

**Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**
(Direktor: Prof. Dr. med. R.-E. Silber)

**Untersuchungen zur nichtinvasiven Messung des
Herzminutenvolumens und der kutanen Ablagerungen von
Glykierungsendprodukten bei Patienten mit koronarer
Herzerkrankung.**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

Vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Christian Erbs
geboren am 19.11.1983 in Leipzig

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Andreas Simm
Prof. Dr. med. Michael Buerke
Prof. Dr. med. Christoph Wiesenack

Eröffnungsdatum: 07.07.2015
Verteidigung: 27.01.2016

Gewidmet

meiner lieben Familie

Referat

Arteriosklerotisch bedingte Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren 2010 verantwortlich für ca. 15% der Krankenhausaufenthalte in der Bundesrepublik und stellen in Deutschland die häufigste Todesursache dar. Eine Manifestation stellt die koronare Herzkrankheit (KHK) als häufigste Todesursache in Industriestaaten dar.

Die Probanden dieser Studie waren Patienten mit einer KHK, welche sich einer aortakoronaren Bypassoperation (ACB-OP) im Zeitraum Februar 2011 bis Oktober 2011 im Universitätsklinikum Halle (UKH), unterziehen mussten. Als Vergleichsgruppe dienten Freiwillige, die im Rahmen einer öffentlichen Veranstaltung im UKH im Juli 2011 rekrutiert wurden. An diesem Kollektiv erfolgten Untersuchungen zur nichtinvasiven Messung von hämodynamischen Parametern und der kutanen Ablagerung von Glykierungsendprodukten. Die verschiedenen Messwerte wurden untereinander verglichen und anschließend eine Risikofaktorenanalyse zu definierten postoperativen Outcomes erstellt. Am Ende sind die hämodynamischen Messungen des Vicorder®'s mithilfe des Pulmonalarterienkatheters (PAK) evaluiert wurden.

In der Auswertung der Messwerte, zeigten v.a. der aortale Pulsdruck (AoPP) und die Subendocardial Viability Ratio (SEVR) ihre Stärken in der Verlaufsbeurteilung der arteriosklerotisch bedingten Gefäßdegeneration bei KHK-Patienten. Für die Skin Autofluoreszenz (SAF) ließen sich deutliche Unterschiede in den Beobachtungsgruppen finden, was einen Einsatz dieser im Screening, der Primär- und Sekundärprophylaxe von KHK-Patienten möglich machen könnte. Ein Zusammenhang der kutanen Akkumulation von AGEs mit einer zunehmenden Gefäßwandversteifung der großen Arterien ließ sich an einer inversen Korrelation der SAF mit dem diastolischen Blutdruck beobachten. In der Risikofaktorenanalyse finden sich Stärken der SEVR in der Prognoseeinschätzung zu kardiovaskulären Ereignissen, sowie peri-/ postoperativem Herzinfarkt und postoperativer kardialer Dekompensation. Die Evaluation des Vicorder®'s zeigte eine gute Übereinstimmung der zentralen Blutdruckwerten, aber Abweichungen in den Messungen des Cardiac Outputs (CO) und des Schlagvolumens (SV).

Zusammenfassend konnte diese erste Untersuchung zeigen, dass sowohl die SAF wie auch AoPP und SEVR gute zusätzliche nicht-invasive Parameter zur Evaluation und postoperativen Risikostratifizierung von KHK-Patienten darstellen.

Erbs, Christian: Untersuchungen zur nichtinvasiven Messung des Herzminutenvolumens und der kutanen Ablagerungen von Glykierungsendprodukten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Arteriosklerose und koronare Herzerkrankung	1
1.1.1	Epidemiologie und Pathogenese der Arteriosklerose	1
1.1.2	Koronare Herzkrankheit	2
1.1.3	Die ACB-OP und die postoperativen Komplikationen	4
1.2	Gefäßalterung als Risikofaktor der Arteriosklerose	5
1.2.1	Theorie des Alterungsprozesses	5
1.2.2	Der oxidative Stress und die Arteriosklerose	7
1.2.3	Die Proteinglykierung und die Arteriosklerose	8
1.2.4	Nicht-invasive Bestimmung der Advanced Glycation Endproducts: Der AGE-Reader™	10
1.2.5	Gefäßsteifigkeit: Pathophysiologie und Pulswellenanalyse	11
1.3	Hämodynamisches Monitoring in der Herzchirurgie	12
1.3.1	Invasive Messmethode: Der Pulmonalarterienkatheter	14
1.3.2	Nicht-invasive Messmethode: Der Vicorder®	15
2	ZIELSTELLUNG	16
3	MATERIAL UND METHODIK	18
3.1	Studiendesign	18
3.1.1	Erhebungsmethode	18
3.1.2	Untersuchungsobjekte	18
3.1.3	Geräte	20
3.2	Messparameter	23
3.2.1	Pulswellenanalyse	23
3.2.2	Hämodynamik	24
3.2.3	Advanced Glycation End Products	24
3.2.4	Linksventrikulogramm	25
3.3	Datenerhebung	25
3.4	Datenauswertung	27
3.4.1	Deskriptive Statistik:	27
3.4.2	Kontingenztafeln und Zusammenhangsmaße	27
3.4.3	Korrelation nach Pearson	28
3.4.4	p-Wert	29
4	ERGEBNISSE	30
4.1	Skin Autofluoreszenz	30

4.2	Pulswellenanalyse und Subendocardial Viability Ratio	31
4.2.1	Analyse der Pulswellenanalyse	31
4.2.2	Analyse der Subendocardial Viability Ratio	32
4.3	Hämodynamische Messwerte	35
4.3.1	Analyse des Cardiac Output	35
4.3.2	Analyse des Schlagvolumen	37
4.4	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.....	37
4.4.1	Herzkatheteruntersuchung	37
4.4.2	Transthorakale Echokardiografie	37
4.5	Probandengruppen	38
4.5.1	Postoperatives Outcome der Patientengruppe	38
4.5.2	Auswertung der EuroSCORE-Systeme	39
4.5.3	Risikofaktorenanalyse	40
4.5.4	Vergleich Patienten- und Vergleichsgruppe	41
4.6	Vergleich nichtinvasive und invasive Messmethoden - Evaluation des Vicorder® mit dem Pulmonalarterienkatheter	43
5	DISKUSSION.....	45
5.1	AGE-assoziierte Skin-Autofluorescence als Spiegel des Gefäßalters	45
5.2	Gefäßalterung und deren Auswirkung bei hochgradiger KHK	47
5.2.1	Gefäßsteifigkeit und die Folgen bei Patienten mit ACB-OP	47
5.2.2	Subendocardial Viability Ratio als Index der kardialen Arbeitsbelastung bei Patienten mit hochgradiger KHK	48
5.3	Hämodynamische Veränderungen des KHK-Patienten.....	49
5.4	Risikofaktorenanalyse der Patientengruppe	50
5.4.1	Postoperatives Outcome der Patientengruppe	50
5.4.2	Euro-SCORE und postoperatives Outcome	52
5.4.3	Präoperative Messungen und postoperatives Outcome	53
5.5	Evaluation des Vicorder®'s mit dem Pulmonalarterienkatheter.....	56
5.6	Limitationen der Studie	58
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	59
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	61
8	THESEN	78
9	LEBENS LAUF.....

10	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG
11	ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE
12	DANKSAGUNG

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABI	(engl.) Ankle Brachial Index
ACB	(engl.) Aortocoronary Bypass, (deutsch) aortokoronarer Bypass
ACE	(engl.) Angiotensin converting enzyme
AGE	(engl.) Advanced Glycation Endproduct
AIx	Augmentationsindex
AoPP	(engl.) aortic pulse pressure, (deutsch) aortaler Pulsdruck
AP	Angina Pectoris
ASA	(engl.) American Society of Anesthesiologists
AT2	Angiotensin 2
AU	Arbitrary Units
BD	Blutdruck
BMI	(engl.) Body Mass Index
bzgl.	bezüglich
CCS	(engl.) Canadian Cardiovascular Society
CDC	(engl.) Center for Disease Control
CI	(engl.) Confidence Interval, (deutsch) Konfidenzintervall
CO	(engl.) Cardiac Output, (deutsch) Herz-Zeit-Volumen / Herzminuten-volumen
COPD	(engl.) chronic obstructive pulmonary disease
DM	Diabetes mellitus
DNA	(engl.) Desoxyribonucleic acid, (deutsch) Desoxyribonukleinsäure
EDV	enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	endsystolisches Volumen
EuroSCORE	(engl.) European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GOLD	(engl.) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HDL	(engl.) high-density lipoprotein
HF	Herzfrequenz in Schläge pro Minute
HK	Herzkatheter
HMV	Herz-Minuten-Volumen (= Cardiac output)
HSM	Herzschriltmacher
HZV	Herz-Zeit-Volumen (= Cardiac output)
KH	Krankenhaus
KHK	koronare Herzkrankheit

LDL	(engl.) low density lipoprotein
LOS	(engl.) low cardiac output syndrome
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	(engl.) Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events
MLU	Martin-Luther-Universität
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NK-κB	Nuklearfaktor κB
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	(engl.) New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
o.g.	oben genannten
OP	Operation
OR	(engl.) Odds Ratio
OS	oxidativer Stress
PAK	Pulmonalarterienkatheter
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PG	Patientengruppe
PiCCO	(engl.) puls contour continuous cardiac output
PRAM	(engl.) Pressure Recording Analytical Method
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
PUFA	(engl.) polyunsaturated fatty acid, (deutsch) polyungesättigte Fettsäuren
PP	(engl.) Pulse pressure
PWA	(engl.) pulse wave analysis
PWV	(engl.) pulse wave velocity
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
RAGE	Rezeptor für AGEs
ROS	(engl.) reactive oxygen species
SAF	(engl.) skin autofluorescence, (deutsch) Autofluoreszenz der Haut
SBD	systolischer Blutdruck
SD	(engl.) standard deviation, (deutsch) Standardabweichung
SEVR	(engl.) subendocardial viability ratio, (deutsch) subendokardiale Viability Ratio
SV	(deutsch) Schlagvolumen, (engl.) stroke volume

SYNTAX Score	(engl.) Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Trial
Tab.	Tabelle
TIA	transitorische ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiographie
UKH	Universitätsklinikum Halle
UV-A	Ultraviolett-A
v.a.	vor allem
VG	Vergleichsgruppe
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Arteriosklerose und koronare Herzerkrankung

1.1.1 Epidemiologie und Pathogenese der Arteriosklerose

Die Arteriosklerose ist ein Krankheitsbild, welches vor allem in Industrieländern mit besonders hoher Häufigkeit auftritt. In Deutschland zählen die Herz-Kreislaufkrankungen infolge arteriosklerotischer Veränderungen zu den häufigsten Todesursachen [1]. Laut Jahresbericht 2010 des statistischen Bundesamts waren allein 14,9% aller stationären Krankenhausaufenthalte auf Kreislaufkrankungen, verursacht durch arteriosklerotische Gefäßveränderungen, zurückzuführen. Insbesondere die koronare Herzkrankheit (KHK), der akute Myokardinfarkt, der zerebrovaskuläre Insult und die periphere arterielle Verschlusskrankheit zählen zu den häufigsten Folgeerkrankungen [2].

