169,7 \pm 177,2$  mg vs.  $218,6 \pm 237,3$  mg;  $p = 0,42$ ).

Ein hoher NTproBNP-Anstieg ging allerdings mit einer signifikant höheren Dobutamingabe einher ( $p = 0,02$ ; Abb.16).

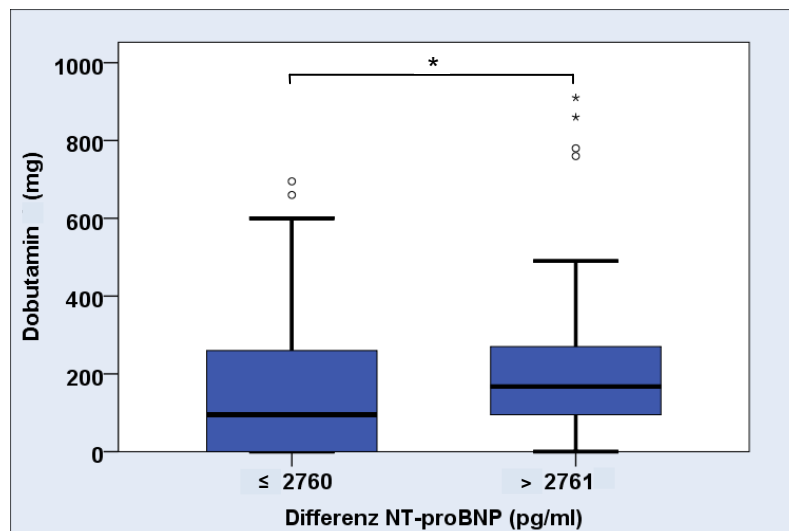


Abb. 16: Dobutamingabe postoperativ bei Patienten mit einem NTproBNP-Anstieg  $\leq 2760$  vs.  $> 2760$  pg/ml (\*  $p < 0,05$ ).

In den ersten 24 h postoperativ verbrauchten diejenigen Patienten, die einen präoperativen NTproBNP-Wert  $> 1785$  pg/ml aufwiesen, signifikant mehr Corotrop als diejenigen mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  pg/ml ( $9,1 \pm 11,6$  mg vs.  $14,8 \pm 13,4$  mg;  $p = 0,019$ ; Abb. 17).

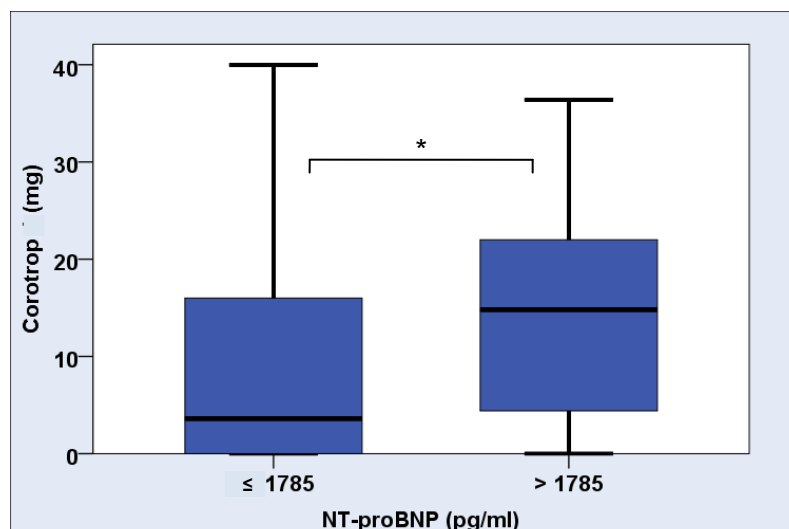


Abb. 17: Corotropgabe postoperativ bei Patienten mit einem Ausgangs-NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml (\*  $p < 0,05$ ).



Bei größerem NTproBNP-Anstieg wurde tendenziell mehr Corotrop verabreicht (Vergleich  $\Delta$  NTproBNP -Gruppe  $\leq 2760$  pg/ml vs.  $> 2760$  pg/ml:  $11,1 \pm 13,1$  mg vs.  $13,0 \pm 12,5$  mg;  $p=0,25$ ).

### 3.3.12. Postoperative Hämodynamik

#### 3.3.12.1 Herzzeitvolumen

Das HZV stieg zwischen den Zeitpunkten direkt postoperativ und 18h-postoperativ signifikant an (Abb.18). Dieses traf sowohl für die Inframediangruppe als auch für die Supramediangruppe zu ( $5,7 \pm 2,2$  l/min vs.  $6,3 \pm 1,4$  l/min;  $p < 0,001$  für Inframediangruppe und  $5,5 \pm 1,3$  l/min vs.  $6,0 \pm 1,3$  l/min;  $p = 0,004$  für Supramediangruppe).

Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der HZV-Werte zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden.

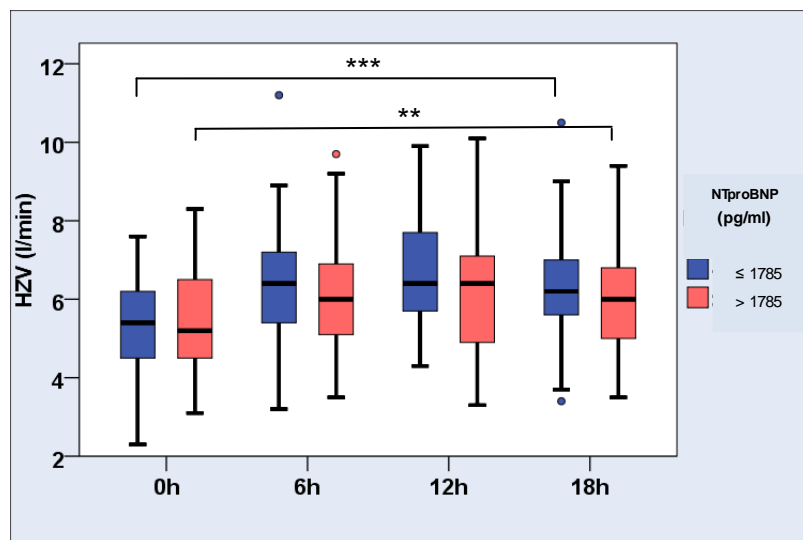


Abb. 18: Herzzeitvolumen (HZV) bei Patienten mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml im Verlauf (\*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ).

### 3.3.12.2 Cardiac Index

Korrespondierend zum HZV stieg in der Gruppeneinteilung nach präoperativen NTproBNP der Cardiac index (CI) innerhalb des Zeitraums direkt postoperativ bis 12h postoperativ signifikant an. Dieses traf für beide Gruppen zu (Abb. 19). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht zu erkennen.

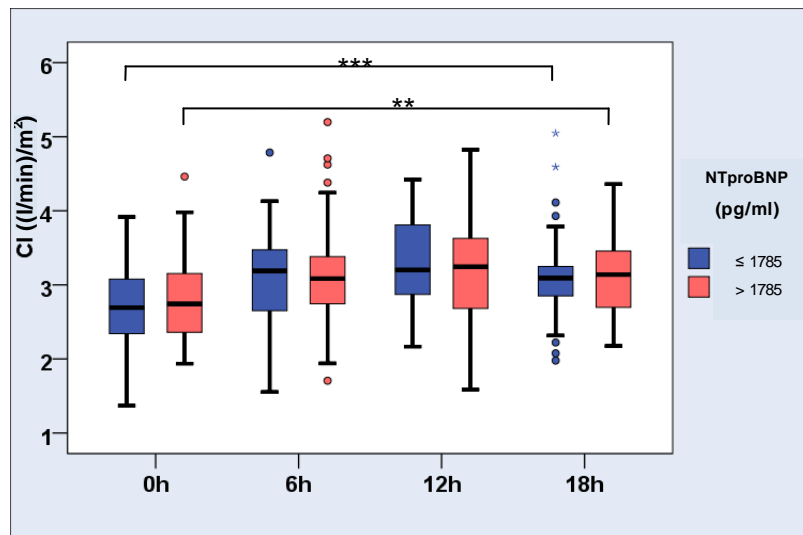


Abb. 19: Cardiac index (CI) bei Patienten mit einem NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml im Verlauf (\*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001).

### 3.3.12.3 Zentralvenöser Druck

Patienten mit höherem präoperativen NTproBNP wiesen bis 18h-postoperativ höhere ZVD-Werte auf (Abb. 20). Zum Zeitpunkt 12h-postoperativ war dies signifikant (p=0,025).

Sowohl in der Supramediangruppe als auch in der Inframediengruppe war ein signifikanter Abfall des ZVDs von direkt postoperativ bis 24h-postoperativ zu verzeichnen (p<0,001).

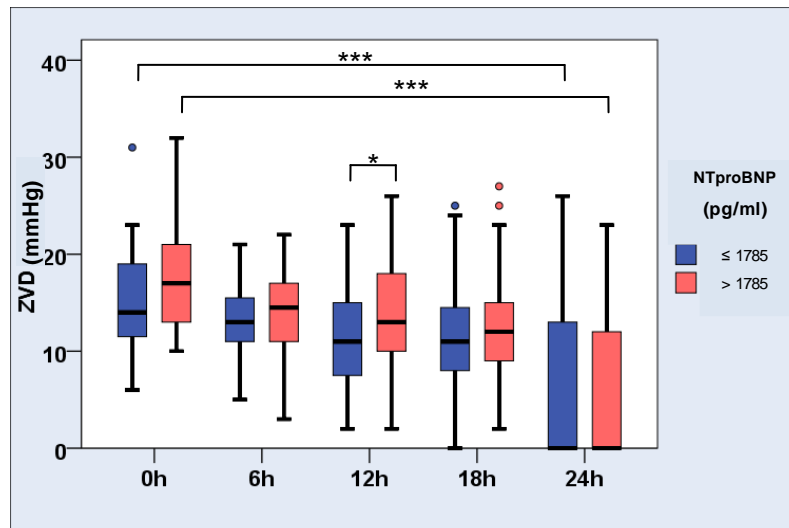


Abb. 20: Zentralvenöser Druck (ZVD) bei Patienten mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml im Verlauf (\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ).

### 3.3.12.4 Pulmonalarterieller Druck

In der Gruppeneinteilung nach präoperativen NTproBNP wurden in der Supra-mediangruppe zu jedem Zeitpunkt postoperativ signifikant höhere PAP-Werte dokumentiert als in der Inframediengruppe ( $p=0,012$  für postoperativ,  $p=0,045$  für 6h-postoperativ,  $p=0,037$  für 12h-postoperativ,  $p=0,023$  für 18h-postoperativ; Abb.21).

In beiden Gruppe wurde ein signifikanter Abfall des PAP vom Zeitpunkt direkt postoperativ bis 18h-postoperativ beobachtet ( $p < 0,001$ ; Abb. 21).

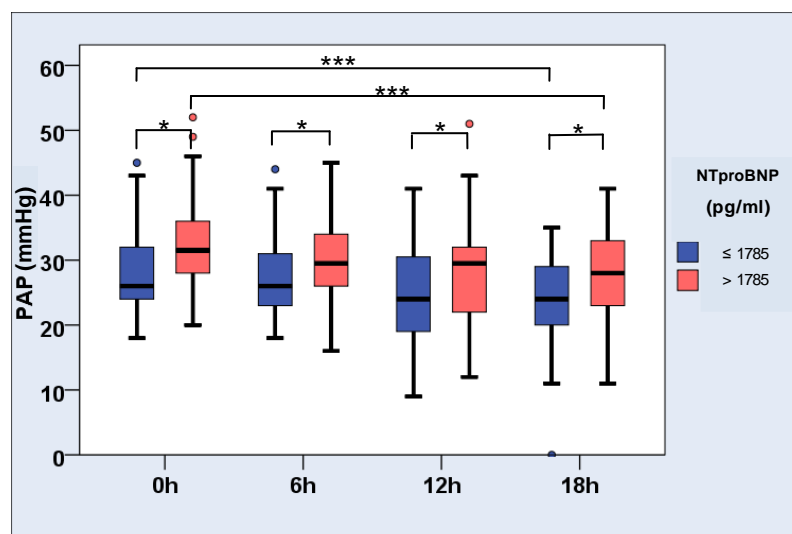


Abb. 21: Pulmonalarterieller Druck (PAP) bei Patienten mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml im Verlauf (\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ).