Die Pathogenese der Arteriosklerose ist multifaktoriell und wird im allgemeinen als chronisch-entzündliche Erkrankung der Gefäßwand beschrieben [3]. Charakteristisch ist das Zusammenspiel von Endothelzelle, Entzündungsreaktion und Blutgerinnung, in der die Endothelzelle eine Schlüsselrolle des Pathomechanismus einnimmt [3]. Das Endothel stellt die Barriere zwischen dem Blutstrom und der Tunica media dar und ist für die Regulation einer Vielzahl von wechselseitigen Interaktionen mitverantwortlich [4, 5]. Zum einen reguliert das Endothel den Austausch von Metaboliten, Sauerstoff (O₂), Mediatoren und korpuskulären Bestandteilen des Blutes und bildet die erste Adhäsionsmöglichkeit von Immunzellen [5]. Weiterhin beeinflusst es die Struktur und den Tonus der Gefäße und ist verantwortlich für das Gleichgewicht zwischen relaxierenden und kontrahierenden Faktoren. Auf mechanische und biochemische Signale reagieren die Endothelzellen mit einer Expression von Oberflächenmolekülen und der Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren. Diese führen entweder zur Vasodilatation (Stickstoffmonoxid, NO) oder zur Vasokonstriktion (Thromboxan A₂, Prostaglandin H₂, Endothelin) [6]. Gerade bei der Arteriosklerose und mit dem zunehmenden Alter kommt es durch verschiedene Mechanismen zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von NO und somit zu einer Störung dieser Balance [4, 6]. Damit lässt sich beispielsweise die Zunahme des Blutdruckes im Alter erklären [7]. Das Endothel trägt ebenfalls Anteil an der Homöostase zwischen Thrombose und Fibrinolyse [4]. Unter

physiologischen Bedingungen besitzt das intakte Endothel antithrombotische Eigenschaften. Es bildet eine thromboresistente Oberfläche um eine Wechselwirkung zwischen den Blutzellen und der Gefäßwand so minimal wie möglich zu halten [5]. Liegt eine Schädigung des Endothels vor, wird eine hämostatische Reaktionsfolge zur Bildung eines primären, transienten und anschließend eines stabilen, fibrinvernetzten Thrombus ausgelöst. Das Endothel ist dabei an der Vasokonstriktion zur Verminderung des Blutflusses und der Erhöhung der Konzentration der Gerinnungsfaktoren, an der Adhärenz der Thrombozyten an freiliegendem subzellulärem Gewebe und als Initiator zur Expression von Faktor VIIa und dem „Tissue Factor“ zur Bildung von Thrombin beteiligt [5]. Infolge jahrzehntelangem Einwirken verschiedener Stressoren, wie hämodynamischer Faktoren (Stase), Scherstress, Proteine der Gerinnungskaskade, Entzündungsmediatoren und Infektionen ändern sich die Eigenschaften des Endothels. Die antikoagulative Wirkung schlägt in eine prothrombotische Aktivität um und es kommt zur Expression zahlreicher Leukozyten-Adhäsionsmoleküle. Dies führt zu einer Adhäsion und Chemokin-vermittelten Diapedese der Monozyten in die Intima. Es folgt die Durchwanderung und Umwandlung zu Gewebsmakrophagen mit der Exprimierung von Scavenger-Rezeptoren, welche modifizierte Lipoproteinpartikel binden und internalisieren. Beim missglückten Versuch der Phagozytose und Abtransport enden die Makrophagen als Schaumzellen, welche weitere proinflammatorische Zytokine sezernieren. Dieser Prozess führt wiederum zur Verstärkung der regionalen inflammatorischen Antwort und zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Es kommt zur Ausbildung von atheromatösen Plaques [3]. Bei Rupturen kommt es zur Adhäsion und Aggregation zellulärer Blutbestandteile und das klinische Bild eines akuten Gefäßverschlusses ist die Folge. Dieser Prozess bleibt lange klinisch stumm und ist beim Auftreten symptomatischer Beschwerden meist schon irreversibel [3]. Letztlich stellt die Arteriosklerose eine degenerative Erkrankung der Gefäße dar, welche im hohen Maße dem Alterungsprozess unterworfen ist [6, 7] und je nach dem Wirken von bestimmten Risikofaktoren beschleunigt werden kann.

1.1.2 Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) zählt zu den häufigsten Todesursachen der Industriestaaten [8]. Laut statistischem Bundesamt (Berichtsjahr 2010) nehmen die Herz-Kreislaufkrankheiten in Form von Durchblutungsstörungen des Herzmuskels und akuten Herzinfarkten bei Männern die ersten beiden Plätze und bei Frauen den ersten

und dritten Platz in der Gesamtmortalität der Bevölkerung ein. Die Pathogenese ist weitgehend nachvollzogen worden und man geht von einer arteriosklerotischen Verengung der Koronararterien aus. Diese Verengungen des Gefäßlumens kommen durch subintimale, artheromatöse Plaques zustande und führen letztlich zu einem Missverhältnis zwischen dem koronaren O₂-Angebot und dem myokardialen O₂-Bedarf (Koronarinsuffizienz). Aufgrund arteriosklerotischer Ablagerungen von Blutfetten, Thromben, Bindegewebe und Kalk, sind die Gefäßwände starr und in ihrer Reagibilität stark eingeschränkt, was eine drastische Reduktion der Koronarreserve mit O₂-reichem Blut zur Folge hat [9]. Symptomatisch wird die KHK, wenn bei Zunahme des myokardialen O₂-Bedarfs (z.B. bei körperlicher Belastung) die koronare Durchblutung nicht gesteigert werden kann. Dies äußert sich in Form pectanginöser Beschwerden mit retrosternalem Druckgefühl und Ausstrahlung des Schmerzes in verschiedene Regionen. In der Literatur wird dies klassischer Weise in die linke Schulter oder den linken Arm angegeben. In diesem Fall spricht man von einer vorübergehenden Ischämie (Angina pectoris, AP) [8]. Viele Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK sind seit der Framingham-Studie 1948 [10] durch zahlreiche Analysen und weiteren Studien identifiziert und seither wurde durch verschiedene Maßnahmen eine Reduktion der Sterblichkeit verzeichnet [8]. Zu den Risikofaktoren zählen familiäre Belastung, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Diabetes mellitus [11]. Diagnostisch beweisend für eine KHK sind deszendierende ST-Strecken oder vorübergehende ST-Hebungen im Belastungs-Elektrokardiogramm (EKG). Gesichert wird die Diagnose mit der selektiven Koronarangiographie [8]. Die gefürchtetste Komplikation ist der Myokardinfarkt, der durch den Verschluss einer Koronararterie mit nachfolgender Ischämie und lokaler Myokardnekrose gekennzeichnet ist. Die Ursache ist ein Thrombus, welcher sich aufgrund einer hochgradigen Flussminderung bzw. Intimaläsion an einer arteriosklerotischen Plaque bildet. Die Folge ist eine Einschränkung der Pumpfunktion des Ventrikels in Abhängigkeit von der Größe des Infarktareals. In ca. 20% der Fälle versterben die Patienten an einem solchen Ereignis [8]. Die Therapie besteht in medikamentösen und interventionellen Maßnahmen in Form einer perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) oder einer chirurgischen aortokoronaren Bypassoperation (ACB-OP) [9]. Aufgrund der permanenten Gefahr akuter Komplikationen der Erkrankung ist es umso wichtiger, ein frühzeitiges Screening sowie die Primär- und Sekundärprävention der KHK zu verbessern und zu erweitern [1, 12].

1.1.3 Die ACB-OP und die postoperativen Komplikationen

Die aortokoronare Bypassoperation (ACB-OP) stellt die operative Revaskularisation eines oder mehrerer Koronargefäße dar. Dabei wird der stenotische Bereich des Koronargefäßes durch einen Bypass überbrückt, das heißt der Anschluß des Bypassgrafts erfolgt distal der Koronargefäßstenose. In der Regel kommen die Vena saphena magna und die Arteria mammaria interna dabei zur Anwendung [9]. Indikationen zur ACB-OP sind die koronare 3-Gefäß-Erkrankung und die hochgradige Hauptstammstenose. Aber auch eine koronare 2-Gefäß-Erkrankung mit Beteiligung des RIVA kann abhängig vom SYNTAX-Score (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Trial) eine OP-Indikation darstellen [9]. Gegenüber alternativen Verfahren der Revaskularisation zeigt die ACB-OP signifikante Überlebensvorteile [13, 14]. Im Jahre 2005 wurden in Deutschland insgesamt ca. 100.000 herzchirurgische Operationen, davon allein 50.000 isolierte koronarchirurgische Eingriffe, durchgeführt [15]. Es zeigte sich ein operatives Mortalitätsrisiko von 3% und die 5-Jahresüberlebensrate von 83-90% [9]. Die häufigsten postoperativen Komplikationen manifestierten sich als Postkardiotomiesyndrom mit 10 – 40% [16] mit der Folge der Perikardtamponade (1%) oder Perikarditis (0,2%). Weiterhin kann es zum postoperativen Vorhofflattern oder -flimmern mit 30 – 40% [17], zu neurologischen Komplikationen mit 6% (Schlaganfall, PRIND, TIA, Durchgangssyndrom) [18] und zu Wundinfektionen nach Sternotomie mit 1-3% kommen, welche mit Mortalitätsraten bis 20% einhergehen [19]. Dabei gehen diese Komplikationen mit einer erhöhten Morbidität [15], verlängerten Hospitalisation [20] und Mehrkosten [18] einher. Des Weiteren sorgt die Überalterung der Gesellschaft und der Anstieg der Zahl der Operierten über 75 Jahre für einen zusätzlichen Anstieg der Morbidität und Letalität nach herzchirurgischen Eingriffen [21, 22]. In Zukunft wird es demzufolge zu einer Verlagerung zu einem älteren und multimorbiden Patientengut kommen [15]. Deshalb ist es gerade in der Herzchirurgie sehr wichtig, das Risiko der postoperativen Morbidität und Mortalität abschätzen zu können. Zum einen, um für die Patienten den bestmöglichen Nutzen-Risiko-Vergleich des operativen Eingriffs zu erhalten und sie entsprechend darüber aufklären zu können. Zum anderen ist dies auch für die Planung und Ökonomisierung des Gesundheitssystems von Industriestaaten von Bedeutung [12, 23]. Außerdem wäre hier möglicherweise auch eine spezielle präoperative Therapie und Optimierung für bestimmte Risikogruppen sinnvoll.

Zur Risikostratifizierung bei herzchirurgischen Eingriffen gibt es eine Vielzahl an verschiedenen Scores und Tools. Die wohl wichtigsten und in Europa am häufigsten

verwendeten Scores sind die „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“-Scores (Euro-SCORE additiv, Euro-SCORE logistisch, Euro-SCORE II). Sie beurteilen das Letalitätsrisiko nach herzchirurgischen Operationen im Verlauf der postoperativen Krankenhausbehandlung [24]. Abgeleitet wurden diese aus Ergebnisbeobachtungen verschiedener europäischer Kliniken [25] und zeichnen sich als robustes, einfaches und vergleichsweise zuverlässiges Werkzeug für Bypass-, Klappen- und Aorten Chirurgie aus [24, 26]. Die Euro-SCORE-Systeme setzen sich aus verschiedenen Parametern von demographischen, anamnestischen und klinischen Informationen zusammen. Deren Addition ergibt eine Punktzahl anhand derer das Risiko der postoperativen Letalität abgeschätzt werden kann [27]. Derzeit gibt es 3 verschiedene Scores, nämlich den additiven, den logistischen Euro-SCORE und den Euro-SCORE II. Dabei beruht der Euro-SCORE II auf den neuesten Daten. In vergangenen Studien zeigten der additive und der logistische Euro-SCORE eine schlechte Reliabilität [28, 29] und eine unzureichende individuelle Aussagekraft [30] mit der Tendenz zur Überschätzung der postoperativen Mortalität [31, 32]. Das zeigt umso mehr, dass alternative Verfahren bzw. Messmethoden gefunden werden müssen, die eine Risikostratifizierung ergänzen und verbessern können.

1.2 Gefäßalterung als Risikofaktor der Arteriosklerose

1.2.1 Theorie des Alterungsprozesses

Betrachtet man die Herz- und Gefäßkrankheiten lässt sich eine deutliche Zunahme der Inzidenz im fortschreitenden Alter erkennen. Dies weist darauf hin, dass das Altern dabei einen unabhängigen und bedeutenden Risikofaktor darstellt. Die weltweite, demographische Entwicklung zu einer immer älter werdenden Gesellschaft unterstreicht die Wichtigkeit der Erforschung des Alterungsprozesses. Hieraus lassen sich zukünftige Therapiekonzepte und Präventionsstrategien für kardiovaskuläre Erkrankungen entwickeln [6]. Es gibt derzeit verschiedene Theorien des Alterns. Eine früh vertretene These war das „rate of living“-Konzept [33]. Experimentell konnte in den 1920er Jahren an der Drosophila, eine Gattung der Taufliege, ein inverser Zusammenhang zwischen Lebensdauer und Temperaturveränderung hergestellt werden. Man ging davon aus, dass eine erhöhte Stoffwechselrate zu einer verkürzten Lebensdauer führt (Pearl 1928). Später zeigte sich jedoch, dass die erhöhte Stoffwechselrate mit einer erhöhten Produktion von freien Radikalen einhergeht. Daraufhin wurde die „Radikaltheorie des Alterns“ entwickelt [34, 35]. Kommt es zu einer Anhäufung von radikalinduzierten und

anderen Schäden, wie Replikations- und Translationsfehlern oder durch Strahlung und toxische Substanzen erzeugte Veränderungen, kann dies die Seneszenz oder den programmierten Zelltod (Apoptose) einleiten [36]. Diese These konnte durch verschiedene Tiermodelle belegt werden [37]. Unter normalen Bedingungen stehen dem Schädigungspotenzial der freien Radikale umfangreiche Schutzmechanismen in Form von endogenen und exogenen Antioxidantien zur Verfügung. Jedoch kann es durch verschiedene Situationen, wie dem Alterungsprozess selbst, Infektionen, Stress und Umweltschäden zu einem Überwiegen der Bildung freier Radikale kommen [38]. Ist das Gleichgewicht zwischen Bildung und Abbau freier Radikale gestört, wird dieser Zustand als oxidativer Stress (OS) bezeichnet [39]. Einen weiteren Baustein des Alterungsprozesses stellt die replikative Seneszenz dar. Die Enden der DNA-Stränge werden nach jeder Replikationsrunde nicht komplett verdoppelt. Um eine Schädigung des Chromosoms durch Degradation und Rekombination zu verhindern, besitzen diese Zellen ein informationsloses Chromosomenende (Caps), welches die Telomere bilden. Mit der Zahl der Replikationszyklen und im Laufe des Alterns geht dieser Mechanismus verloren und sie werden verkürzt [4, 6, 36]. Mit dem Verlust von informationshaltigen Bereichen des Chromosoms erfolgt eine Limitation der Replikation. Dieser Prozess wird als replikative Seneszenz bezeichnet.

In den Fokus der Altersforschung rückten in den letzten Jahren zahlreiche Gene und deren Proteine, deren Über- und Unterfunktion im unmittelbaren Zusammenhang mit dem Altersprozess und der Lebensdauer des Organismus stehen. Die Induktion und Suppression der beobachteten Gene steuern v.a. die Stressresistenz, die Reparatur von DNA-Schäden und sie haben eine antioxidative Wirkung. Eine Dysfunktion trägt zur Verringerung der Lebensdauer bei und sorgt für den Verlust der Organ- und Zellhomöostase [36]. Es lässt sich im Alterungsprozess eine deutliche Reduktion von Hormonen beobachten, welche dem Wachstum und der Regeneration dienen. Beispielsweise führt die Suppression der Östrogenproduktion der Frau nach der Menopause zur Abnahme von HDL und der Zunahme von LDL und des Gesamtcholesterin im Blutplasma. Dies wird als Hauptursache der starken Zunahme von Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach der Menopause angesehen [4, 40]. Allerdings sind auch andere Systeme im menschlichen Körper durch den Alterungsprozess beeinflusst. Die Immunseneszenz ist die Hochregulation des unspezifischen Immunsystems (angeboren) bei gleichzeitiger Erschöpfung des spezifischen Immunsystems (erworben), welche durch chronisch einwirkende immunogene Faktoren induziert wird. Im Blutplasma finden sich eine Anhäufung von stark klonal vermehrten Gedächtniszellen (unspezifische Abwehr) und eine Reduktion naiver T-Zellen (spezifische Abwehr gegen

neue unbekannte Keime) [4, 41]. Auch anhand der altersabhängigen Abnahme der Bioverfügbarkeit von NO in der Endothelzelle [42] lassen sich die Konsequenzen einer Unterversorgung für den Organismus veranschaulichen. Es führt zum Verlust von NO verknüpften Mechanismen, wie der Inhibition der Thrombozytenaggregation und –adhäsion [43], der Gefäßmuskelzellproliferation [44] und der Expression von Adhäsionsmolekülen an der Endothelzelloberfläche [45]. Durch Überwiegen des NO-Gegenspielers Endothelin kommt es zur Störung der Balance zwischen Vasokonstriktion und –relaxation [46], welche im Rahmen der Arterioskleroseentstehung nachgewiesen werden konnte [47]. Diese Prozesse sind in der Literatur stets eng mit dem oxidativen Stress und der nichtenzymatischen Proteinglykierung verknüpft [1, 4, 6]. In den folgenden Kapiteln sollen diese Prozesse nun genauer beschrieben werden.

1.2.2 Der oxidative Stress und die Arteriosklerose

Wie bereits erwähnt, wird das Ungleichgewicht zu Gunsten der Produktion freier Radikale als oxidativer Stress (OS) bezeichnet [39]. Es lassen sich dabei verschiedene Spezies der freien Radikale unterscheiden. Die wohl häufigsten Vertreter der Radikale gehen vom Sauerstoffmolekül aus und lassen sich zu den „reactive oxygen species“ (ROS) zusammenfassen. Intrazelluläre ROS entstehen in den Mitochondrien im Rahmen der ATP-Synthese, in phagozytierenden Zellen (Makrophagen) über das NADPH-Oxidase-System bei der Immunabwehr und durch die Aktivität O₂-verarbeitender Enzyme (Xanthin-Oxidase, Cytochrom-P450-System, Lipoxygenasen, Cyclooxygenasen und der peroxisomalen Oxidation von Fett- und Aminosäuren). Durch die Entkopplung der NO-Synthase können ebenfalls ROS entstehen, jedoch geschieht dies auf Kosten der Bildung des antiadhäsiven und vasorelaxierenden NO [5, 48]. Neben diesen endogenen Entstehungsmechanismen führen auch zahlreiche exogene Stressoren, wie UV-Strahlung, Röntgenstrahlung, Schwermetalle, Ozon, verschiedene Umweltgifte und Hitze zur Bildung von ROS [36]. Die ROS besitzen eine starke Elektronegativität und können so Makromoleküle (Nukleinsäuren, Lipide, Proteine) oxidieren und damit Zellschäden verursachen [36, 38]. Während der Oxidation von Nukleinsäuren kann es zu DNA-Schäden und -Strangbrüchen kommen. Im Normalfall werden diese durch DNA-Reparaturenzyme behoben. Aber im Laufe des Alterns kumulieren diese Schäden und es lassen sich vermehrt oxidativ bedingte Defekte und Mutationen in der DNA, v.a. an Prädilektionsstellen als Punktmutation nachweisen [49]. Die Peroxidation von Lipiden erfolgt vorwiegend an polyungesättigten Fettsäuren

(PUFA) und führt zu vielfältigen Funktionsdefiziten. So kann es bei der Oxidation von Membranlipiden zur Einschränkung der Membranfluidität und –permeabilität kommen, was die Kommunikation mit anderen Zellen erschwert. Des Weiteren wird die Expression von Rezeptoren und Membranantigenen blockiert, das letztendlich mit dem Verlust der Effizienz der Signaltransduktion einhergeht und die Lebensdauer der Zelle senkt [38]. ROS können auch lösliche Lipide, wie das LDL-Molekül oxidieren. Über die Scavenger-Rezeptoren erfolgt die vermehrte Aufnahme des oxidierten LDL von den Makrophagen und die Bildung von Schaumzellen im Rahmen der atherosklerotischen Plaquebildung in der Gefäßwand wird gefördert [38]. Angriffspunkt der Oxidation von Proteinen sind u.a. Enzyme, Signalmoleküle und Rezeptoren deren Schädigung die Zellen und Organe in ihrer Funktion beeinträchtigen [38]. Am Beispiel des Endothels können sich die Folgen der Oxidation von Proteinen als endotheliale Dysfunktion mit den beschriebenen Folgen zeigen. Neben der schädigenden Wirkung der ROS kommt es im Laufe des Alterungsprozess ebenfalls zu Veränderungen auf den Ebenen der Genregulation und –expression. Der OS induziert die Hochregulation von Genen, die mit dem Altern assoziiert sind. Es kommt zur Aktivierung von nuklearen Transkriptinsfaktoren (v.a. Nuklearfaktor κ B), welche im Dienste der Steuerung der Immunantwort, des Entzündungsprozess und der neuroendokrin-immunen Kooperation stehen [5]. Mit der erhöhten Aktivität des Nuklearfaktor κ B (NF- κ B) wird die Produktion proinflammatorischer Faktoren (Interleukin-1 β , Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- α) gesteigert und die Inzidenz entzündlicher Komplikationen nimmt zu [38]. Im Falle der Arteriosklerose, als entzündliche Erkrankung kann man dieses Zusammenspiel zwischen den beschriebenen Mechanismen veranschaulichen. Die Peroxidation von LDL fördert die Entstehung der Schaumzellen, die Schädigung des Endothels durch freie Radikale hat eine endotheliale Dysfunktion zur Folge und durch Hochregulation des NF- κ B kommt es zur Aktivierung proinflammatorischer Mechanismen [50]. Damit trägt der OS wesentlich zum Alterungsprozess und dem Fortschreiten der Arteriosklerose bei.