### 3.3.12.5 Mittlerer arterieller Druck

In der Supramediangruppe der Gruppeneinteilung gemäß präoperativem NTproBNP war der MAP bis 18h-postoperativ tendenziell niedriger als in der Inframediengruppe ( $p=0,071$ ; Abb. 22).

Vom Zeitpunkt direkt postoperativ bis 18h-postoperativ sank der MAP in beiden Gruppen ab ohne dabei ein Signifikanzniveau zu erreichen.

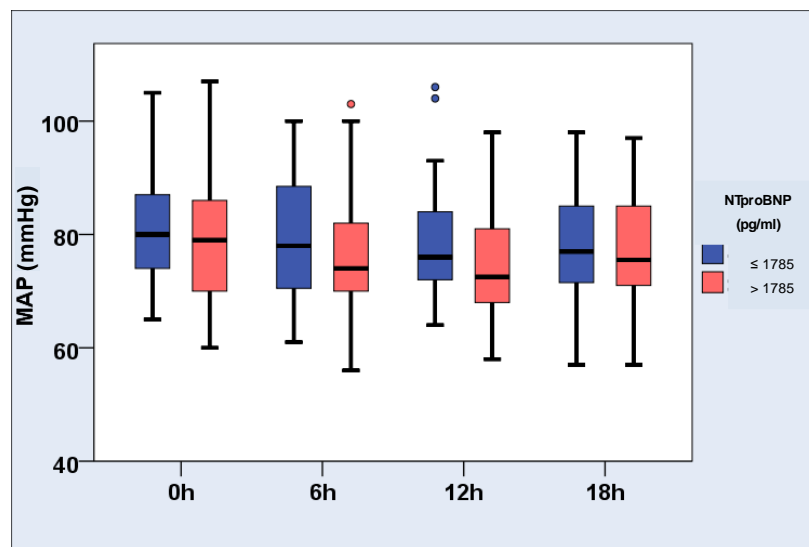


Abb. 22: MAP bei Patienten mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml im Verlauf.

### 3.3.13. Laborparameter

#### 3.3.13.1 Troponin T

Im Gesamtkollektiv kam es postoperativ zu einem signifikanten TnT-Anstieg.

In der Gruppeneinteilung nach präoperativem NTproBNP lagen die TnT-Werte in der Supramediengruppe sowohl präoperativ als auch zu den postoperativen Zeitpunkten tendenziell höher. Dies war statistisch nicht signifikant (Abb. 23).

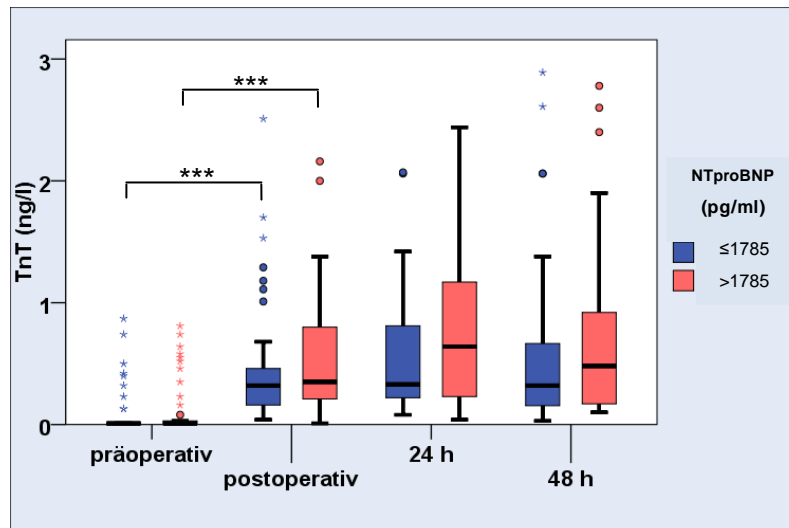


Abb. 23: Troponin T (TnT) bei Patienten mit einem NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml im Verlauf (\*\*\*) p < 0,001).

### 3.3.13.2 Creatinkinase und Creatinkinase-MB

Sowohl die CK- als auch die CK-MB-Konzentration stieg von präoperativ bis direkt postoperativ in beiden Gruppen signifikant (Abb. 24 und 25).

Patienten der Supramediangruppe in der Gruppeneinteilung nach präoperativen NTproBNP hatten überwiegend niedrigere CK-Werte (Abb. 24). Zu den Zeitpunkten präoperativ und 48h-postoperativ war dieser Unterschied signifikant (p=0,044 für präoperativ und p=0,019 für 48h postoperativ).

Im Gruppenvergleich ergaben sich hinsichtlich der CK-MB keine signifikanten Unterschiede.

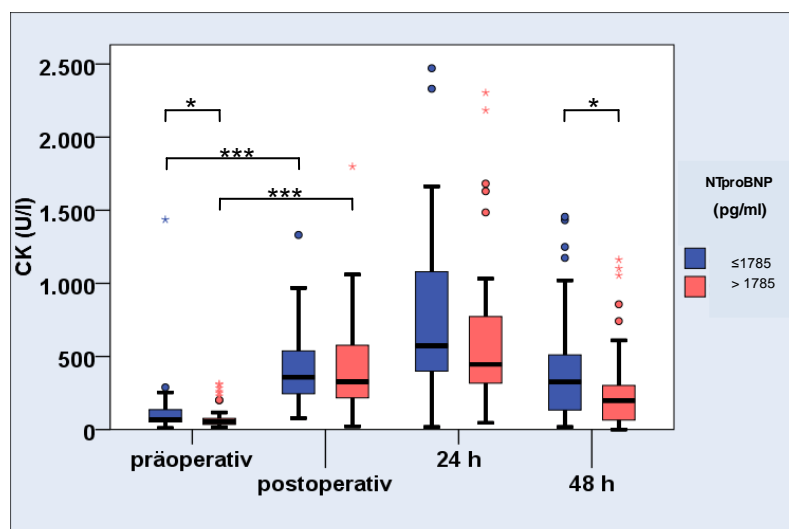


Abb. 24: Creatinkinase (CK) bei Patienten mit einem NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml im Verlauf (\* p < 0,05; \*\*\* p < 0,001).

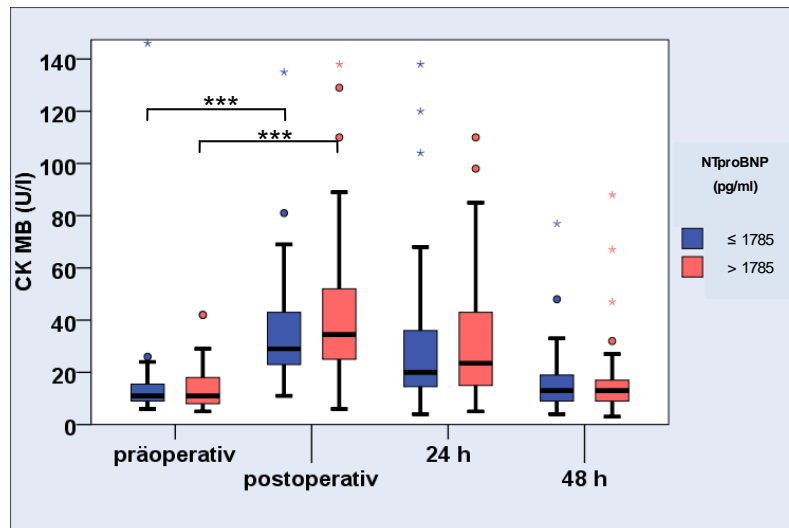


Abb. 25: Creatinkinase MB (CKMB) bei Patienten mit einem NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml im Verlauf (\*\*\*) p < 0,001).

### 3.3.13.3 Kreatinin

Im Gruppenvergleich nach präoperativen NTproBNP waren die Kreatinin-Werte in der Supramediangruppe während des postoperativen Verlaufs jeweils höher als in der Inframediengruppe. Zu den Zeitpunkten 24h und 48h postoperativ war der Unterschied signifikant (p=0,03; Abb. 26).

Für den Verlauf des Kreatinins konnte in beiden Gruppen ein höchst signifikanter p-Wert ermittelt werden. Hierbei sank der Kreatinin-Wert von präoperativ bis postoperativ in beiden Gruppen. Zum Zeitpunkt 48h postoperativ hatte der Wert wieder das präoperative Niveau erreicht.

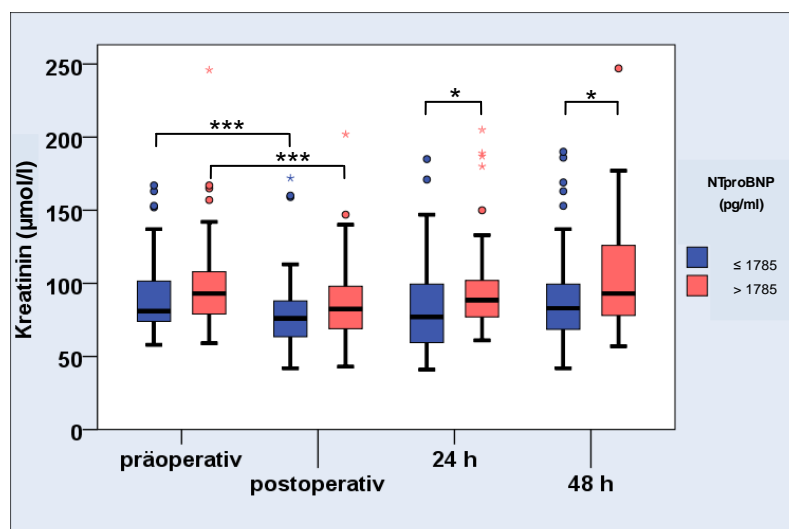


Abb. 26: Kreatinin bei Patienten mit einem NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml im Verlauf (\* p < 0,05; \*\*\* p < 0,001).

#### 3.3.13.4 Glomeruläre Filtrationsrate

In beiden Gruppen kam es direkt postoperativ zu einem Anstieg der GFR, die anschließend bis 24h-postoperativ wieder abfiel. Dieser Verlauf war in beiden Gruppen höchst signifikant ( $p < 0,001$ ).

In der Gruppeneinteilung nach präoperativen NTproBNP war zu jedem Zeitpunkt die nach MDRD berechnete GFR in der Supramediangruppe tendenziell niedriger als in der Inframediengruppe (Abb. 27).

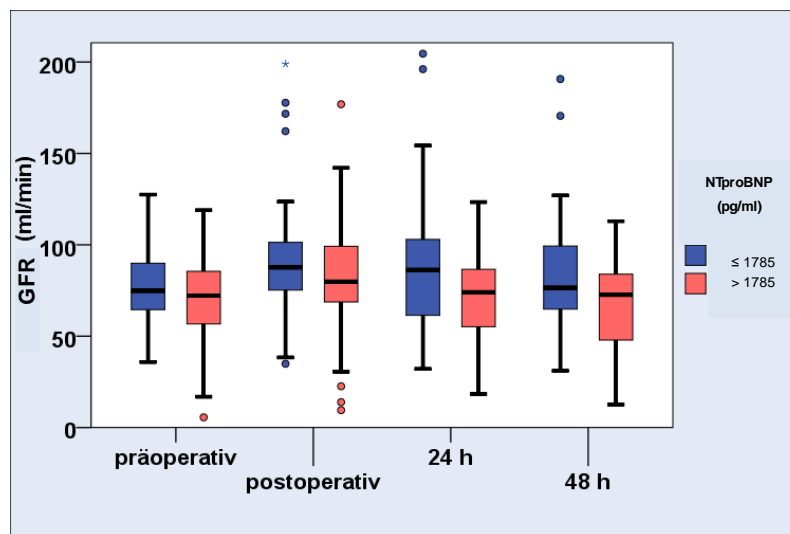


Abb. 27: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bei Patienten mit einem NTproBNP ≤ 1785 vs. > 1785 pg/ml im Verlauf.

### 3.3.13.5 Cystatin C

In der Gruppeneinteilung nach präoperativen NTproBNP wiesen die Patienten der Supramediangruppe zu jeder Zeit eine signifikant höhere Cystatin C-Konzentration auf als die Patienten der Inframediengruppe (Abb.28).

Postoperativ trat gruppenunabhängig ein signifikanter Konzentrationsabfall des Cystatin C auf ( $p < 0,001$ ). Hiernach kam es zu einem Anstieg, bis der Wert mit dem Ausgangswert vergleichbar war.