1.2.3 Die Proteinglykierung und die Arteriosklerose

Advanced Glycation Endproducts (AGEs) sind eine Substanzklasse, die durch eine nichtenzymatische Glykierung von Proteinen, Lipoproteinen und Nukleinsäuren im Rahmen der Maillard-Reaktion entstehen [51]. Zuerst kommt es zu einer Reaktion zwischen einer Carbonylgruppe und einer aminoterminalen Gruppe eines Proteins, Lipids oder einer Nukleinsäure. Dieser erste reversible Schritt führt zur Bildung von Schiff'schen Basen. Anschließend folgt eine Strukturneuordnung mit der Bildung von

stabileren Ketoaminen (Amadori-Produkte) [52]. Weitere Schritte schließen sich an und letztendlich entstehen durch verschiedene Transformationen die AGEs [52]. Die endogene Produktion der AGEs ist spontan und ein ständiger Prozess im gesamten Körper [4]. Sie kann bei Hyperglykämien erhöht sein und bei Diabetikern extrazellulär verstärkt beobachtet werden [53, 54]. Während der nichtenzymatischen Glykierung werden auch freie Radikale (ROS) gebildet, welche zur Entstehung des oxidativen Stress (OS) und dessen Folgen beitragen [1]. AGEs können ebenfalls durch exogene Quellen, wie Zigarettenrauch [55] und Nahrungsmittel [56] dem Körper zugeführt werden. Sie sind eine sehr heterogene Substanzklasse und stehen im Fokus zahlreicher Studien zur Identifikation weiterer Klassen und ihrer Wirkungsweise.

Für die zellschädigende Wirkung der AGEs konnten bisher verschiedene Mechanismen verantwortlich gemacht werden. Mit der Glykierung von Aminosäuren, wie Lysin, Arginin, Prolin, Serin und Threonin [57] haben sie direkten Einfluss auf die aktiven Zentren verschiedener Enzyme und Phosphorylierungsreaktionen [4]. Sie entfalten ihre Wirkung über eine veränderte Gentranskription intrazellulärer Moleküle [58] oder beeinträchtigen die Kommunikation zwischen den Zellen und der Matrix über extrazelluläre Matrixmoleküle [59, 60]. AGE-Vorläufer können auch im Blut zirkulierende Moleküle verändern und deren Funktion beeinträchtigen. So zeigte sich, dass die Glykierung von LDL (low density lipoprotein) die Affinität zu LDL-Rezeptoren senkt und es zu einer vermehrten Aufnahme in Makrophagen und Gefäßmuskelzellen mit konsekutiv gesteigerter Schaumzellbildung kommt [61]. Nach Glykierung des HDL (high density lipoprotein) konnte ebenfalls eine geringere Affinität zum HDL-Rezeptor beobachtet werden. Infolge dessen kam es zu einer intrazellulären Akkumulation von Cholesterin in den untersuchten Zellen [62]. Aufgrund ihrer hohen Reaktivität können AGEs sehr stabile intermolekulare Bindungen eingehen und zu Veränderungen morphologischer Eigenschaften führen. Am Gefäßsystem hat dies weitreichende Folgen für die Hämodynamik. Kommt es zur Glykierung des Kollagens und Elastins folgt ein Elastizitätsverlust der Gefäßwände mit einer zunehmenden Gefäßsteifigkeit [4, 63]. In der Arterienwand vorkommende AGEs verstärken den Effekt in dem sie die Freisetzung von NO vermindern und dessen Bioverfügbarkeit senken [64]. Mit dem Verlust der vasorelaxierenden Wirkung des NO kommt es zur weiteren Rigidität der Gefäßwand und damit zum Fortschreiten der Gefäßsteife [1]. Verändertes Kollagen der Arterienwand zeigte ebenfalls eine höhere Affinität zu LDL und Plasmaproteinen aus dem Blut und fördert so die Bildung arteriosklerotischer Plaques [65]. Es gibt verschiedene Zellen, wie Makrophagen, Adipozyten, Endothelzellen und glatte Muskelzellen, die AGE-Rezeptoren aufweisen und entweder der Zellaktivierung oder der AGE-Clearance

dienen. Scavenger-Rezeptoren fangen und beseitigen dabei die AGEs [1]. Die AGEs vermitteln die meisten ihrer biologischen Effekte über den Rezeptor für AGEs (RAGE) [66]. Nach Aktivierung des Rezeptors wird eine Signalkaskade in Gang gesetzt, welches zur Aktivierung des NF- κ B führt. Es werden proinflammatorische Zytokine induziert und Adhäsionsmoleküle exprimiert [67]. An der Endothelzelle hat die Bindung der AGEs an RAGE eine Bildung von weiteren ROS zur Folge, was zum OS führt oder ihn weiter verstärken kann [68]. Hinzu kommt die RAGE-vermittelte Zunahme der Leukozytenadhäsion am Endothel mit Förderung der atherosklerotischen Plaquebildung [69]. Zusammenfassend tragen der oxidative Stress und die Proteinglykierung beiderseits in hohem Maße zum Alterungsprozess und der Arterioskleroseentstehung bei. Dabei führen die ROS v.a. zur endothelialen Dysfunktion und die AGE-induzierte Gefäßsteifigkeit verstärkt diesen Effekt [4].

1.2.4 Nicht-invasive Bestimmung der Advanced Glycation Endproducts: Der AGE-Reader™

Die Messung von AGEs kann auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen, z.B. durch Biopsien der Haut oder der Gefäßwand mit anschließender Kollagen-Fluoreszenzmessung [12, 70], über Serum-AGE Bestimmung mittels ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) [71], über die chromatografische Messung [72] oder mithilfe der Skin Autofluoreszenz-Methode (SAF) [73]. An dieser Stelle möchte ich auf die SAF-Methode und den AGE-Reader™ (DiagnOptics in Groningen, Niederlande) eingehen. Einige AGEs (z.B. Pentosidin) besitzen charakteristische Fluoreszenzeigenschaften und lassen sich in verschiedenen Geweben bestimmen [74]. Für die vorliegende Studie bieten sich gewebegebundene AGEs aufgrund ihrer großen Stabilität an [74]. Dabei weisen Gewebe mit einem langsamen Umsatz (z.B. Haut, Gefäßwand, Augenlinse) eine hohe AGEs-Akkumulation auf [75]. Der AGE-Reader™ ist ein Gerät, welches die Akkumulation von AGEs in der Haut nicht-invasiv misst [73]. Er besteht aus einer Lichtquelle, welche die Haut mit ultraviolettem Licht beleuchtet und damit AGEs zur Autofluoreszenz anregt. Anschließend misst ein Spektrometer das von den AGEs emittierte Licht [73]. Mit der SAF-Methode ist eine schnelle, reproduzierbare und relativ kostengünstige Messung der AGEs möglich [70, 76]. Verschiedene Validierungsstudien zeigten gute Korrelationen der SAF zu Analysen von AGEs in Hautbiopsien [70, 77, 78] und sogar im Venenmaterial i.R. aortokoronarer Bypassoperationen [12] sowie in kardialen Gewebe von KHK Patienten [79].

1.2.5 Gefäßsteifigkeit: Pathophysiologie und Pulswellenanalyse

Pathophysiologisch zeigen sich die Folgen der beschriebenen Mechanismen in der Veränderung physikalischer Eigenschaften der Arterien. Die wichtigste Veränderung ist am Verlust der Dehnbarkeit der Arterien, in Form der Gefäßsteifigkeit fassbar. Diese nimmt im Alterungsprozess [80] sowie unter dem Einfluss physiologischer Veränderungen (verminderte sportliche Aktivität) [81], genetischer Faktoren [82], kardiovaskulärer Risikofaktoren [83], zerebrovaskulärer Erkrankungen [84] und nicht-zerebrovaskulärer Erkrankungen (Niereninsuffizienz, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis) [85, 86] stetig zu. Im Einzelnen kommt es zur Fragmentierung der elastischen Lamellen in der Tunica media, der Zunahme kollagener Fasern in der Tunica adventitia, sowie zum Verlust der Endothelfunktion mit deren Vasoregulation [3, 4]. Daraus resultiert ein fortschreitender Funktionalitätsverlust des Gefäßsystems. Um die komplexen hämodynamischen Vorgänge und die Auswirkung der Gefäßwandversteifung zu veranschaulichen, können vereinfachte Modelle des Gefäßsystems herangezogen werden [80, 87]. Das Windkesselmodell beschreibt die Beziehung zwischen Dämpfungs- und Leitungsfunktion der großen Arterien. Ein invertiertes Reservoir dämpft die Flusspulsationen, welche durch eine intermittierend laufende Pumpe (Herz) erzeugt werden. Angeschlossen an diesem System ist ein großkalibriger Schlauch (Aorta) zur Weiterleitung des Blutes. Das schmale Schlauchende stellt den peripheren Widerstand dar. Aufgrund der reversiblen Dehnbarkeit der Aorta wird der, durch das Herz generierte, zyklisch-pulsatile Blutfluss in eine kontinuierlich-phasische Strömung umgewandelt (Windkesselfunktion) [88]. Diese Dämpfungsfunktion nimmt aufgrund der unterschiedlichen elastischen Eigenschaften des Gefäßbaumes von zentral nach peripher ab [80]. Die Druckwelle (Puls) läuft mit der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) über das arterielle Gefäßsystem und wird an Stellen mit Impedanzänderungen (Bifurkationen, Übergang von kleineren Arterien in Arteriolen) reflektiert. Es besteht eine inverse Beziehung zwischen Pulswellengeschwindigkeit und Dehnbarkeit der Arterien (Bramwell und Hill 1922) [89]. Die reflektierte Pulswelle wird dann mit der Pulswellengeschwindigkeit nach zentral fortgeleitet, addiert sich an jedem Punkt mit der initialen Pulswelle und führt somit, je nach Zeitpunkt des Einfalls der reflektierten Welle, zur Zunahme des diastolischen oder systolischen Blutdrucks [80, 87]. Diesen Druckanstieg nennt man Augmentationsdruck und sein Anteil am aortalen Pulsdruck (AoPP) wird als Augmentationsindex (AIx) bezeichnet. Mit zunehmendem diastolischen bzw. systolischen Blutdruck steigt die kardiale Nachlast und beeinträchtigt potentiell die Koronarperfusion [80, 88].

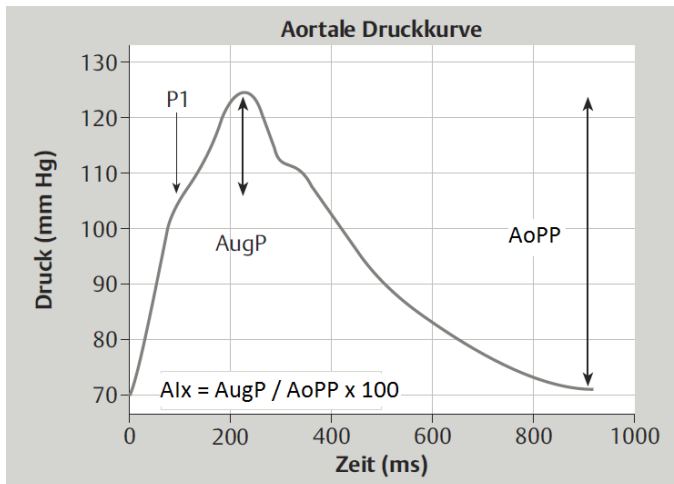


Abb. 1: Pulswellencharakteristika der aortalen Druckkurve

P1 = Druckmaximum der initialen Druckwelle, AugP = Augmentationsdruck, AoPP = aortaler Pulsdruck, Aix = Augmentationsindex [80]

Ein weiterer Parameter der Pulswellenanalyse (PWA) stellt die Subendocardial Viability Ratio (SEVR) dar und wurde 1972 experimentell von Buckberg et al. [90] bestimmt. Sie gilt als Index für das myokardiale O₂-Angebot und den O₂-Bedarf. Definiert ist die SEVR als das abgeleitete Druck-Zeit-Integral vom Druck der Aorta und dem Druck im linken Ventrikel [90, 91]. Zahlreiche Studien zeigen eine prognostische Aussagekraft zu koronaren Gefäßverkalkungen [92] und der Herzmasse [93]. Des Weiteren wird sie als diagnostisches Tool zur Beurteilung der koronaren Mikrozirkulation propagiert [94, 95] und starke Assoziationen zu kardiovaskulären Risikofaktoren [96, 97] konnten nachgewiesen werden. Eine Reduktion der SEVR auf 50% gilt als Hinweis auf eine subendokardiale Ischämie [94]. Anhand dieser vereinfachten Darstellung des arteriellen Gefäßsystems lassen sich die beschriebenen Messparameter ableiten, welche die objektive Beurteilung der degenerativen Gefäßveränderungen ermöglichen und damit das Ausmaß des Elastizitätsverlustes bestimmt werden kann. Klinisch ist es so möglich das Gefäßalter abzuschätzen und prognostische Aussagen zu Risiken zu treffen [98, 99].

1.3 Hämodynamisches Monitoring in der Herzchirurgie

In der Herzchirurgie ist eine adäquate kardiopulmonale Überwachung nach schweren Operationen unerlässlich. Das hämodynamische Monitoring ist dabei ein wesentlicher Eckpfeiler in der postoperativen Kreislaufüberwachung auf herzchirurgischen Intensivstationen (ITS). Es unterstützt insbesondere die Überwachung und

Therapiesteuerung bei kardiopulmonal instabilen Patienten [100, 101]. Hierbei wird ein Basismonitoring von einem erweiterten Monitoringverfahren unterschieden. Zum Basismonitoring zählen EKG (12-Kanal-Ableitung mit ST-Streckenanalyse), Pulsoxymetrie, Kapnographie/ -metrie, zentraler Venendruck, Temperaturmessung, Bilanzierung, arterielle und zentralvenöse Blutgasanalyse [102]. Kommt es jedoch im Verlauf zu einer hämodynamischen Instabilität, z.B. einem Low Cardiac Output Syndrom (LOS) oder einer schweren Sepsis, reichen diese Verfahren nicht mehr aus. Hier sollte auf die Methoden des erweiterten Monitorings zurückgegriffen werden [103]. Besonderes Augenmerk liegt auf Funktionsparameter des Herzens bezüglich des Auswurfverhaltens, wie dem Cardiac Output (CO) und dem Schlagvolumen (SV) [104, 105]. Diese Parameter spielen ebenfalls eine immer größere Rolle zur Beurteilung der Gewebepfusion als potentieller Faktor der Organdysfunktion [106]. Weiter zeigten Vergleichsstudien bezüglich der Hypovolämie, dass das CO und das SV sich als bessere intraoperative Parameter zur frühzeitigen Detektion einer Hypovolämie, als konventionelle Parameter, erwiesen [107, 108]. Auch in der postoperativen intensivmedizinischen Überwachung konnte mit Hilfe der Parameter eine Optimierung der Hämodynamik und Herzleistung durch optimale Flüssigkeitsbilanz mit Reduktion der Katecholamine und Liegezeiten erreicht werden [109, 110]. Das CO nimmt auch einen wichtigen Bestandteil bezüglich der Therapie der akuten Herzinsuffizienz ein. Dort dient es als essentielles Mittel zur Überwachung der therapeutischen Maßnahmen und Komplikationen [111]. Jedoch ist dieses erweiterte Monitoring häufig mit der Anwendung invasiver Verfahren, wie dem Pulmonalarterienkatheter (PAK) verbunden [112]. Daraus ergeben sich zahlreiche Komplikationen, u.a. beim Legen des zentralvenösen Zugangs (0,1-13% arterielle Punktions, 0,3-4,5% Entstehung eines Pneumothorax), durch die Katheterisierung selbst (Auslösen von Herzrhythmusstörungen: 4,7-68,9% geringfügig und 0,3-62,7% schwerwiegend; 17% Trikuspidalinsuffizienz) und während der Liegedauer des Zugangs (bis 1,4-34,8% bakterielle Katheterbesiedlung, 0,7-11,4% katheterassoziierte Sepsis, 0,5-66,7% Thromboembolien, 2,2-100% Klappenvegetationen oder Endokarditiden) [113]. Der Einsatz erfordert eine klare Indikationsstellung mit einer bestmöglichen Nutzen-Risiko-Abschätzung. Durch verschiedenste Maßnahmen, wie dem Einsatz der Echokardiographie, PAK, transpulmonale Thermodilution und Pulsconturanalyse lassen sich das CO, das SV und zentrale Blutdrücke als Schlüsselparameter der Herzleistung ermitteln [102]. Wegen der Komplikationsraten bei den schon krankheitsbedingt, geschwächten Patienten, zeichnet sich immer mehr der Wunsch nach nicht-invasiven Möglichkeiten der Bestimmung hämodynamischer Parameter ab [104]. Diesbezüglich gibt es eine Reihe von Messgeräten, die entweder auf eine tonometrische (Pulse Pen, SphygmoCor),

photoplethysmografische (Vicorder®) Messungsmethode oder auf eine Methodik der Inertgasrückatmung (Innocor) zurückgreifen [114]. In dieser Arbeit soll der Vicorder® als nicht-invasives und einfach zu handhabendes Monitoring betrachtet werden.

1.3.1 Invasive Messmethode: Der Pulmonalarterienkatheter

Der Pulmonalarterienkatheter (PAK) gilt als klassisches invasives Monitoringverfahren und war jahrzehntelang der Goldstandard. Er nutzt das Prinzip der Thermodilution. Nach der Anlage einer venösen Schleuse über die Vena subclavia oder Vena jugularis wird der Katheter über die Vena cava superior in den rechten Vorhof und von dort über den rechten Ventrikel in den Stamm der Pulmonalarterie bis zur Wedge Position vorgeschoben und ein definiertes Volumen einer kalten Flüssigkeit appliziert. Ein Thermistor registriert die Temperaturveränderung und berechnet mithilfe der Stewart-Hamilton-Gleichung das Herzzeitvolumen (HZV, Cardiac Output) [115]. Dies ist vor allem bei Risikopatienten für eine differenzierte Katecholamin-, Vasodilatantien- und Volumentherapie entscheidend [116]. Indikationen zur Applikation eines PAK sind bei Patienten mit einem septischen Schock [117], mit kardiovaskulärem Risiko nach Herzinfarkt [118], nach herzchirurgischen Operationen [119]), mit Organversagen [120] und mit einer langfristigen Katecholamintherapie gegeben. Aber diese Messmethode steht in intensiver wissenschaftlicher Diskussion, da ihr Einsatz bisher keine eindeutige Senkung der Mortalitätsrate erbringen konnte [121, 122]. Dazu kommt ein hoher Kostenaufwand, was zu einer Abnahme der Verwendung des PAK in den letzten Jahren führte [123]. In der Herzchirurgie ist er dennoch weiterhin das am häufigsten verwendete hämodynamische Monitoringverfahren [124] und wird insbesondere zur hämodynamischen Optimierung kreislaufinstabiler, postoperativer Intensivpatienten angewendet. Die Studienlage zeigt einen Benefit für den Patienten in Behandlungsstudien mit der Anwendung des PAK zur zielgerichteten hämodynamischen Therapie in der Mortalitätsreduktion [125, 126]. Jedoch ist der Nutzen für den Patienten bei der Durchführung dieser Anwendung zur reinen observativen Überwachungstherapie (ohne zielgerichtete hämodynamische Therapie) zweifelhaft [127, 128]. Dies zeigt, dass hier der Bedarf an alternativen nicht-invasiven Messungsmethoden der Hämodynamik sehr hoch ist.

1.3.2 Nicht-invasive Messmethode: Der Vicorder®

Der Vicorder® der Firma Skimore Medical Limited (Bristol, United Kingdom) wird als komplettes Gefäßlabor auf dem Markt angeboten. Ursprünglich ist das Gerät als Messungsmethode zur Unterscheidung von Blutdrücken an unterschiedlichen Lokalisationen des Körpers (z.B. Ankle-Brachial-Index ABI) konstruiert worden [129]. Er integriert einen Continuous-Wave-Doppler, einen Plethysmographen und einen Oszillographen und ermöglicht so eine umfangreiche vaskuläre und kardiologische Diagnostik. Sein diagnostisches Spektrum umfasst arterielle und venöse Untersuchungen, Messung des ABI, segmentale Drücke an Fingern und Zehen, Pulswellengeschwindigkeiten und die nicht-invasive Ableitung des aortalen Pulsdruck. Das Gerät ist handlich im Umgang, da es sehr klein im Vergleich zu anderen Messgeräten ist. Es kann via USB-Anschluss an jeden Computer angeschlossen werden und ist mit der entsprechenden Software auch sofort funktionsfähig. Des Weiteren enthält die Software eine Datenbank, welche zur Verwaltung der Messungsergebnisse dient und einen schnellen Zugriff ermöglicht. Der Vicorder® zeichnet sich durch seine einfache Handhabung [130] und Reliabilität [131, 132] der Messungen aus und ist dadurch gut zur Durchführung von multizentrischen Studien geeignet [130].