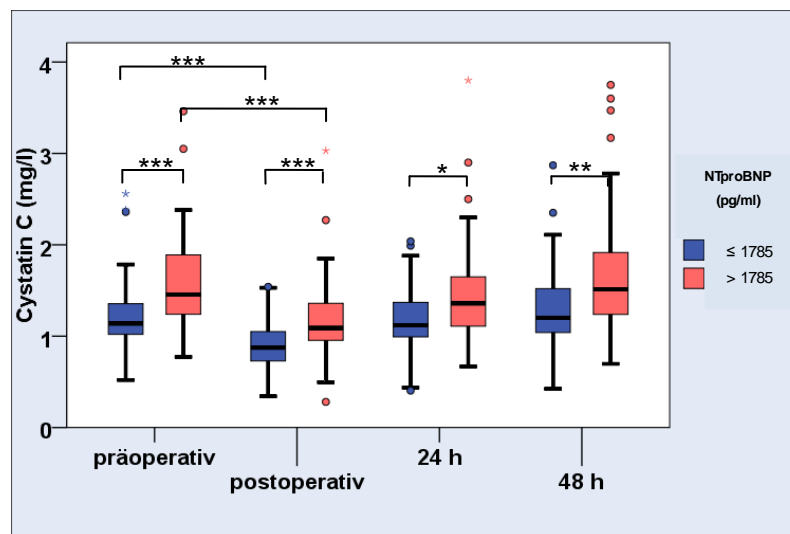


Abb. 28: Cystatin C bei Patienten mit einem NTproBNP  $\leq 1785$  vs.  $> 1785$  pg/ml im Verlauf (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ).



## Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, inwieweit das NT-proBNP bei Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion, die sich einer CABG-Operation unterziehen, mit anderen Ausgangs- sowie Outcomeparametern assoziiert ist und zur operativen Risikostratifizierung geeignet sein könnte. Patienten mit einer höheren präoperativen NTproBNP-Konzentration wiesen eine signifikant niedrigere Körperoberfläche auf. Eine höhere präoperative NTproBNP-Konzentration war außerdem mit höheren postoperativen Kreatinin- und Cystatin C – Werten und einer tendenziell niedrigeren GFR korreliert. Als Ausdruck einer schlechteren Hämodynamik zeigten Patienten mit höherem präoperativen NTproBNP einen höheren Arterien- und Corotropverbrauch sowie postoperativ höhere zentralvenöse und pulmonal-arterielle Drücke. Einen höheren perioperativen NTproBNP-Anstieg wiesen Patienten mit präoperativ akutem NSTEMI/STEMI sowie auch Patienten mit länger zurückliegendem Myokardinfarkt auf. Ferner war die Anlage einer höheren Anzahl an Venenbypassen mit einem höheren NTproBNP – Anstieg assoziiert.

### 3.4. NTproBNP und Komorbiditäten

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden Patienten mit einem mittleren Alter von 66 Jahren und einem Anteil an Männern von 77% untersucht. Patienten, die in Studien zur Risikobewertung von herzchirurgischen Operationen eingeschlossen worden sind, hatten zumeist ein fortgeschrittenes Alter von über 60 Jahren<sup>152, 153</sup> bzw. über 70 Jahren.<sup>154</sup> In diesen Studien ist regelhaft die Mehrzahl der Patienten männlichen Geschlechts, was darauf zurückzuführen ist, dass u.a. das männliche Geschlecht ein vom Patienten nicht beeinflussbarer Risikofaktor für die Entstehung einer KHK ist. In einer Studie mit 819 Teilnehmern aus dem Jahr 2010 waren ebenfalls 77% männlich.<sup>155</sup> Die Altersstruktur und die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Arbeit waren somit repräsentativ für ein typisches Kollektiv in Studien, die sich mit der Risikostratifikation bei kardiochirurgischen Operationen befassen.

Mehrere Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen der Höhe der NTproBNP-Plasmakonzentration und kardiovaskulären Risikofaktoren. Patien-

ten mit höheren NTproBNP-Konzentrationen wiesen ein höheres Alter auf.<sup>135, 156-158</sup> Die vorgelegte Studie konnte diesen Sachverhalt nicht bestätigen, wobei zu beachten ist, dass die NTproBNP-Konzentration des hier untersuchten Patientenkollektivs allein durch das Vorliegen der Herzinsuffizienz unabhängig vom Alter als erhöht zu erwarten war. Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde in mehreren Studien beschrieben, dass deren NTproBNP-Konzentration im Vergleich zu Nicht-Diabetikern erhöht ist. So berichteten James et al. von einer Korrelation zwischen NTproBNP-Spiegel und Diabetes mellitus Typ 2.<sup>157</sup> Krage-lund et al. fanden im höchsten NTproBNP-Quartil die meisten Diabetes mellitus Typ 2 -Patienten.<sup>135</sup> In einer weiterführenden Studien wiesen Clodi et al. in einer Cohorte mit 1071 Typ 2 - Diabetikern eine der Albuminurie überlegene prognostische Aussagekraft des NTproBNPs im Hinblick auf kardiologische Ereignisse nach.<sup>159</sup> Das hier untersuchte Kollektiv zeigte in der Gruppe mit NTproBNP-Werten oberhalb des Median prozentual mehr Patienten mit Diabetes mellitus (50% vs. 38,3%), was die Ergebnisse der anderen Studien bestätigt.

Bionda et al. konnten belegen, dass schlanke Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz höhere NTproBNP-Plasmakonzentration hatten.<sup>160</sup> Ein ähnliches Ergebnis beschrieben Neeland et al., die nachweisen konnten, dass ein höherer NTproBNP-Spiegel sowohl mit einem niedrigeren viszeralen Fett als auch mit einem niedrigeren Leberfett einherging, was auf ein Zusammenhang zwischen dem Herzen und der Fettgewebsverteilung, vermittelt über die natriuretischen Peptide, hinweist.<sup>161</sup> Bei Cheng et al. zeigten die Ergebnisse, dass das Vorhandensein von ausgeprägtem viszeralem Fett bei gleichzeitig bestehender Hyperinsulinämie das Defizit der natriuretischen Peptide bei adipösen Patienten bedingen könnte.<sup>162</sup> Ein Erklärungsansatz für die genannten Ergebnisse liefert eine Studie von Sarzani et al., die nachweisen konnten, dass der Anteil an natriuretischen Clearance-Rezeptoren im Fettgewebe besonders hoch war.<sup>163</sup> Lipontan et al. untersuchten den Einfluß natriuretischer Peptide auf die Lipolyse und konnten eine gleich starke Potenz der Peptide für die Stimulation der Lipolyse nachweisen wie die der Katecholamine.<sup>164</sup> Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie bestätigten, dass Patienten mit einer größeren Körperoberfläche einen NTproBNP-Spiegel unterhalb des Median hatten, wofür eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion stellt einen weiteren Risikoparameter für Patienten mit Herzinsuffizienz dar. Zur Beurteilung des Schweregrades der Niereninsuffizienz orientierten sich einige Studien an der Höhe des Kreatininspiegels im Serum und einige Untersuchungen an der über das Kreatinin berechneten GFR. Beide Marker sind etablierte Größen. In einer Studie von Pfister et al. stellte sich heraus, dass Patienten mit einer erniedrigten Nierenfunktion einen signifikant höheren NTproBNP-Wert hatten als diejenigen ohne Niereninsuffizienz (2870 pg/ml vs. 547 pg/ml). NTproBNP wurde als starker unabhängiger Prädiktor mit hohem negativem prädiktivem Wert für eine erniedrigte Nierenfunktion bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz deklariert.<sup>165</sup> Kragelund et al., die ihr Patientenkollektiv mittels NTproBNP in Quartile einteilten, entdeckten im höchsten Quartil diejenigen Patienten mit der niedrigsten Kreatinin-Clearance.<sup>135</sup> James et al. wiesen ebenfalls eine Korrelation zwischen Niereninsuffizienz und NTproBNP nach.<sup>157</sup> Ähnlich ordnen sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ein. So war ersichtlich, dass in der Gruppe mit den höheren NTproBNP-Werten der dokumentierte Kreatininwert sowohl präoperativ als auch postoperativ höher lag als in der Vergleichsgruppe. Außerdem war in der Gruppe der höheren NTproBNP-Werte die nach der MDRD-Formel berechnete GFR niedriger als in der Vergleichsgruppe. Eine mögliche Erklärung für diese Zusammenhänge fanden Anwaruddin et al. in der groß angelegten PRIDE Studie. In ihr wurde beschrieben, dass es im Rahmen der Nierenerkrankung einerseits zu einer Volumenexpansion und andererseits zu einer linksventrikulären Hypertrophie kommt.<sup>166</sup> Cataliotti et al. beschrieben diese linksventrikuläre Hypertrophie als unabhängig davon, ob die Patienten generell an einer Herzinsuffizienz leiden.<sup>167</sup> Weiter muss berücksichtigt werden, dass die Elimination des NTproBNP hauptsächlich durch die Clearance-Rezeptoren der Niere erfolgt<sup>157</sup> und die Veränderung der Nierenfunktion damit Einfluß auf die NTproBNP-Konzentration hat.<sup>160</sup> Jedoch weisen erhöhte NTproBNP-Werte nicht nur auf eine niedrigere GFR hin, sondern spiegeln auch unabhängig von der Nierenfunktion den Schweregrad einer Herzerkrankung wider.<sup>168-170</sup>

Mit Cystatin C wurde ein neuer Biomarker der Nierenfunktion entdeckt, mit dessen Plasmaerhöhung eine schlechte Prognose für Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung wie z.B. Herzinsuffizienz, apoplektischem Insult oder KHK einherging. Der Zusammenhang hierfür ist noch nicht ausreichend ge-

klärt.<sup>171, 172</sup> Biasucci et al. untersuchten an einem Patientenkollektiv mit einer LVEF kleiner 30% den Vorhersagewert von Plasmabiomarkern für ventrikuläre Arrhythmien (VT/VF) und den plötzlichen Herztod. Sie fanden heraus, dass ein Risikoscore bestehend aus NTproBNP, Cystatin C und CRP zusammen mit dem NYHA-Grad und der Herzfrequenz dazu geeignet war, eine Stratifizierung für die Mortalität durchzuführen.<sup>173</sup> In einer anderen Studie deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass Cystatin C bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und nur gering eingeschränkter Nierenfunktion dem NTproBNP bei der Beurteilung der Patienten hinsichtlich der Gesamtmortalität überlegen sein könnte.<sup>174</sup> Studien, die NTproBNP und Cystatin C in Zusammenhang mit herzchirurgischen Operationen untersuchten, lagen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass in der Gruppe der hohen NTproBNP-Werte zu jedem Zeitpunkt, d.h. sowohl präoperativ als auch postoperativ, signifikant höhere Cystatin C-Werte vorlagen. Es bestand eine Assoziation zwischen Cystatin C und NTproBNP. Daraus ergibt sich eine Rationale für weiterführende Untersuchungen an größeren Kollektiven, welche Aussagekraft das Cystatin C in Bezug auf das Outcome nach herzchirurgischen Operationen in Kombination mit NTproBNP hat.

Weber et al. untersuchten in einer prospektiven Studie Patienten mit stabiler Angina dahingehend, ob NTproBNP eine zusätzliche diagnostische Wertigkeit hätte. Sie fanden heraus, dass das natriuretische Peptid mit dem Schweregrad der KHK korreliert.<sup>175</sup> Ähnliches erbrachten die Studien von Hong et al.<sup>176</sup> und Ndrepepa et al.<sup>177</sup>, die NTproBNP als starken prognostischen Biomarker für Patienten mit stabiler AP charakterisierten. In der vorliegenden Arbeit gab es ebenfalls bezüglich der CCS-Klassifikation Unterschiede in den NTproBNP-Vergleichsgruppen. Die Verteilung der Ausprägungsgrade der AP ähnelten sich zwar, dennoch war die höhergradige Symptomatikausprägung (CCS 3 und 4) in der Gruppe mit den NTproBNP-Werten oberhalb des Median häufiger vertreten war. Erhöhte NTproBNP-Werte gingen also öfter mit einer ausgeprägteren AP-Symptomatik einher und gaben einen zusätzlichen Anhalt für den klinischen Status des Patienten.