2 Zielstellung

In der vorliegenden Arbeit erfolgt die Betrachtung einer Patientengruppe, welche sich im Rahmen der koronaren Herzkrankheit (KHK) einer aortokoronaren Bypassoperation am Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unterziehen musste. Verschiedene Parameter wurden präoperativ erhoben und auf ihre Aussagekraft geprüft. Im Einzelnen fanden die Skin Autofluoreszenz (SAF), die Pulswellenanalyse (PWA), die Subendocardial Viability Ratio (SEVR), sowie das Cardiac Output (CO) und das Schlagvolumen (SV) Anwendung. Dabei gilt die SAF als objektiver Parameter zur Bestimmung von Advanced Glycation Endproducts (AGEs) in der Haut. Die Akkumulation dieser ist ein Zeichen der fortschreitenden Alterung. Die PWA (aortaler Pulsdruck AoPP und Augmentationsindex Alx) sind Parameter, die eine zunehmende Gefäßsteifigkeit widerspiegeln und damit Ausdruck einer Gefäßalterung sind. Die Messungen erfolgten nicht-invasiv durch den AGE-Reader™ (SAF) und den Vicorder® (PWA, SEVR, CO und SV). Die Messparameter wurden mit der bestehenden Literatur evaluiert und auf eine Reproduzierbarkeit bei KHK-Patienten untersucht. Zur Gegenüberstellung wurde eine Vergleichsgruppe herangezogen. Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Alterungsprozess (Akkumulation von AGEs) und der Gefäßalterung (zunehmenden Gefäßsteifigkeit der zentralen Arterien) wurde geprüft.

Weiterhin fand eine Risikoanalyse zu definierten Outcome-Ereignissen statt. Neben der SAF und PWA wurden die SEVR bestimmt. Die SEVR gilt als ein Index für das myokardiale O₂-Angebot und den O₂-Bedarf und wird als diagnostisches Tool zur Beurteilung der koronaren Mikrozirkulation propagiert. Das Ziel ist es, anhand der präoperativen Messungen Voraussagen zur postoperativen Mortalität, Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE), Non-MACCE und Krankenhausverweildauer der Patienten mit ACB-OP treffen zu können, um praxisrelevante Tools und Scores der Risikostratifikation in der Koronarchirurgie ergänzen zu können. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf das European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) gelegt. Dieses Tool ist eine einfache bedside Methode zur Bestimmung des postoperativen Letalitätsrisikos bei herzchirurgischen Eingriffen.

Im letzten Teil der Arbeit wird der Vicorder® als nicht-invasive Methode zur Messung hämodynamischer Parameter, wie dem CO, dem SV und zentralen Blutdrücken evaluiert. Als Referenzmessung kam die invasive Messmethode des

Pulmonalarterienkatheters (PAK) zur Anwendung. Dieser gilt als Goldstandard zur Bestimmung hämodynamischer Parameter. Als Patientengruppe wurden Patienten der herzchirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikum Halle rekrutiert bei denen zur hämodynamischen Überwachung die Anlage eines PAK notwendig wurde.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

3.1.1 Erhebungsmethode

Es handelt sich in der vorliegenden Arbeit um eine monozentrische, prospektive, klinische Beobachtungsstudie. Diese wurde im Rahmen des Wilhelm-Roux-Programms, einer Forschungsförderung der medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (MLU Halle-Wittenberg) durchgeführt. Präoperativ erhielten die Probanden während des Operationsaufklärungsgespräches eine schriftliche Information zu operationsbegleitenden Studien. Die Studienteilnahme war vollkommen freiwillig und setzte eine Einwilligung des Probanden voraus. Die vorliegende Studie ist von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der MLU genehmigt worden. Die Beobachtungsmethoden werden nun im Einzelnen beschrieben.

Die Probanden der Fallgruppen sind zum Entlassungszeitpunkt auf bestimmte Outcome-Ereignisse beobachtet wurden. Diese Form der Erhebungsmethodik ist von großem Interesse, da potentielle Prognosefaktoren bzw. Expositionen identifiziert werden und eine quantitative Beschreibung des Einflusses auf das Ergebnis erfolgen kann [133]. Eine solche Form der Durchführung von Studien ergibt eine Reihe von Fehlermöglichkeiten. Um eine Variabilität in den Messungsergebnissen auf ein Minimum zu reduzieren, fanden eine Selektion und eine Stratifizierung der Beobachtungsgruppen bezüglich der interessierenden Beobachtungsmerkmale statt. Vor Beginn der Studienlaufzeit fand eine ausführliche Einführung in die Handhabung und Durchführung der Messungsapparaturen statt, um Erfassungsfehler im Umgang mit den Geräten zu vermeiden. Alle apparativen Messungen wurden dreimalig durchgeführt und der Mittelwert zur Analyse verwendet. Durch entsprechende Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden geeignete Beobachtungsgruppen geschaffen [134].

3.1.2 Untersuchungsobjekte

3.1.2.1 Patientengruppe:

Die Untersuchungsobjekte sind männliche Patienten mit einer diagnostisch gesicherten koronaren Herzkrankheit (KHK), welche mit einer operativen Revaskularisierung durch

aorto-koronare Bypässe (ACB) im Zeitraum von Februar 2011 bis Oktober 2011 im Universitätsklinikum Halle/ Saale (UKH) versorgt wurden.

In die Studie wurden insgesamt 108 Patienten eingeschlossen, welche die folgenden Voraussetzungen erfüllten und einwilligten, sich den Messungen zu unterziehen:

- Alter > 18 Jahre
- Koronare Herzerkrankung
- Erste Operation am Herzen

Ausgeschlossen wurden Probanden, bei denen eine Re-Operation, ein Kombinationseingriff oder eine Klappenoperation erforderlich wurde bzw. kein Einverständnis vorlag.

Im Beobachtungszeitraum wurden 108 männliche Patienten im Alter von 65,96 Jahren ($\pm 9,62$) zur elektiven ACB-Operation im UKH erfasst. Zum Zeitpunkt der Klinikeinweisung war das Krankheitsbild der KHK manifest und eine operative Revaskularisierung zur Besserung der Symptomatik notwendig.

Die Diagnose KHK wurde nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie gestellt. Die Schweregradeinteilung der KHK erfolgte in eine Ein-, Zwei-, Dreifäßerkrankung und eine schwere diffuse KHK. Die Mehrzahl der beobachteten Probanden zeigte präoperativ eine Dreifäßerkrankung. Nach dem klinischen Beschwerdebild wurden die Patienten gemäß der CCS- und NYHA-Klassifikation in die jeweiligen Stadien eingeteilt. Im Durchschnitt zeigten sie einen CCS-Wert von 3 (Angina pectoris schon bei leichter körperlicher Belastung oder bereits in Ruhe) und ein NYHA-Stadium von 3 (höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, aber keine Beschwerden in Ruhe). Zu beobachten war außerdem eine eingeschränkte Pumpfunktion des linken Ventrikels, diese wurde anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) während des Herzkatheters (HK) bzw. echokardiographisch bestimmt und betrug im Durchschnitt 53,29% ($\pm 11,85$). Die Erhebung der LVEF erfolgte entweder im UKH, KH Merseburg, Klinikum Dessau oder KH Eisleben.

3.1.2.2 Vergleichsgruppe

Als Vergleichsgruppe dienten 30 Freiwillige an der Studie teilnehmende Männer im Alter von 56,47 ($\pm 13,64$) Jahren, die einwilligten, am 01.07.2011 im Rahmen einer öffentlichen Veranstaltung, der „Langen Nacht der Wissenschaften“ der MLU, im UKH

sich den Messungen zu unterziehen. Als Ausschlusskriterium galt eine vorliegende KHK in der Anamnese. Zur Datenerfassung kam eine gekürzte Version des Beobachtungsprotokolls zum Einsatz.

3.1.2.3 Gruppe zur Evaluation des Vicorder®

Um die kardialen Parameter des Vicorder® zu evaluieren, wurde die Möglichkeit genutzt, Patienten mit einem bereits zu therapeutischen Zwecken vorhandenem Pulmonalarterienkatheter (PAK) zu messen. Im Einzelnen wurden der systolische (SBD) und diastolische (DBD) Blutdruck, die Herzfrequenz, das Schlagvolumen (SV) und das Cardiac Output (CO) mit dem PAK als invasive Messungsmethode, im Vergleich zum Vicorder®, als nichtinvasive Methode gemessen. Die Probanden waren Patienten der herzchirurgischen Intensivstation, bei denen postoperativ nach ACB- oder Klappenersatz-OP eine kardiopulmonale Überwachung mittels PAK nötig wurde [120, 135]. Insgesamt konnten die zu vergleichenden Werte von 27 Patienten im Alter von 69,63 (\pm 6,95) Jahren erhoben werden. Bei 30% der Patienten war zur hämodynamischen Stabilisierung die Applikation von Katecholaminen (Arterenol, Suprarenin) notwendig.

3.1.3 Geräte

3.1.3.1 Vicorder®

Mit dem Pulse-Wave-Analysis-Schnellstart-Programm wurde zuerst der systolische und diastolische Blutdruck, in oszillometrischer Methode, mit einer brachialen Manschette am rechten und linken Oberarm gemessen. Die weiteren Messungen erfolgten dann an dem Arm mit den höheren Messwerten. Bei den meisten Patienten war dies der rechte Oberarm. Der Blutdruck dient der Pulswellenanalyse als Bezugsgröße zur Ermittlung und Auswertung der aortalen Pulsdruckkurve. In der eigentlichen Pulswellenanalyse wurden im Laufe der gesamten Aufnahmezeit die plethysmographisch ermittelten aortalen Pulsdruckkurven gemittelt und anschließend mit dem SBD und DBD skaliert. Dabei nutzt der Vicorder® den jeweiligen Anstieg der Pulscurven, um aus ihnen jeweils ähnliche Pulswellen zu ermitteln und bildet daraus den Durchschnitt für die Messungsergebnisse. Um Messfehler und Pulsdruckkurvenschwankungen durch äußere Einflüsse (Bewegungen des Patienten) weitestgehend auszuschließen, wurden

die Messungen für mindestens 10 Herzschläge bzw. 10 Pulsdruckkurven pro Messung durchgeführt. Des Weiteren erfolgten die Messungen am Patienten mit 30° erhöhtem Oberkörper und vorheriger 10 minütiger Ruhephase. Die Messungsergebnisse wurden anschließend vom Gerät abgelesen und dokumentiert.