β-Blocker und ACE-Hemmer gehören zu den Standardmedikamenten mit erwiesener Wirksamkeit in der Therapie der KHK und der Herzinsuffizienz. Die Auswirkung dieser Medikamente auf den Plasmaspiegel der natriuretischen

Peptide wurde untersucht. Für beide Substanzklassen wurde ein positiver Effekt auf die Mortalitätsrate bei herzinsuffizienten Patienten mit erhöhten NTproBNP-Plasmaspiegeln nachgewiesen. Unter Therapie kam es zu einer NTproBNP-Konzentrationsabnahme im Serum.<sup>178-181</sup> Auch unter Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten kam es zu einer Reduktion von BNP.<sup>182</sup> In der hier vorliegenden Studie konnten in den Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Einnahme oraler Medikamente festgestellt werden, so dass assoziierte NTproBNP-Spiegeldifferenzen nicht nachweisbar waren.

### 3.5. NTproBNP als Risikomarker der Herzinsuffizienz

Das NTproBNP ist ein Risikomarker sowohl bei chronischer kongestiver Herzinsuffizienz<sup>133, 183, 184</sup> als auch bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz.<sup>156</sup> Bereits im Jahr 2003 wiesen Gardner et al. in ihrer Studie nach, dass eine Einzelmessung des NTproBNP-Plasmaspiegels dazu geeignet war, Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko zu identifizieren und dabei der Messung der LVEF überlegen war.<sup>185</sup> Kragelund et al. stellten aufgrund ihrer Studie sogar die prognostische Aussagekraft der LVEF in Frage, da bei vielen der teilnehmenden Patienten ein geometrisch abnormaler linker Ventrikel vorlag und die Kontrast-Ventrikulographie, als Technik zur Messung der LVEF somit ihre Limitierung haben könnte<sup>135</sup>, d.h. nicht im gesamten Ausmaß die Funktionalität des Ventrikels widerspiegeln. Ergebnisse einer Studie von Toggweiler et al. ließen ähnliche Schlüsse ziehen, da dort Patienten, die ein niedriges NTproBNP aufwiesen, unabhängig von der echokardiographisch gemessenen LV-Funktion eine exzellente Prognose hatten.<sup>186</sup> Die Höhe der NTproBNP-Konzentration, als nicht-invasiver Indikator für den Status der Herzfunktion verbesserte die prognostische Aussagekraft von bereits etablierten Echokardiographie-Variablen bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion.<sup>187</sup> In der vorliegenden Studie lag bei allen Patienten eine höhergradig eingeschränkte LV-Funktion mit einer EF von unter 40% vor. Mittels Einteilung gemäß dem Median der NTproBNP-Werte konnte nicht gezeigt werden, dass es bezüglich der EF-Einschränkung Gruppenunterschiede gab, was am ehesten darauf zurückzuführen war, dass das gesamte Patientenkollektiv unter einer ausgeprägten Herzinsuffizienz litt.

Als bereits etablierter Marker der Herzinsuffizienz zeigte NTproBNP eine positive Korrelation zur NYHA-Klassifikation. So kam es in der Studie von Masson et al. zu einem Anstieg sowohl der NTproBNP-Konzentration als auch der BNP-Konzentration mit Zunahme des NYHA-Schweregrads der Herzinsuffizienz.<sup>188</sup> Eine positive Korrelation beschrieben auch Karabulut et al. zwischen NTproBNP-Werten und der funktionalen Kapazität der Patienten, die mittels der NYHA-Klasse beschrieben wurde.<sup>189</sup> Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Hess et al..<sup>190</sup> In der hier durchgeführten Studie waren in der Gruppe mit höheren NTproBNP-Werten die fortgeschrittenen NYHA-Grade 3 und 4 häufiger vertreten. Im Gegensatz dazu war in der Gruppe mit den NTproBNP-Werten unterhalb des Medians der NYHA-Grad 1 am häufigsten vertreten. Damit unterstützen die Ergebnisse die oben genannten und können dahingehend interpretiert werden, dass mit steigendem NYHA-Grad die NTproBNP-Serumkonzentration zumindest tendenziell ansteigt.

### 3.6. NTproBNP und OP-Variablen

Bislang existierten keine Studien, die sich mit dem Zusammenhang von NTproBNP mit der Operationszeit oder mit der Anzahl der verwendeten Grafts befassen. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der NTproBNP-Anstieg signifikant mit der Anzahl der verwendeten Venengrafts korreliert war. Gleichzeitig lag bei hohem präoperativen NTproBNP eine tendenziell längere HLM-Zeit vor. Geht man davon aus, dass bei fortgeschrittener KHK die Verwendung von mehreren Grafts erforderlich ist und sich auf Grund dessen die HLM-Zeit verlängert, können die Ergebnisse dahingehend interpretiert werden, dass höhere NTproBNP-Werte häufiger mit einer komplexeren KHK einhergehen.

### 3.7. NTproBNP und postoperative Hämodynamik

Obwohl die Prävalenz eines postoperativen Low cardiac output-Syndroms (LCOS) in den letzten Jahren von 9,1 % auf 2,4 % gesunken ist, gehört es immer noch zu den Risikokonstellationen, die mit einer hohen Morbidität und Mor-

talität nach CABG-OP assoziiert sind.<sup>191</sup> In ihrer Studie an 25.176 Patienten, die sich einer CABG-OP unterzogen, wiesen Algarni et al. nach, dass eine stark eingeschränkte LVEF zu den wichtigsten unabhängigen Prädiktoren eines LCOS gehört.<sup>191</sup> Diese eingeschränkte LVEF geht mit einem erhöhten NTproBNP-Spiegel einher.<sup>135, 192, 193</sup> Das LCOS spiegelte sich in einem erniedrigten HZV sowie CI wider. Trotz dieser Zusammenhänge liegen nur wenige Studien vor, die den Zusammenhang von NTproBNP und diesen hämodynamischen Parametern untersuchen. Knebel et al. analysierten in den Jahren 2005 und 2009 jeweils ein Kollektiv aus Patienten mit akut exazerbierter chronischer Herzinsuffizienz. Sie wiesen nach, dass ein Abfall der NT-proBNP-Konzentration mit einer Verbesserung des CI um  $\geq 30\%$  korreliert.<sup>194, 195</sup> In einer kleinen Studie, in die Neugeborene mit arterieller Switch-OP bei Transposition der großen Arterien eingeschlossen worden sind, konnte NTproBNP als Marker des Schweregrades des LCOS ausgewiesen werden.<sup>196</sup> In der vorliegenden Studie konnten ein tendenziell höherer CI und ein höheres HZV in der Gruppe mit niedrigeren NTproBNP-Werten gemessen werden. Dies war mit den zitierten Studiendaten im Einklang. Außerdem trat gruppenunabhängig im postoperativen Verlauf ein signifikanter Anstieg des HZV und des CI auf. Dieses ließ sich auf die Gabe von positiv inotropen Medikamenten (z.B. Corotrop) zurückführen, was auch in der „Milrinone Multicenter Trial Group“-Studie beobachtet wurde, bei der 55% der Studienpopulation einen Anstieg des CI's innerhalb einer Stunde nach Gabe des Inotropikums zeigte.<sup>197</sup>

Die Inzidenz von therapiebedürftigen rechtsventrikulärem Versagen nach kardi-chirurgischen Eingriffen liegt bei 0,04-1%.<sup>198</sup> Bei Patienten mit rechtsventrikulärer Überladung kam es zu einer Erhöhung des NTproBNPs.<sup>199</sup> In einer Studie von Grachtrup et al. wurde in einer Kohorte von Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertension beobachtet, dass es zu einem signifikanten Anstieg des NTproBNP auf Grund physischer Belastung kam.<sup>200</sup> Studien, die sich mit dem Zusammenhang hämodynamischer Parameter nach herzchirurgischer OP und NTproBNP beschäftigen, existieren bislang in geringer Anzahl. Zur Beurteilung einer rechtsventrikulären Belastung können der ZVD und der PAP als hämodynamische Parameter herangezogen werden. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten der Gruppe der höheren NTproBNP-Werte zu jedem postoperativen Zeitpunkt einen signifikant höheren PAP aufwiesen.

Weiter war auffällig, dass auch der ZVD in dieser Gruppe bis 18h postoperativ höher lag als in der Vergleichsgruppe. Eine Signifikanz ergab sich hierbei für den Zeitpunkt 12h postoperativ. Die Ergebnisse zeigen, dass NTproBNP geeignet sein könnte, diagnostische Aussagen über eine Rechtsherzbelastung zu verbessern.

### 3.8. Prognostische Bedeutung von NTproBNP

Im Rahmen von Studien, die sich mit der Risikostratifizierung bei herzchirurgischen Operationen befassen, wurde u. a. auch der Zusammenhang des NTproBNP mit der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation untersucht. In einer Studie von Crescenzi et al. waren signifikant höhere NTproBNP-Werte direkt postoperativ nach CABG-OP mit einer verlängerten Verweildauer auf der Intensivstation oberhalb von vier Tagen assoziiert.<sup>201</sup> Eine ebenso positive Korrelation ergab sich zwischen präoperativ gemessenen NTproBNP-Konzentrationen und der Verweildauer auf der Intensivstation.<sup>155, 202</sup> In der hier durchgeführten Studie zeigten sich in der Gruppe mit NTproBNP-Werten oberhalb des Medians im Mittel längere Intensivverweildauern (84,3 h vs. 53,2 h), allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

An 383 Patienten mit akutem Herzinfarkt und nachfolgender CABG-OP, stellten Holm et al. eine erhöhte Krankenhausmortalität bei erhöhten präoperativen NTproBNP-Konzentrationen fest.<sup>203</sup> Chong et al. fanden eine Korrelation zwischen der 1-Jahres- und 2-Jahresmortalität und erhöhten präoperativen sowie postoperativen NTproBNP-Werten.<sup>152</sup> Andere Autoren wiesen erhöhte NTproBNP-Konzentrationen als signifikanten Vorhersagewert für die Krankenhausmortalität nach<sup>155</sup> bzw. als ein Risikofaktor für die Langzeitmortalität.<sup>154</sup> In der vorliegenden Studie konnte bei geringer Fallzahl bzw. Ereignisrate keine signifikant erhöhte Mortalität in der Gruppe der höheren NTproBNP-Werte nachgewiesen werden. In o.g. Studien belief sich die Fallzahl auf mehr als das Vierfache unseres Kollektivs.<sup>154, 155, 204</sup>

Eine weitere Komplikation nach CABG ist das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes. Die Inzidenz wurde mit 2-5% berichtet.<sup>78</sup> Dass die erhöhte präoperative NTproBNP-Konzentration im Serum die Wahrscheinlichkeit für schwere postoperative Komplikationen vorhersagt, konnte in mehreren Studien belegt



werden.<sup>152, 154, 205, 206</sup> In der hier vorliegenden Arbeit erlitten 5,3 % den kombinierten Endpunkt, bestehend aus Mortalität, Apoplex, akuten Myokardinfarkt und Re-Revaskularisierung. 80% der betroffenen Patienten waren der Gruppe mit höheren NTproBNP-Werten zuzuordnen. Bezüglich einzelner Endpunkte konnte fallzahlbedingt keine signifikante Häufung in einer der definierten NTproBNP-Gruppen gezeigt werden. Die Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt ordnen sich jedoch in die bestehende Studienlage ein. NTproBNP-Konzentrationserhöhung scheint daher ein geeigneter Marker für ein ungünstiges postoperatives Outcome zu sein.