3.1.3.2 AGE-Reader™

Der AGE- Reader™ (DiagnOptics in Groningen, Niederlande) dient der nicht-invasiven Messung von AGEs in der Haut mithilfe der Autofluoreszenz der Haut (SAF) [70]. Dabei macht man sich das charakteristische Fluoreszenzspektrum der AGEs bei 440 nm, nach einer Anregung mit einem UV-Licht bei 370 nm, zu Nutze [136, 137]. Das Gerät besteht aus einem Gehäuse mit einer speziellen Messlehne, welches via USB-Anschluss an jeden beliebigen Computer angeschlossen werden kann. Der Proband legt seinen Unterarm auf die Messlehne in deren Mitte sich ein ca. 4 cm² großes Fenster befindet. Das zu messende Hautareal wird gegen das Umgebungslicht abgeschirmt. In dem Gehäuse befindet sich eine UV-A Lampe und ein Detektor. Zur Messung des Intensitätsspektrums enthält er ein Spektrometer. Die Auswertung erfolgt anhand der firmeneigenen Computersoftware des AGE-Reader™'s und wird in Arbitrary Units (AU) angegeben. In der Literatur werden Abweichungen in den Messungen der SAF bezüglich der Hautfarbe [138], sonnenexponierter Haut [139] und der Benutzung von Hautcremes [140] beschrieben. Durch die Dokumentation des Hauttyps mit separater Betrachtung in der Analyse der Ergebnisse und der Vermeidung bzw. Entfernung von Selbstbräunern oder Fettcremes im Bereich der Messstellen wurde diesen möglichen Fehlerquellen entgegengewirkt. Alle Messungen der SAF wurde dreimalig an verschiedenen Stellen an der Innenseite des Unterarms durchgeführt, der Mittelwert gebildet und dieser in der Ergebnisanalyse verwendet. Die zu messenden Hautareale waren frei Narben, Hyperpigmentierungen und anderen dermatologischen Veränderungen.

3.1.3.3 Herzkatheteruntersuchung

In Seldinger-Technik wird entweder die linke oder rechte A. femoralis, A. radialis oder A. brachialis punktiert. In die punktierte Arterie wird eine Schleuse gelegt, um ein möglichst atraumatisches Einführen und Wechseln der Katheter zu garantieren. Weiter minimiert die Schleuse einen Blutverlust beim Katheterwechsel und besitzt in ihrem Seitenarm einen vaskulären Zugangsweg [141]. Ein Katheter wird über die einzelnen Arterien

retrograd zum linken Herzen vorgeschoben und die Koronargefäße sondiert. Anschließend werden die linke und die rechte Koronararterie, die Bypassgefäße und der linke Ventrikel dargestellt [141]. Mit der Digitalen Subtraktionsangiografie (DSA) und der Gabe von Röntgen-Kontrastmittel (KM) können diese mit einer Röntgendurchleuchtung sichtbar gemacht werden. Die einzelnen Drücke und Volumina der Ventrikel werden über die Katheter kineangiografisch ermittelt [142]. Diese Messungen waren obligatorischer Bestandteil der präoperativen Untersuchungen und erfolgten entweder im UKH, KH Merseburg, Klinikum Dessau oder KH Eisleben.

3.1.3.4 Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) stellt einen wichtigen Pfeiler des Diagnosealgorithmus der KHK dar und es leiten sich wichtige klinische Entscheidungen von ihr ab [143]. Über eine parasternale und apikale Positionierung des Schallkopfes gewinnt man wichtige Informationen über Morphologie, Funktion, Mechanik und Hämodynamik des Herzens. Mittels elektrischer Stimulation von piezoelektrischen Kristallen werden im Schallkopf elektrische Wellen generiert, die am Gewebe unterschiedlich stark reflektiert oder gestreut werden. Die Messungen des enddiastolischen (EDV) und des endsystolischen Volumens (ESV) bilden die Basis der Berechnungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Durch die Kombination mit dem Dopplereffekt lassen sich ebenfalls bewegte Objekte darstellen und es können Aussagen über hämodynamische Verhältnisse des Herzens getroffen werden. Limitationen der TTE zeigen sich in den individuellen Schalleigenschaften der Patienten und in der großen Streuung der untersucherabhängigen Befundqualität [143, 144]. Diese Untersuchungen wurden ebenfalls im Rahmen der präoperativen Evaluation der Patienten entweder im UKH, KH Merseburg, Klinikum Dessau oder KH Eisleben erhoben.

3.1.3.5 Pulmonalarterienkatheter

Bei der Anlage des Pulmonalarterienkatheters (PAK; Swan-Ganz-Katheter) wird die Vena jugularis interna oder die Vena subclavia punktiert und ein Katheter mittels Seldinger-Technik über die Vena cava superior, den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel in die Arteria pulmonalis vorgeschoben [116]. Er besteht aus 4 Lumen: einer Ballonzuleitung zum Blocken des Katheters in der Pulmonalarterie, einem distalen Schenkel, einem proximalen Schenkel und eine Thermistorzuleitung. Der distale

Schenkel dient zur Messung des Pulmonalarteriendruckes, des pulmonal-kapillaren Verschlussdrucks (Wedge-Druck) und zur Entnahme von gemischt-venösem Blut. Der proximale Schenkel wird zur Messung des zentralen Venendrucks (ZVD) und zur Applikation von gekühlter 0,9%iger NaCl-Lösung für die Messung des Herzzeitvolumens (HZV; Cardiac Output) genutzt [116, 145]. Mithilfe von Körpergröße, Körpergewicht, Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck kann ein hämodynamisches Profil mit Berechnung von Gefäßwiderstand im Lungenkreislauf und großen Kreislauf, des Herzindex (CO/Körperoberfläche) und der Schlagarbeit des linken Ventrikels erstellt werden. Dabei kommt die Kälteverdünnungsmethode (Thermodilutionsmethode) zur Anwendung. Alle Messungen erfolgten 3-malig und der Mittelwert wurde zur Analyse der Messergebnisse verwendet.

3.2 Messparameter

3.2.1 Pulswellenanalyse

Im Einzelnen wurden die Messwerte der Pulswellenanalyse (PWA) durch die firmeneigene Software des Vicorder® ermittelt. Der aortale Pulsdruck (AoPP) ist die Differenz zwischen systolischem (SBD) und diastolischem Blutdruck (DBD) und wird in mmHg angegeben. Der Augmentationsindex (Aix) ist der prozentuale Anteil des Augmentationsdrucks an der gesamten Pulsdruckkurve. Der Augmentationsdruck bezeichnet die aortale Drucksteigerung nach dem Inflektionspunkt bis zum maximalen Druck. Messungen der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) erfolgten über eine parallele Aufzeichnung der Pulswellen der Arteria carotis und Arteria femoralis. Der Quotient zwischen der Transitzeit (Zeitunterschied zwischen beiden Pulswellen) und der Laufstrecke (Abstand zwischen Carotis- und Femoralis-Cuff) bildet die PWV in m/s. Die Berechnung der Subendocardial Viability Ratio (SEVR) in % erfolgt aus der Fläche unter der systolischen und diastolischen Kurve [94]. Im Zähler steht das diastolische Druck-Zeit-Integral, als potentielle subendokardiale Blutzufuhr [90, 91, 146] und im Nenner das systolische Druck-Zeit-Integral, welches die myokardiale Kontraktion und den O₂-Bedarf beschreibt [94].

3.2.2 Hämodynamik

Die Hämodynamik beschreibt die Strömungsmechanik des Blutes und deren beeinflussenden Kräfte. Der Vicorder® berechnet das Schlagvolumen (SV) und das Cardiac Output (CO) mithilfe der Computersoftware der PWA. Die Berechnung des SV erfolgt über die Bestimmung der Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Pulsdruckkurve [102] und beträgt normalerweise 70 – 100 ml in Ruhe [147]. Das CO in l/min ist das Produkt der Herzfrequenz mit dem SV [104]. In Ruhe liegt dieses bei 4,5 – 5 l/min und kann bei Belastung auf das 4-fache gesteigert werden [148]. Zur Bestimmung des CO verwendet der Pulmonalarterienkatheter (PAK) die Kälteverdünnungsmethode (Thermodilutionsmethode). Dabei wird ein definiertes Volumen z.B. 20 ml einer gekühlten NaCl-Lösung über den proximalen Schenkel möglichst schnell injiziert. Diese gelangt mit dem Blutstrom durch den rechten Vorhof und rechten Ventrikel in die Arteria pulmonalis. Auf diesem Weg wird die NaCl-Lösung erwärmt und verdünnt. Ein Thermistor (Temperaturfühler) registriert Temperaturschwankungen in der Arteria pulmonalis und die Thermistorzuleitung leitet diese an das HMV-Gerät. Anhand des Injektionszeitpunktes und der Temperaturänderung wird dann mit Hilfe eines Computerprogrammes das CO berechnet [149]. Diese valide invasive Methode diente als Vergleich zu den Messwerten, die mit dem Vicorder® erhoben wurden.

3.2.3 Advanced Glycation End Products

In der vorliegenden Studie erfolgten die Messungen, wie bereits beschrieben durch den AGE-Reader™ und der SAF-Methode. Eine UV-A Schwarzlichtröhre mit einer maximalen Wellenlänge von 370 nm beleuchtet eine ca. 4 cm² große Fläche an der volaren Seite des Unterarmes. Eine optische Faser misst die Fluoreszenzemission und das reflektierte Licht von ca. 0,4 cm² in einem Winkel von 45°. Ein Spektrometer und die entsprechende Computersoftware des AGE-Reader™'s analysiert anschließend das Intensitätsspektrum. Der AGE-Wert wird anhand des Verhältnisses von Fluoreszenzemissionsintensität (420 – 600 nm) und von der totalen reflektierten Intensität berechnet. Die Messwerte sind auf UV-Reflexionen gegen einen externen Reflexions-Standard kalibriert und auf Dunkelstrom korrigiert [138]. Ein Detektor misst anschließend das von den AGEs abgegebene Licht und kann anhand der Wellenlängen und Intensität des einfallenden Lichtes die in der Haut vorhandenen AGEs bestimmen. Die Intensität korreliert mit der Quantität der AGE in der Haut. Mithilfe von altersabhängigen Korrelationen [12, 150], können die Messwerte einem „biologischen

Alter“ zugeordnet werden. Eine, von der Firma DiagnOptics integrierte Eichkurve der altersabhängigen AGE-Werte zeigt das Verhalten des gemessenen Wertes gegenüber Vergleichswerten in der Bevölkerung an.

3.2.4 Linksventrikulogramm

Einen wichtigen Messwert zur Beurteilung der funktionellen Leistung des linken Herzen stellt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) dar und wird mithilfe des Linksventrikulogramms während der Herzkatheter-Untersuchung (HK) bzw. der transthorakalen Echokardiographie (TTE) erhoben. Um die LVEF berechnen zu können, wird vorab das endsystolische (ESV) und das enddiastolische Volumen (EDV) bestimmt. Im Rahmen der HK-Untersuchung werden diese Ventrikelvolumina kineangiografisch ermittelt und unter Zuhilfenahme der Schieblehre abgeleitet [142]. Dabei wird das Druckmanometer üblicherweise in einer Höhe von einem Drittel des Thorax positioniert. Die Druckkurven werden vom linken Ventrikel und der Aorta abgeleitet und aus ihnen das ESV und EDV ermittelt [142]. Während der TTE werden aus verschiedenen, eingestellten Schnittebenen die jeweiligen Längen und die orthogonalen Durchmesser des linken Ventrikels gemessen und nach der Scheibchen-Summations-Methode das EDV und ESV berechnet [151]. Aus dem EDV und dem ESV der jeweiligen Untersuchungen wird nun die LVEF wie folgt ermittelt. Das Schlagvolumen (SV) ergibt sich aus der Differenz zwischen EDV und ESV. Die LVEF in % ist der Quotient des SV und dem EDV multipliziert mit 100 ($LVEF = SV/EDV \times 100 = (EDV - ESV)/EDV \times 100$) [102]. Dabei gilt, dass ein normal kontrahierender Ventrikel mit jedem Schlag mindestens 55% des enddiastolischen Volumens auswirft [9]. Die LVEF dient der Beurteilung einer diastolischen oder systolischen Dysfunktion [152]. Um das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion zu verifizieren, wird der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) während den jeweiligen Untersuchungen gemessen. Normalerweise liegt dieser zwischen 6 – 12 mmHg und kann bei einer diastolischen Dysfunktion erhöht sein [115].