Vorhofflimmern (VHF) ist eine der häufigsten Komplikationen nach CABG. Von 1832 Patienten, die in die Studie von Mariscalco et al. eingeschlossen worden waren, entwickelten 31% postoperativ VHF.<sup>81</sup> Die Krankenhausmortalität und auch die Langzeit-Mortalitätsrate waren bei diesen Patienten erhöht. Auf Grund dieser Beobachtungen untersuchten weitere Studien, ob die NTproBNP-Konzentration prädiktiv für das Auftreten von VHF sein könnte und konnten diese Hypothese bestätigen.<sup>153, 207, 208</sup> Hernandez-Romero et al. wiesen 2013 hingegen keine statistische Signifikanz für NTproBNP als Vorhersagemarker für VHF nach.<sup>209</sup> Auch in den hier verglichenen Gruppen war die Häufigkeit von postoperativen VHF in der Gruppe mit den höheren NTproBNP-Werten nicht signifikant gesteigert. Bei der Interpretation des Ergebnisses sollte jedoch berücksichtigt werden, dass das gesamte Patientenkollektiv eine Herzinsuffizienz und eine KHK als Promotoren bzw. Risikofaktoren für das Auftreten von VHF aufwies.<sup>210</sup>

Der Zusammenhang zwischen Plasma-Konzentrationen von natriuretischen Peptiden und sonstigen rhythmogenen Ereignissen wie z.B. ventrikulären Tachykardien wurde vergleichsweise selten untersucht. Im Jahr 2013 konnten Ocak et al. nachweisen, dass Patienten, die sich in der Notaufnahme mit supraventrikulärer Tachykardie vorstellten, eine signifikant höhere NTproBNP-Konzentration aufwiesen als Patienten in einer Kontrollgruppe.<sup>211</sup> NTproBNP eignete sich in dieser Studie zur Differenzierung zwischen supraventrikulärer und nicht-supraventrikulärer Tachykardie. Am ehesten scheint dieses Ergebnis dahingehend interpretierbar, dass supraventrikuläre Tachykardien häufiger langanhaltend sind und es dabei zur vermehrten Ausschüttung von NTproBNP kommt, wohingegen ventrikuläre Tachykardien häufiger selbstlimitierend oder

früh terminationspflichtig sind. In der vorliegenden Studie, wurden selbstlimitierende oder terminationspflichtige ventrikuläre Tachykardien protokolliert. Patienten mit VT wiesen keine höheren NTproBNP-Konzentrationen auf, vereinbar mit o.g. Ergebnissen.

Während und nach herzchirurgischen Operationen kommen häufig Inotropika oder auch eine IABP zur kardiovaskulären Unterstützung des Patienten zum Einsatz. In einer Studie von Krzych et al. war die präoperative Konzentration von NTproBNP im Serum ein prädiktiver Wert für den Gebrauch von Inotropika bzw. einer IABP.<sup>153</sup> Cuthbertson et al. sowie Eliasdottir et al. konnten nachweisen, dass die Gabe von Inotropika über einen Zeitraum von mehr als 24 h durch einen präoperativ erhöhten NTproBNP-Wert vorhergesagt werden konnte.<sup>202, 212</sup> In den Studien von Kerbaul et al. und Kallel et al. korrelierte die Konzentration von NTproBNP mit einer höheren Gabe von positiv inotropen Medikamenten wie z.B. Dobutamin.<sup>213, 214</sup> Auch in der vorliegenden Studie konnte für die Gruppe mit einem präoperativen NTproBNP oberhalb des Medians ein signifikant höherer Verbrauch von Arterenol und Corotrop nachgewiesen werden. Der Dobutaminverbrauch war in dieser Gruppe ebenfalls tendenziell höher. Ein großer NTproBNP-Anstieg war mit einem höheren Dobutamin- und Corotropverbrauch assoziiert. Zusammenfassend scheint der Verbrauch an Inotropika die funktionelle Einschränkung des Myokards dieser Patienten zu reflektieren, wofür NTproBNP als geeigneter Marker dienen kann.

Keine Bestätigung der oben aufgeführten Ergebnisse konnte in der vorliegenden Studie hinsichtlich des Einsatzes einer IABP erbracht werden. Eine IABP kam hier sehr selten zum Einsatz und war auf beide Gruppen gleich häufig verteilt. Die Dauer des Einsatzes zeigte eine große Streuung, was zu einer Nichtsignifikanz der gefundenen Ergebnisse beitrug.

Der EuroSCORE ist das etablierteste Risikostratifizierungsmodell für herzchirurgische Operationen<sup>91</sup>, in das kardiovaskuläre Risikofaktoren in einem Score zusammengefasst worden sind. Krzych et al. konnten anhand einer Kohorte aus 100 Patienten, die sich einer elektiven CABG-OP unterzogen, belegen, dass die präoperative NTproBNP-Konzentration mit dem mittels EuroSCORE geschätzten Operationsrisiko korrelierte.<sup>153</sup> Auch Eliasdottir et al. identifizierten das NTproBNP als Vorhersagefaktor für postoperative Komplikationen bei herzchirurgischen Eingriffen, der ebenso gut wie der EuroSCORE sei.<sup>212</sup> Bjurman et

al. schlossen aus den Ergebnissen ihrer Studie, dass sich ein Score, der sich aus mehreren Biomarkern inkl. NTproBNP zusammensetzt, zur Einschätzung der Mortalität bei älteren herzinsuffizienten Patienten eignen könnte.<sup>156</sup> In der vorliegenden Studie konnten keine Unterschiede in Bezug auf den EuroSCORE in den zwei Vergleichsgruppen gefunden werden. Es ergab sich ein mittlerer Punktescore von jeweils 8 in den Vergleichsgruppen mit NTproBNP-Werten ober- oder unterhalb des Medians. Ein erwarteter höherer Punktescore in der Gruppe der höheren NTproBNP-Werte konnte nicht gefunden werden. Das ist ehestens dadurch erklärbar, dass alle an der Studie teilnehmenden Patienten als Hochrisikopatienten einzustufen waren. Es scheint daher nicht möglich, eine differenziertere Einteilung des Risikos mittels NTproBNP bei hochgradig herzinsuffizienten Patienten vorzunehmen.

Troponin T ist aktuell der Surrogatmarker zur Diagnose von Zelluntergang des Myokards bei akuten Koronarsyndromen.<sup>215-217</sup> Auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wird das TnT neben NTproBNP als der aussagekräftigste Prädiktor für das Outcome beschrieben.<sup>218</sup> In einem Patientenkollektiv mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz identifizierten erhöhte Baseline-Konzentrationen der kardialen Troponine Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko und einem ebenso erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.<sup>219</sup> Einige Studien fanden heraus, dass eine Kombination von NTproBNP und TnT selbst Risikoscores mit etablierten Risikofaktoren als Prognosefaktoren überlegen war.<sup>156, 220</sup> Insgesamt liegen wenige Studien vor, die den Zusammenhang von NTproBNP und TnT untersuchen. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten in der Gruppe der höheren präoperativen NTproBNP-Konzentrationen dazu tendierten, direkt postoperativ höhere TnT-Werte zu haben. Eine Erklärung für dieses Phänomen fanden Jungbauer et al, die mittels hochsensitiver Elektrochemilumineszenz-Methode das TnT im Serum bestimmten und damit nachweisen konnten, dass die TnT-Konzentrationen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit dem klinischen Schweregrad der korreliert. Man geht davon aus, dass eine im Rahmen der Herzinsuffizienz sowohl eine reversible Zellmembranschädigung als auch ein apoptotischer und nekrotischer Zelltod auftritt, der mit transienter Freisetzung von TnT einhergeht. Weiter konnte gezeigt werden, dass diese TnT-Erhöhung einen prognostischen Wert unabhängig von und additiv zu NTproBNP hatte.<sup>221</sup> Für alle in der vorlie-

genden Studie untersuchten Gruppen konnte ein signifikanter Anstieg des TnT postoperativ beobachtet werden, was einen postoperativen Zelluntergang und die postoperative Acidose des Myokards widerspiegelte.<sup>222, 223</sup>

Sowohl die Creatinkinase als auch die Creatinkinase MB sind als kardiale Marker etabliert. V.a. im Rahmen von akuten Koronarsyndromen steigen sie im Blutserum signifikant an.<sup>224, 225</sup> Im Jahr 2002 konnten Januzzi et al. nachweisen, dass nach CABG–OP sowohl die CK und die CKMB als auch das TnT bei denjenigen Patienten, die postoperativ Komplikationen entwickelten, signifikant ansteigen.<sup>226</sup> Auch in aktuelleren Untersuchungen werden diese Enzyme, vor allem die CKMB, als Risikomarker für ein schlechteres Outcome angeführt.<sup>227-229</sup> Trotz eingehender Literaturrecherche konnten keine Studien gefunden werden, die NTproBNP und die kardialen Enzyme gleichzeitig untersuchten. In der hier durchgeführten Studie wurde für beide Enzyme postoperativ ein signifikanter Anstieg verzeichnet. Unterschiede für die beiden Vergleichsgruppe konnten weder für die CK noch für die CKMB festgestellt werden, so dass die Höhe des NTproBNP-Spiegels nicht direkt mit der Creatinkinasefreisetzung korreliert war.

## 4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die prognostische Wertigkeit des NTproBNP als Risikomarker für Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und CABG–OP evaluiert. 94 Patienten im mittleren Alter von 66 Jahren mit einer LVEF  $\leq 40\%$  wurden in die Studie eingeschlossen.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit niedriger Körperoberfläche signifikant höhere NTproBNP-Werte aufwiesen. Eine höhere präoperative NTproBNP-Konzentration war außerdem mit schlechteren Nierenfunktionsparametern, d.h. mit höheren Kreatinin- bzw. Cystatin C-Werten korreliert. Auch zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen höheren präoperativen NTproBNP-Werten und einer schlechteren postoperativen Hämodynamik, ausgedrückt durch eine höhere Arterien- und Corotrogabe sowie höhere zentralvenösen sowie pulmonal-arteriellen Drücke.

Tendenziell wiesen Patienten mit höhergradiger klinischer Herzinsuffizienz (NYHA Grade III und IV) höhere präoperative NTproBNP-Konzentrationen auf, ebenso die Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt. Letztere zeigten

postoperativ einen signifikant höheren NTproBNP-Anstieg. Auch bei Auftreten eines präoperativen akuten Myokardinfarktes fiel der NTproBNP-Anstieg höher aus. Ferner stieg das NTproBNP mit steigender Zahl der angelegten Venenbypässe deutlicher an. Ein höherer postoperativer NTproBNP-Anstieg war tendenziell auch mit vermehrtem Auftreten ventrikulärer Tachykardien assoziiert.

Keine Korrelationen zeigten die präoperativen NTproBNP-Werte sowie der NTproBNP-Anstieg mit dem Alter oder Geschlecht, der präoperativen oralen Dauermedikation, kardiovaskulären Risikofaktoren, EuroSCORE, CCS-Grad, IABP-Einsatz, Herzzeitvolumen, Cardiac Index, postoperativem Vorhofflimmern, Mortalität, Re-Revaskularisation, apoplektischem Insult, Rethorakotomie, Intensivverweildauer und postoperativen kardialen Markern.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass über NTproBNP-Konzentrationen eine schlechtere postoperative Hämodynamik abgeschätzt werden kann.

Trotz dieser Zusammenhänge erscheint weder der präoperative NTproBNP-Wert noch der NTproBNP-Anstieg als singulärer Marker ausreichend in seiner Risikovorhersagekraft. Die vorliegende Arbeit deutet jedoch daraufhin, dass der NTproBNP-Spiegel als Addition zu bestehenden Scores eine Wertigkeit erlangen könnte. Zur weiteren Evaluation sind daher größere Studien mit Integration des NTproBNP in bereits etablierte Risikoscores anzustreben.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Todesursachen in Deutschland, Statistisches Bundesamt, 2012
2. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik, Statistisches Bundesamt, 2012
3. Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA and Magovern GJ, Sr. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28:1147-53.
4. Paiement B, Pelletier C, Dyrda I, Maille JG, Boulanger M, Taillefer J, Sahab P, Delorme M and Dupont E. A simple classification of the risk in cardiac surgery. *Canadian Anaesthetists' Society journal*. 1983;30:61-8.
5. Parsonnet V, Dean D and Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation*. 1989;79:13-12.
6. Rohde SL, Baker RA, Tully PJ, Graham S, Cullen H and Knight JL. Preoperative and intraoperative factors associated with long-term survival in octogenarian cardiac surgery patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;89:105-11.
7. Pinna-Pintor P, Bobbio M, Colangelo S, Veglia F, Giammaria M, Cuni D, Maisano F and Alfieri O. Inaccuracy of four coronary surgery risk-adjusted models to predict mortality in individual patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2002;21:199-204.
8. Sudkamp M, Geissler HJ, Holz P and de Vivie ER. Risk stratification in heart surgery: do risk scores facilitate the determination of indications?. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2000;89:667-73.
9. Gogbashian A, Sedrakyan A and Treasure T. EuroSCORE: a systematic review of international performance. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2004;25:695-700.
10. Roques F, Michel P, Goldstone AR and Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *European heart journal*. 2003;24:881-2.
11. Siregar S, Groenwold RH, de Heer F, Bots ML, van der Graaf Y and van Herwerden LA. Performance of the original EuroSCORE. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;41:746-54.
12. Shanmugam G, West M and Berg G. Additive and logistic EuroSCORE performance in high risk patients. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2005;4:299-303.
13. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Swistel DG and DeRose JJ, Jr. Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2005;27:128-33.
14. Tu JV, Sykora K and Naylor CD. Assessing the outcomes of coronary artery bypass graft surgery: how many risk factors are enough? Steering Committee of the Cardiac Care Network of Ontario. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30:1317-23.

15. Geissler HJ, Holz P, Marohl S, Kuhn-Regnier F, Mehlhorn U, Sudkamp M and de Vivie ER. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2000;17:400-6.
16. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML and Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51:5-40.
17. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK – Langfassung. 2013, [www.leitlinien.de/nvl/khk](http://www.leitlinien.de/nvl/khk) (Zugriff 11.03.2014)
18. Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, A'Brook R and McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997;315:722-9.
19. Gonzalez MA, Rodriguez Artalejo F and Calero JR. Relationship between socioeconomic status and ischaemic heart disease in cohort and case-control studies: 1960-1993. *International journal of epidemiology*. 1998;27:350-8.
20. Suadicani P, Hein HO and Gyntelberg F. Socioeconomic status and ischaemic heart disease mortality in middle-aged men: importance of the duration of follow-up. The Copenhagen Male Study. *International journal of epidemiology*. 2001;30:248-55.
21. Bengtsson C, Bjorkelund C, Lapidus L and Lissner L. Associations of serum lipid concentrations and obesity with mortality in women: 20 year follow up of participants in prospective population study in Gothenburg, Sweden. *BMJ (Clinical research ed)*. 1993;307:1385-8.
22. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH and Sheps DS. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *The New England journal of medicine*. 1988;319:1379-84.
23. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM and Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *The New England journal of medicine*. 1993;329:1008-12.
24. Kannel WB and Wilson PW. Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *American heart journal*. 1992;124:768-74.
25. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL and Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *The New England journal of medicine*. 1993;328:538-45.
26. Phillips AN, Wannamethee SG, Walker M, Thomson A and Smith GD. Life expectancy in men who have never smoked and those who have smoked continuously: 15 year follow up of large cohort of middle aged British men. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996;313:907-8.
27. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233-41.
28. Renz - Polster H., Krautzig S. and J. B. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München, Jena: Urban & Fischer; 2004.
29. Böcker W. , Denk H. and U. HP. *Pathologie*: Urban & Fischer; 2004.

30. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522-3.
31. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC and Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
32. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP and Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *British journal of clinical pharmacology*. 2004;57:640-51.
33. Law MR, Morris JK and Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:b1665.
34. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD and Rouleau JL. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2004;351:2058-68.
35. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Engl J Med*. 1987;316:1429-1439.
36. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
37. Saha SA, Molnar J and Arora RR. Tissue ACE inhibitors for secondary prevention of cardiovascular disease in patients with preserved left ventricular function: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2007;12:192-204.
38. Bangalore S, Parkar S and Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2009;122:356-65.
39. Parker JD and Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *The New England journal of medicine*. 1998;338:520-31.
40. Schneider W, Maul FD, Bussmann WD, Lang E, Hor G and Kaltenbach M. Comparison of the antianginal efficacy of isosorbide dinitrate (ISDN) 40 mg and verapamil 120 mg three times daily in the acute trial and following two-week treatment. *European heart journal*. 1988;9:149-58.
41. Dotter CT and Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation*. 1964;30:654-70.
42. Gruentzig AR. Seven years of coronary angioplasty. *Zeitschrift für Kardiologie*. 1984;73 Suppl 2:159-60.
43. Landau C, Lange RA and Hillis LD. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *The New England journal of medicine*. 1994;330:981-93.



44. Cohen DJ, Krumholz HM, Sukin CA, Ho KKL, Siegrist RB, Cleman M, Heuser RR, Brinker JA, Moses JW, Savage MP, Detre K, Leon MB, Baim DS and Investigators for SRS. In-Hospital and One-Year Economic Outcomes After Coronary Stenting or Balloon Angioplasty: Results From a Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 1995;92:2480-2487.
45. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stahle E, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW and Colombo A. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *European heart journal*. 2011;32:2125-34.
46. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD and Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009;360:961-72.
47. Garrett HE, Dennis EW and DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. 1973. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996;276:1517, 1519-20.
48. Vineberg A and Miller G. Internal mammary coronary anastomosis in the surgical treatment of coronary artery insufficiency. *Canadian Medical Association journal*. 1951;64:204-10.
49. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1967;54:535-44.
50. Bair TL, Muhlestein JB, May HT, Meredith KG, Horne BD, Pearson RR, Li Q, Jensen KR, Anderson JL and Lappe DL. Surgical revascularization is associated with improved long-term outcomes compared with percutaneous stenting in most subgroups of patients with multivessel coronary artery disease: results from the Intermountain Heart Registry. *Circulation*. 2007;116:1226-31.
51. Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U and Stables RH. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation*. 2008;118:381-8.
52. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM, Jr., Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA, Antman EM, Smith SC, Jr., Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK and Ornato JP. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004;110:1168-76.
53. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE and Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2008;358:331-41.

54. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, Helm RE, Kellett MA, Dauerman HL, Dacey LJ, Silver MT, VerLee PN, Weldner PW, Hettleman BD, Olmstead EM, Piper WD and O'Connor GT. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation*. 2005;112:I371-6.
55. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW and Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2005;26:804-47.
56. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA and Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation*. 1995;91:2335-44.
57. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA and Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation*. 1995;91:2325-34.
58. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, Clements IP, Smith HC, Holmes DR, Jr., Bardsley WT, Pluth JR, Wallace RB, Puga FJ and et al. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *The New England journal of medicine*. 1984;310:209-14.
59. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD and Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28:616-26.
60. Sabik JF, 3rd, Lytle BW, Blackstone EH, Houghtaling PL and Cosgrove DM. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;79:544-51; discussion 544-51.
61. Bourassa MG, Fisher LD, Campeau L, Gillespie MJ, McConney M and Lesperance J. Long-term fate of bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) and Montreal Heart Institute experiences. *Circulation*. 1985;72:V71-8.
62. Barner HB. Double internal mammary-coronary artery bypass. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1974;109:627-30.
63. Barner HB and Barnett MG. Fifteen- to twenty-one-year angiographic assessment of internal thoracic artery as a bypass conduit. *The Annals of thoracic surgery*. 1994;57:1526-8.
64. Barner HB, Standeven JW and Reese J. Twelve-year experience with internal mammary artery for coronary artery bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1985;90:668-75.
65. Bjork VO, Ivert T and Landou C. Angiographic changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts, two weeks, one year and five years after coronary bypass surgery. *Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1981;15:23-30.

66. Fiore AC, Naunheim KS, Dean P, Kaiser GC, Pennington G, Willman VL, McBride LR and Barner HB. Results of internal thoracic artery grafting over 15 years: single versus double grafts. *The Annals of thoracic surgery*. 1990;49:202-8; discussion 208-9.
67. FitzGibbon GM, Kafka HP, Leach AJ and Burton JR. Interventions for coronary stenosis--a Canadian experience of 30 revolutionary years. *Can J Cardiol*. 1996;12:893-900.
68. Galbut DL, Traad EA, Dorman MJ, DeWitt PL, Larsen PB, Kurlansky PA, Button JH, Ally JM and Gentsch TO. Seventeen-year experience with bilateral internal mammary artery grafts. *The Annals of thoracic surgery*. 1990;49:195-201.
69. Grondin CM, Campeau L, Lesperance J, Enjalbert M and Bourassa MG. Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation*. 1984;70:1208-12.
70. Lytle BW, Loop FD, Thurer RL, Groves LK, Taylor PC and Cosgrove DM. Isolated left anterior descending coronary atherosclerosis: long-term comparison of internal mammary artery and venous autografts. *Circulation*. 1980;61:869-74.
71. Pick AW, Orszulak TA, Anderson BJ and Schaff HV. Single versus bilateral internal mammary artery grafts: 10-year outcome analysis. *The Annals of thoracic surgery*. 1997;64:599-605.
72. Sims FH. A comparison of coronary and internal mammary arteries and implications of the results in the etiology of arteriosclerosis. *American heart journal*. 1983;105:560-6.
73. Tector AJ, Kress DC, Downey FX and Schmahl TM. Complete revascularization with internal thoracic artery grafts. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 1996;8:29-41.
74. Sisto T and Isola J. Incidence of atherosclerosis in the internal mammary artery. *The Annals of thoracic surgery*. 1989;47:884-6.
75. Boylan MJ, Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, Borsh JA, Goormastic M and Cosgrove DM. Surgical treatment of isolated left anterior descending coronary stenosis. Comparison of left internal mammary artery and venous autograft at 18 to 20 years of follow-up. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1994;107:657-62.
76. Cameron A, Davis KB, Green G and Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts--effects on survival over a 15-year period. *The New England journal of medicine*. 1996;334:216-9.
77. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC and et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *The New England journal of medicine*. 1986;314:1-6.
78. Hirner A. and K. W. *Chirurgie Schnitt für Schnitt*. New York , Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004.
79. Selim M. Perioperative stroke. *The New England journal of medicine*. 2007;356:706-13.
80. Abraham VS and Swain JA. Cardiopulmonary bypass and kidney. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*. 2000:382–391.
81. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, Cantore C, Biglioli P and Sala A. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation*. 2008;118:1612-8.

82. Graves EJ. National hospital discharge survey: annual summary, 1991. *Vital and health statistics Series 13, Data from the National Health Survey*. 1993;1-62.
83. Granton J and Cheng D. Risk stratification models for cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;12:167-74.
84. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S and Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1999;16:9-13.
85. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R and Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1999;15:816-22.
86. EuroSCORE. 2014; [www.euroscore.org](http://www.euroscore.org) (Zugriff: 21.03.2014).
87. Bhatti F, Grayson AD, Grotte G, Fabri BM, Au J, Jones M and Bridgewater B. The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk? *Heart (British Cardiac Society)*. 2006;92:1817-20.
88. Michel P, Roques F and Nashef SA. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2003;23:684-7.
89. Yap CH, Reid C, Yip M, Rowland MA, Mohajeri M, Skillington PD, Seevanayagam S and Smith JA. Validation of the EuroSCORE model in Australia. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2006;29:441-6; discussion 446.
90. Antunes MJ. The EuroSCORE - 10 years later. Time to change? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010;37:253-4.
91. Roques F, Nashef SA, Michel P, Pinna Pintor P, David M and Baudet E. Does EuroSCORE work in individual European countries? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2000;18:27-30.
92. Nilsson J, Algotsson L, Högglund P, Luhrs C and Brandt J. Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *European heart journal*. 2006;27:867-74.
93. Ad N, Barnett SD and Speir AM. The performance of the EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons mortality risk score: the gender factor. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2007;6:192-5.
94. Nilsson J, Algotsson L, Högglund P, Luhrs C and Brandt J. EuroSCORE predicts intensive care unit stay and costs of open heart surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;78:1528-34.

95. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH and Anderson RP. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88:S23-42.
96. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH and Anderson RP. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88:S43-62.
97. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH and Anderson RP. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88:S2-22.
98. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, Ferguson TB, Jr., Grover FL and Edwards FH. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;75:1856-64; discussion 1864-5.
99. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, Kamler M and Jakob H. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88:468-74; discussion 474-5.
100. Roques F, Gabrielle F, Michel P, De Vincentiis C, David M and Baudet E. Quality of care in adult heart surgery: proposal for a self-assessment approach based on a French multicenter study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1995;9:433-9; discussion 439-40.
101. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM and Parandhi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1992;267:2344-8.
102. ParsonnetScore. 2014; [www.sfar.org/scores2/parsonnet2.html](http://www.sfar.org/scores2/parsonnet2.html) (Zugriff: 21.03.2014).
103. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT and Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life sciences*. 1981;28:89-94.
104. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N and Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78-81.
105. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K and Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochemical and biophysical research communications*. 1990;168:863-70.
106. Boomsma F and van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovascular research*. 2001;51:442-9.
107. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T and Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *American heart journal*. 1998;135:825-32.

108. Christoffersen C, Goetze JP, Bartels ED, Larsen MO, Ribel U, Rehfeld JF, Rolin B and Nielsen LB. Chamber-dependent expression of brain natriuretic peptide and its mRNA in normal and diabetic pig heart. *Hypertension*. 2002;40:54-60.
109. de Bold AJ, Ma KK, Zhang Y, de Bold ML, Bensimon M and Khoshbaten A. The physiological and pathophysiological modulation of the endocrine function of the heart. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2001;79:705-14.
110. Clerico A, Recchia FA, Passino C and Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2006;290:H17-29.
111. Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, Mukaddam-Daher S, Zingg HH and McCann SM. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94:11704-9.
112. Clerico A, Iervasi G and Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 1999;31:487-98.
113. Berg JA, Hayashi M, Fujii Y and Katz AI. Renal metabolism of atrial natriuretic peptide in the rat. *The American journal of physiology*. 1988;255:F466-73.
114. Tang J, Webber RJ, Chang D, Chang JK, Kiang J and Wei ET. Depressor and natriuretic activities of several atrial peptides. *Regulatory peptides*. 1984;9:53-9.
115. Kenny AJ, Bourne A and Ingram J. Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-receptor ligands by endopeptidase-24.11. *The Biochemical journal*. 1993;291 ( Pt 1):83-8.
116. Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ and Richards AM. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *The Journal of endocrinology*. 2000;167:239-46.
117. Stephenson SL and Kenny AJ. The hydrolysis of alpha-human atrial natriuretic peptide by pig kidney microvillar membranes is initiated by endopeptidase-24.11. *The Biochemical journal*. 1987;243:183-7.
118. Watanabe Y, Nakajima K, Shimamori Y and Fujimoto Y. Comparison of the hydrolysis of the three types of natriuretic peptides by human kidney neutral endopeptidase 24.11. *Biochemical and molecular medicine*. 1997;61:47-51.
119. Function of Natriuretic Peptides 2010; [www.alpco.com/products/Natriuretic\\_Peptides.aspx](http://www.alpco.com/products/Natriuretic_Peptides.aspx) (Zugriff:17.04.2014).
120. Peetz D., Hafner G. and J. LK. Patientennahe Bestimmung natriuretischer Peptide. *J Lab Med* 2005;29:219-228.
121. Marin-Grez M, Fleming JT and Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature*. 1986;324:473-6.

122. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK and Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handbook of experimental pharmacology*. 2009;341-66.
123. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *European journal of heart failure*. 2004;6:257-60.
124. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T and Nakao K. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96:1280-7.
125. Vanderheyden M, Bartunek J and Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *European journal of heart failure*. 2004;6:261-8.
126. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M and Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994;90:195-203.
127. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, Drennan C, Richards M, Turner J and Yandle T. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet*. 1994;343:440-4.
128. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E and Lewandrowski KB. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95:948-54.
129. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC and McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *The New England journal of medicine*. 2002;347:161-7.
130. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M and Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *The New England journal of medicine*. 2004;350:647-54.
131. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E and Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *European journal of heart failure*. 2004;6:289-93.
132. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG and Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000;355:1126-30.

133. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Anker SD, Amann-Zalan I, Hoersch S and Katus HA. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation*. 2004;110:1780-6.
134. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP and Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2001;345:1014-21.
135. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P and Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 2005;352:666-75.
136. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M and Caidahl K. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106:2913-8.
137. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y and Kinoshita M. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1997;96:509-16.
138. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hlavin P and Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:379-85.
139. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R and Maisel AS. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106:416-22.
140. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M and Nakao K. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88:82-91.
141. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P and Maisel A. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *Journal of cardiac failure*. 2001;7:21-9.
142. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K and Imura H. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1993;87:464-9.
143. Morimoto K, Mori T, Ishiguro S, Matsuda N, Hara Y and Kuroda H. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today*. 1998;28:23-9.



144. Berendes E, Schmidt C, Van Aken H, Hartlage MG, Rothenburger M, Wirtz S, Scheld HH, Brodner G and Walter M. A-type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. *Anesth Analg*. 2004;98:11-9, table of contents.
145. Cuthbertson BH, McKeown A, Croal BL, Mutch WJ and Hillis GS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting the level of peri- and postoperative cardiovascular support required after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2005;33:437-42.
146. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulua-Tata A, Chen A, Clopton P, James C, Chiu A and Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:1873-9.
147. Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, Latif AA, Ziada K, Shaaraoui M, Almahameed S, Schweikert RA, Saliba WI, Gillinov AM, Tang WH, Mills RM, Francis GS, Young JB and Natale A. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*. 2004;110:124-7.
148. Kerbaul F, Collart F, Giorgi R, Oddoze C, Lejeune PJ, Guidon C, Caus T, Bellezza M and Gouin F. Increased plasma levels of pro-brain natriuretic peptide in patients with cardiovascular complications following off-pump coronary artery surgery. *Intensive Care Med*. 2004;30:1799-806.
149. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA and Erdmann E. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2005;94:488-509.
150. Elecsys® proBNP 2014; www.roche.de (Zugriff: 17.04.2014).
151. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA and Schaff HV. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Critical care (London, England)*. 2011;15:R16.
152. Chong CP, Ryan JE, van Gaal WJ, Lam QT, Sinnappu RN, Burrell LM, Savige J and Lim WK. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict postoperative cardiac complications and long-term mortality after emergency lower limb orthopedic surgery. *Am J Cardiol*. 2010;106:865-72.
153. Krzych LJ, Szurlej D, Kolodziej T, Machej L, Weglarzy A, Blach A, Wilczynski M, Wos S and Bochenek A. Diagnostic accuracy of pre-operative NT-proBNP level in predicting short-term outcomes in coronary surgery: a pilot study. *Kardiologia polska*. 2011;69:1121-7.
154. Schouten O, Hoeks SE, Goei D, Bax JJ, Verhagen HJ and Poldermans D. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of perioperative and long-term outcome after vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2009;49:435-41; discussion 441-2.
155. Schachner T, Wiedemann D, Fetz H, Laufer G, Kocher A and Bonaros N. Influence of preoperative serum N-terminal pro-brain type natriuretic peptide on the postoperative outcome and survival rates of coronary artery bypass patients. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2010;65:1239-45.
156. Bjurman C, Jensen J, Petzold M, Hammarsten O and Fu ML. Assessment of a multimarker strategy for prediction of mortality in older heart failure patients: a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3.

157. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML and Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108:275-81.
158. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton CM, Crozier IG, Yandle TG, Doughty R, MacMahon S and Sharpe N. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:52-60.
159. Clodi M, Resl M, Neuhold S, Hulsmann M, Vila G, Elhenicky M, Strunk G, Abrahamian H, Prager R, Luger A and Pacher R. A comparison of NT-proBNP and albuminuria for predicting cardiac events in patients with diabetes mellitus. *European journal of preventive cardiology*. 2012;19:944-51.
160. Bionda C, Bergerot C, Ardail D, Rodriguez-Lafrasse C and Rousson R. Plasma BNP and NT-proBNP assays by automated immunoanalyzers: analytical and clinical study. *Ann Clin Lab Sci*. 2006;36:299-306.
161. Neeland IJ, Winders BR, Ayers CR, Das SR, Chang AY, Berry JD, Khera A, McGuire DK, Vega GL, de Lemos JA and Turer AT. Higher natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:752-60.
162. Cheng S, Fox CS, Larson MG, Massaro JM, McCabe EL, Khan AM, Levy D, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Miller KK, Newton-Cheh C, Coviello AD, Bhasin S, Vasan RS and Wang TJ. Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals. *Am J Cardiol*. 2011;108:979-84.
163. Sarzani P, Dessì-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E and Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest*. 1996;19:581-585.
164. Lafontan M, Berlan M, Stich V, Crampes F, Riviere D, De Glisezinski I, Sengenès C and Galitzky J. Recent data on the regulation of lipolysis by catecholamines and natriuretic peptides. *Annales d'endocrinologie*. 2002;63:86-90.
165. Pfister R, Muller-Ehmsen J, Hagemeister J, Hellmich M, Erdmann E and Schneider CA. NT-pro-BNP predicts worsening renal function in patients with chronic systolic heart failure. *Intern Med J*. 2011;41:467-72.
166. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, Chae C and Januzzi JL, Jr. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:91-7.

167. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giacone G, Bellanuova I, Tripepi R, Seminara G, Parlongo S, Stancanelli B, Bonanno G, Fatuzzo P, Rapisarda F, Belluardo P, Signorelli SS, Heublein DM, Lainchbury JG, Leskinen HK, Bailey KR, Redfield MM and Burnett JC, Jr. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clinic proceedings*. 2001;76:1111-9.
168. Bruch C, Reinecke H, Stypmann J, Rothenburger M, Schmid C, Breithardt G, Wichter T and Gradaus R. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, kidney disease and outcome in patients with chronic heart failure. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2006;25:1135-41.
169. van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM and Januzzi JL, Jr. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98:386-90.
170. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME and Lamb EJ. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;46:610-20.
171. Angelidis C, Deftereos S, Giannopoulos G, Anatoliotakis N, Bouras G, Hatzis G, Panagopoulou V, Pyrgakis V and Cleman MW. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. *Current topics in medicinal chemistry*. 2013;13:164-79.
172. Taglieri N, Koenig W and Kaski JC. [Cystatin C and cardiovascular risk]. *Annales de biologie clinique*. 2010;68:517-29.
173. Biasucci LM, Bellocchi F, Landolina M, Rordorf R, Vado A, Menardi E, Giubilato G, Orazi S, Sassara M, Castro A, Massa R, Kheir A, Zaccone G, Klersy C, Accardi F and Crea F. Risk stratification of ischaemic patients with implantable cardioverter defibrillators by C-reactive protein and a multi-markers strategy: results of the CAMI-GUIDE study. *European heart journal*. 2012;33:1344-50.
174. Perez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sanchez FJ, Morales-Rull JL, Manzano-Fernandez S, Galisteo-Almeda L and Pascual-Figal D. Prognostic value of serum cystatin C and N-terminal pro b-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur J Intern Med*. 2012;23:599-603.
175. Weber M, Dill T, Arnold R, Rau M, Ekin O, Muller KD, Berkovitsch A, Mitrovic V and Hamm C. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *American heart journal*. 2004;148:612-20.
176. Hong SN, Yoon NS, Ahn Y, Lim SY, Kim YS, Yun KH, Kang DK, Lee SH, Lee YS, Kim KH, Son IS, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Jeong MH, Cho JG, Park JC and Kang JC. N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide predicts significant coronary artery lesion in the unstable angina patients with normal electrocardiogram, echocardiogram, and cardiac enzymes. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2005;69:1472-6.

177. Ndrepepa G, Braun S, Niemoller K, Mehilli J, von Beckerath N, von Beckerath O, Vogt W, Schomig A and Kastrati A. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2005;112:2102-7.
178. Frantz RP, Olson LJ, Grill D, Moualla SK, Nelson SM, Nobrega TP, Hanna RD, Backes RJ, Mookadam F, Heublein D, Bailey KR and Burnett JC. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. *American heart journal*. 2005;149:541-7.
179. Li N, Li Y, Wang F, Jiang W, Huang J, Xu Z, Hua L, Hua C, Huang Y, Wu Y and Li F. Does NT-proBNP remain a sensitive biomarker for chronic heart failure after administration of a beta-blocker? *Clinical cardiology*. 2007;30:469-74.
180. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Macmahon S, Ikram H, Sharpe N, Espiner EA, Frampton C and Yandle TG. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation*. 1999;99:786-92.
181. Rosenberg J, Gustafsson F, Remme WJ, Riegger GA and Hildebrandt PR. Effect of beta-blockade and ACE inhibition on B-type natriuretic peptides in stable patients with systolic heart failure. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2008;22:305-11.
182. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT, Bevilacqua M, Salio M, Cardano P, Dunselman PH, Holwerda NJ, Tognoni G and Cohn JN. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2002;106:2454-8.
183. Jensen J, Ma LP, Bjurman C, Hammarsten O and Fu ML. Prognostic values of NTpro BNP/BNP ratio in comparison with NTpro BNP or BNP alone in elderly patients with chronic heart failure in a 2-year follow up. *International journal of cardiology*. 2012;155:1-5.
184. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ and Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *European journal of heart failure*. 2005;7:537-41.
185. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD and McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *European heart journal*. 2003;24:1735-43.
186. Toggweiler S, Borst O, Enseleit F, Hermann M, Ruschitzka F, Luscher TF and Noll G. NT-proBNP provides incremental prognostic information in cardiac outpatients with and without echocardiographic findings. *Clinical cardiology*. 2011;34:183-8.

187. Weiner RB, Baggish AL, Chen-Tournoux A, Marshall JE, Gaggin HK, Bhardwaj A, Mohammed AA, Rehman SU, Barajas L, Barajas J, Gregory SA, Moore SA, Semigran MJ and Januzzi JL, Jr. Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: mechanistic insights from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) study. *European journal of heart failure*. 2013;15:342-51.
188. Masson S, Vago T, Baldi G, Salio M, De Angelis N, Nicolis E, Maggioni AP, Latini R, Norbiato G and Bevilacqua M. Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2002;40:761-3.
189. Karabulut A, Kaplan A, Aslan C, Iltumur K, Toprak G and Toprak N. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure. *Acta cardiologica*. 2005;60:631-8.
190. Hess G, Moecks J and Zdunek D. N-Terminal-proBNP (NT-proBNP) as an indicator of cardiac dysfunction. A study in patients presenting with suspected cardiac disorders. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2005;94:247-54.
191. Algarni KD, Maganti M and Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *The Annals of thoracic surgery*. 2011;92:1678-84.
192. Bishu K, Deswal A, Chen HH, LeWinter MM, Lewis GD, Semigran MJ, Borlaug BA, McNulty S, Hernandez AF, Braunwald E and Redfield MM. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *American heart journal*. 2012;164:763-770 e3.
193. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, Fuat A, Gaze DC, Gustafsson F, Januzzi J, Rosenberg J, Senior R and Richards M. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *European heart journal*. 2010;31:1881-9.
194. Knebel F, Schimke I, Diaz Ramirez I, Schattke S, Eddicks S, Borges AC and Baumann G. Hemodynamic improvement of acutely decompensated heart failure patients is associated with decreasing levels of NT-proBNP. *International journal of cardiology*. 2009;134:260-3.
195. Knebel F, Schimke I, Pliet K, Schattke S, Martin S, Borges AC and Baumann G. NT-ProBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation. *Journal of cardiac failure*. 2005;11:S38-41.
196. Breuer T, Sapi E, Skoumal R, Toth M, Ala-Kopsala M, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Ruskoaho H, Szatmari A and Szekely A. N-terminal probrain natriuretic peptide level inversely correlates with cardiac index after arterial switch operation in neonates. *Paediatric anaesthesia*. 2007;17:782-8.
197. Feneck RO, Sherry KM, Withington PS and Oduro-Dominah A. Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15:306-15.
198. Kaul TK and Fields BL. Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis. *Cardiovascular surgery (London, England)*. 2000;8:1-9.

199. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C, Raisakis K, Giannopoulos G, Bouras G, Pyrgakis V and Cleman MW. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. *Current topics in medicinal chemistry*. 2013;13:82-94.
200. Grachtrup S, Brugel M, Pankau H, Halank M, Wirtz H and Seyfarth HJ. Exercise dependence of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2012;84:454-60.
201. Crescenzi G, Landoni G, Bignami E, Belloni I, Biselli C, Rosica C, Guarracino F, Marino G and Zangrillo A. N-terminal B-natriuretic Peptide after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23:147-50.
202. Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR, Smith WC, Prescott GJ, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson GA and Hillis GS. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *British journal of anaesthesia*. 2009;103:647-53.
203. Holm J, Vidlund M, Vanky F, Friberg O, Hakanson E and Svedjeholm R. Preoperative NT-proBNP independently predicts outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing CABG. *Scand Cardiovasc J*. 2013;47:28-35.
204. Holm J, Vidlund M, Vanky F, Friberg O, Hakanson E and Svedjeholm R. Preoperative NT-proBNP independently predicts outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing CABG. *Scandinavian cardiovascular journal Supplement*. 2013;47:28-35.
205. Kerbaul F, Giorgi R, Oddoze C, Collart F, Guidon C, Lejeune PJ, Villacorta J and Gouin F. High concentrations of N-BNP are related to non-infectious severe SIRS associated with cardiovascular dysfunction occurring after off-pump coronary artery surgery. *British journal of anaesthesia*. 2004;93:639-44.
206. Schutt RC, Cevik C and Phy MP. Plasma N-terminal prohormone brain natriuretic peptide as a marker for postoperative cardiac events in high-risk patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2009;104:137-40.
207. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Rae D, McNeilly JD, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, El-Shafei H and Hillis GS. Use of preoperative natriuretic peptides and echocardiographic parameters in predicting new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a prospective comparative study. *American heart journal*. 2009;158:244-51.
208. Iskesen I, Eserdag M, Kurdal AT, Cerrahoglu M and Sirin BH. Preoperative NT-proBNP levels: a reliable parameter to estimate postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass patients. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2011;59:213-6.
209. Hernandez-Romero D, Vilchez JA, Lahoz A, Romero-Aniorte AI, Orenes-Pinero E, Caballero L, Jara-Rubio R, Arribas JM, Garcia-Alberola A, Valdes M, Lip GY and Marin F. High-sensitivity troponin T as a biomarker for the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2013.
210. Sack S. Epidemiologie des Vorhofflimmerns. *Herz*. 2002;27:294-300.

211. Ocak T, Erdem A, Duran A, Tekelioglu UY, Ozturk S, Ayhan SS, Ozlu MF, Tosun M, Kocoglu H and Yazici M. The diagnostic significance of NT-proBNP and troponin I in emergency department patients presenting with palpitations. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2013;68:543-7.
212. Eliasdottir SB, Klemenstson G, Torfason B and Valsasson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:182-7.
213. Kallel S, Jmel W, Jarraya A, Abdenadher M, Frikha I and Karouia A. The role of procalcitonin and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting outcome after cardiac surgery. *Perfusion*. 2012;27:504-11.
214. Kerbaul F, Guidon C, Lejeune PJ, Mollo M, Mesana T and Gouin F. Hyperprocalcitonemia is related to noninfectious postoperative severe systemic inflammatory response syndrome associated with cardiovascular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2002;16:47-53.
215. Collinson PO. Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?). *European heart journal*. 1998;19 Suppl N:N16-24.
216. Scirica BM and Morrow DA. Troponins in acute coronary syndromes. *Seminars in vascular medicine*. 2003;3:363-74.
217. Tsounis D, Deftereos S, Bouras G, Giannopoulos G, Anatoliotakis N, Raisakis K, Kossyvakis C and Cleman MW. High sensitivity troponin in cardiovascular disease. Is there more than a marker of myocardial death? *Current topics in medicinal chemistry*. 2013;13:201-15.
218. Barlera S, Tavazzi L, Franzosi MG, Marchioli R, Raimondi E, Masson S, Urso R, Lucci D, Nicolosi GL, Maggioni AP and Tognoni G. Predictors of mortality in 6975 patients with chronic heart failure in the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure trial: proposal for a nomogram. *Circulation Heart failure*. 2013;6:31-9.
219. Nagarajan V, Hernandez AV and Tang WH. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98:1778-86.
220. de Antonio M, Lupon J, Galan A, Vila J, Urrutia A and Bayes-Genis A. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *American heart journal*. 2012;163:821-8.
221. Jungbauer C. Hoch-sensitives Troponin T bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz: Korrelation mit dem Schweregrad und Prognosefaktor – ein 3-Jahres-Follow-up. *Cardio News 2012/springermedizin.de*. 2012.
222. Jacquet L, Noirhomme P, El Khoury G, Goenen M, Philippe M, Col J and Dion R. Cardiac troponin I as an early marker of myocardial damage after coronary bypass surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1998;13:378-84.
223. Rousou LJ, Crittenden MD, Taylor KB, Healey NA, Gibson S, Thatté HS, Haime M and Khuri SF. Troponin I after cardiac surgery and its implications on myocardial protection, outcomes, and cost. *American journal of surgery*. 2008;196:703-9.

224. Gibler WB, Lewis LM, Erb RE, Makens PK, Kaplan BC, Vaughn RH, Biagini AV, Blanton JD and Campbell WB. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. *Annals of emergency medicine*. 1990;19:1359-66.
225. Kossaiy A, Garcia A, Succar S, Ibrahim A, Moussallem N, Grollier MK, Gilles and Consortium S-P. Perspectives on the Value of Biomarkers in Acute Cardiac Care and Implications for Strategic Management. *Biomarker Insights*. 2013;8:115-126.
226. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ and Lee-Lewandrowski E. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39:1518-23.
227. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G, Engoren M, Alexander JH, Levy JH, Chaitman BR, Broderick S, Mack MJ, Pieper KS and Farkouh ME. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;305:585-91.
228. Preeshagul I, Gharbaran R, Jeong KH, Abdel-Razek A, Lee LY, Elman E and Suh KS. Potential biomarkers for predicting outcomes in CABG cardiothoracic surgeries. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2013;8:176.
229. Soraas CL, Friis C, Engebretsen KV, Sandvik L, Kjeldsen SE and Tonnessen T. Troponin T is a better predictor than creatine kinase-MB of long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. *American heart journal*. 2012;164:779-85.



## 6 Danksagung

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Doktorvater richten, Herrn PD Dr. med. Frank Bode, Oberarzt an der Medizinischen Klinik II, für die Bereitstellung des interessanten Themas. Durch sein Fachwissen und seine ausdauernde, freundliche und kompetente Betreuung war er mir zu jeder Zeit eine federführende Hilfe auf dem Weg zur Fertigstellung der Dissertation.

Herrn PD Dr. med. Frank Eberhardt, Oberarzt der Inneren Abteilung und Leiter des Schwerpunkts Kardiologie am Evangelischen Krankenhaus Kalk gGmbH, danke ich für seine Hilfe bei der Datenerhebung und Durchführung der Studie. Mit seiner fachlichen Kompetenz stand er jederzeit für Fragen und Problemlösungen zur Verfügung.

Für die große Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Daten möchte ich mich recht herzlich bei Frau Dr. med. Tanja Kottmann bedanken. Durch ihre konstruktive Kritik und stets kompetente Beratung hat sie maßgeblich zur Entstehung der Dissertationsschrift beigetragen.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Katharina Franke, Mitarbeiterin im kardiologischen Labor für Infarktmarker, für ihre Hilfestellung bei der Aufarbeitung der Blutproben bedanken.

Meiner Familie, besonders meinen Eltern Frau Hilde Klaus und Herrn Erwin Klaus, möchte ich von ganzen Herzen danken für ihren jahrelangen Rückhalt und dass sie meinen beruflichen Werdegang möglich gemacht haben. Ohne Euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Abschließend danke ich meinem Mann, Herrn Michael Dyllus, der mir an unzähligen Wochenenden den Rücken frei gehalten hat. Danke für Dein entgegengebrachtes Verständnis, Deine Motivation und Deine moralische Unterstützung.

## 7 Lebenslauf

Name: Anika Dyllus (geb. Klaus)  
Geburtstag: 06.05.1980  
Geburtsort: Ratzeburg  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Eltern: Erwin Klaus (Schwimmmeister)  
Hilde Klaus (geb. Breitenbach;  
Verwaltungsangestellte)



---

### **Schulausbildung**

1990 – 1999	Lauenburgische Gelehrten Schule Ratzeburg
Juni 1999	Allgemeine Hochschulreife

---

### **Ausbildung**

1999 – 2002	Ausbildung zur medizinisch technischen Laboratoriumsassistentin an der MTA-Schule der Universität zu Lübeck
-------------	---

---

### **Studium**

2002 – 2008	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
Juni 2004	Physikum
Sept. 2005 – März 2006	Auslandssemester an der Université de Caen, Frankreich
Nov. 2008	Staatsexamen

---

### **Promotion**

Juni 2006	Beginn der Dissertation an der Medizinischen Klinik II, der Universität zu Lübeck unter der Betreuung von PD Dr. Frank Bode
-----------	---

---

***Berufstätigkeit***

Feb. 2009 – heute	Weiterbildungsassistentin am Helios Agnes Karll Krankenhaus, Bad Schwartau
Feb. 2009 – Juni 2009	Chirurgie (Vollzeit)
Juli 2009 – Aug. 2010	Mutterschutz/Elternzeit
Sept. 2010 – Nov. 2011	Anästhesie (Teilzeit)
Dez. 2011 – Dez. 2012	Mutterschutz/Elternzeit
Jan. 2013 – heute	Anästhesie (Teilzeit)

Lübeck, den 19.06.2015