3.3 Datenerhebung

Zur Dokumentation und Analyse der Messungs- und Beobachtungsdaten wurde ein festgelegtes Beobachtungsprotokoll entwickelt. Dieses Beobachtungsprotokoll fand für die zu beobachtenden Gruppen Anwendung, um eine Beobachtungsgleichheit zu

gewährleisten. Die Daten wurden anhand einer Anamnese und klinischen Untersuchung vor dem Messbeginn erhoben. Für weitere Informationen standen Arztbriefe, das Intranet des Universitätsklinikum Halle (Saale), sowie die Klinikprogramme Orbis® und Quims® zur Verfügung. Demographisch wurden das Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, das Sportverhalten und soziale Umfeld bestimmt. Die anamnestischen Daten beinhalteten Informationen zu vorangegangenen Herzinfarkten, Synkopen, kardiogenem Schock/ kardiale Dekompensation, Reanimationen, bekannter Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Fettstoffwechselstörungen, Leberzirrhose, COPD, pAVK, zerebralen Gefäßerkrankungen, dem Rauchverhalten und Implantation eines Schrittmachers und/oder Defibrillators. Des Weiteren erfolgte eine Medikamentenanamnese und die Einnahme von β -Blockern, ACE-Hemmern, AT2-Antagonisten, Calcium-Antagonisten, Nitraten, Digitalis, Statinen, Diuretika, Steroiden, Thrombozytenaggregationshemmern und Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Insulin) wurde notiert. Aus den demographischen und anamnestischen Daten wurden anschließend die additive, logistische EuroSCORE und EuroSCORE II bestimmt. Die apparativen Messungen des systolischen (SBD) und diastolischen Blutdrucks (DBD), der Herzfrequenz, der Pulswellengeschwindigkeit (PWV), des Augentationsindex (Alx), des aortalen Pulsdruck (AoPP), des Schlagvolumens (SV), des Cardiac Outputs (CO), der Subendocardial Viability Ratio (SEVR) und der Skin Autofluoreszenz (SAF) wurden mit dem Vicorder® der Firma SMT Medical und dem AGE-Reader™ der Firma DiagnOptics durchgeführt. Präoperativ wurden die Patienten nach Operationsdringlichkeit in elektiv, dringlich und notfallmäßig eingeteilt. Zum Zeitpunkt der Entlassung wurden verschiedene Outcome-Events der MACCE, Non-MACCE, sowie die Krankenhausverweildauer und die Mortalität erfasst. Als Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events wurden post-/ perioperativer Herzinfarkt, postoperatives Low-Cardiac-Output-Syndrom, ventrikuläre Tachykardie, Angina pectoris, erneute Revaskularisation, kardiale Dekompensation, peripheres Kreislaufversagen und Schlaganfall definiert. Unter die Non-MACCE zählten die Rethorakotomien aufgrund von Blutungen, postoperatives Vorhofflimmern/ -flattern, Kardioversionen, postoperative Schrittmacher-implantationen, Reanimationen, Durchgangssyndrome, respiratorische Insuffizienz, Reintubationen, Pneumonien, Nierenversagen, Leberversagen, Sepsis, Multiorganversagen und Wundinfektionen. Alle Daten wurden anschließend in einer Excel®-Datenbank tabellarisch erfasst und mit SPSS PASW Statistics 18 statistisch ausgewertet.

Zur Datenerfassung der VG erfolgte die Erhebung der apparativen Messungen und anamnestischen Daten. In der Gruppe zur Evaluierung des Vicorder® kam eine

gekürztes Beobachtungsprotokoll zur Anwendung, welches sich auf die anamnestische Datenerhebung, Katecholaminpflichtigkeit (Noradrenalin, Suprarenin) und Messungen des systolischen und diastolischen BD, HF, CO und SV beschränkte.

3.4 Datenauswertung

3.4.1 Deskriptive Statistik:

Zur quantitativen Beschreibung der Merkmale kamen arithmetisches Mittel und die Standardabweichung zum Einsatz. Um den Bereich der konzentrierten Stichprobenwerte anzugeben, wurde das arithmetische Mittel der Messungsergebnisse gebildet. Die Standardabweichung dient der Quantifizierung der Abweichung der Stichprobenwerte vom Mittelwert und errechnet sich aus der Wurzel der Varianz. Sie stellt ein Maß für die Homogenität bzw. Heterogenität der Stichprobe dar [153]. Beim Vergleich von Mittelwerten verschiedener Gruppen kam das Konfidenzintervall (CI) zur Anwendung. Das ist der Vertrauensbereich in dem mit 95% Sicherheit der wahre Mittelwert der Gesamtpopulation liegt [154]. Anschließend wurden die Ergebnisse graphisch dargestellt zur Unterscheidung der Häufigkeitsverteilungen der zu beobachtenden Parameter. Bei der Analyse von quantitativen Merkmalen kamen Box-and-Whiskers-Plots zur Anwendung. Sie zeigen den Median und die Lage des Minimums und Maximums der jeweiligen Stichprobe an [153]. Die Darstellung von Zusammenhängen zweier stetiger Merkmale erfolgte in Form einer Punktwolke in einem Koordinatensystem. Damit konnte die Stärke und die Art des Zusammenhangs beurteilt werden [155]. Für eine genauere Analyse eines erkennbaren Zusammenhangs wurde eine Korrelationsanalyse angeschlossen [156]. Vorteil dieser Herangehensweise ist, dass die empirischen Kenngrößen einerseits die Charakteristika der Stichprobe darstellen und darüber hinaus als Schätzwerte für die Grundgesamtheit dienen. Um dies zu Nutzen muss die Stichprobe jedoch 2 Bedingungen erfüllen. Zum einen muss sie repräsentativ für die jeweilige Grundgesamtheit sein und zum anderen muss der Stichprobenumfang dementsprechend groß sein [153].

3.4.2 Kontingenztafeln und Zusammenhangsmaße

Um die erhobenen Messergebnisse bezüglich dem Auftreten der Outcome-Ereignisse vergleichen zu können, wurden die Probanden anhand altersabhängiger Grenzwerte in

verschiedene Gruppen eingeteilt. Zur Analyse von Zusammenhängen zwischen kategorialen Variablen erfolgte die Darstellung in Kontingenztafeln, welche die absolute und relative Häufigkeit von Kombinationen zu den definierten Merkmalsausprägungen enthalten. Die Stärke des Zusammenhangs wurde anhand der Odds Ratio (OR, Chancenverhältnis) bestimmt. Sie berechnet sich aus dem Verhältnis zwischen der Fallgruppe und der Kontrolle einem Risiko ausgesetzt gewesen zu sein [157]. Dabei gilt, wenn mehr Fälle als Kontrollen exponiert waren, ist die OR größer als 1. Kein Zusammenhang besteht, wenn die OR gleich 1 ist [157]. Zur Beurteilung, ob der Zusammenhang signifikant ist, wurde für die OR das Konfidenzintervall angegeben [157]. Liegt das Konfidenzintervall der OR oberhalb der 1 oder unterhalb der 1, dann wird von einem signifikanten Zusammenhang ausgegangen.

3.4.3 Korrelation nach Pearson

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ist geeignet, um die Stärke eines Zusammenhangs zu quantifizieren. Voraussetzungen zur Anwendung dieser Methode sind, dass beide Merkmale quantitativ sind, ein annähernd linearer Zusammenhang besteht und die Beobachtungseinheiten unabhängig voneinander sind. Um einen linearen Zusammenhang eruieren zu können, wurde vorab eine Punktwolke erstellt. Wenn sich durch diese eine Regressionsgerade legen lässt und die Punkte sich ellipsenförmig um diese anordnen, kann man von einem annähernden linearen Zusammenhang beider Merkmale zueinander ausgehen. Als normiertes Maß zur Quantifizierung eines linearen Zusammenhangs wurde der Pearson'sche Korrelationskoeffizient r (Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient) berechnet. Man erhält diesen aus dem Verhältnis der Kovarianz durch die beiden Standardabweichungen s_x und s_y . Die Kovarianz erfasst das durchschnittliche Produkt der Abweichungen beider Merkmale. Der Korrelationskoeffizient kann nur Werte zwischen -1 und 1 annehmen und ist dimensionslos. Dabei spricht ein positives Vorzeichen für einen gleichsinnigen und ein negatives Vorzeichen für einen inversen Zusammenhang. Je näher r bei 1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang und desto dichter liegen die Punkte an der Regressionsgeraden [156]. Die Gefahr bei der Interpretation des r besteht jedoch in einer Überschätzung der Bedeutung, da ein empirischer Koeffizient größer 0, lediglich besagt, dass ein Zusammenhang aufgrund der Stichprobe nicht auszuschließen ist [156].

3.4.4 p-Wert

Der p-Wert beschreibt den α -Fehler, d.h. man beobachtet zufällig einen Unterschied, obwohl er eigentlich nicht besteht [158]. Er quantifiziert die Wahrscheinlichkeit, dass ein Testergebnis zustande kommt, wenn in Wirklichkeit die Nullhypothese richtig ist [159]. Die Nullhypothese besagt, dass es keinen systematischen Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen gibt. Wenn der p-Wert kleiner ist, als das festgelegte Signifikanzniveau α von 5 %, wird die Alternativhypothese angenommen. Die Alternativhypothese nimmt an, dass ein systematischer Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen besteht [160]. In der Bedeutung des p-Wertes ist folgendes zu beachten:

- die Aussage ist lediglich, ob ein statistisch signifikanter Unterschied existiert
- ein nicht-signifikantes Testergebnis mit $p > 0,05$ besagt keinesfalls, es gebe keinen Unterschied (mögliche Ursachen: kein relevanter Unterschied oder zu geringer Stichprobenumfang)
- grundsätzlich sind alle Werte im Konfidenzintervall für die Größe des Unterschiedes in Betracht zu ziehen (je schmaler das Intervall, desto präziser die Schätzung)

Zur Sicherung der Übertragbarkeit des Ergebnisses auf die Bevölkerung wurde das Konfidenzintervall mit 95 % berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Skin Autofluoreszenz

Die Messparameter wurden mithilfe der Pearson-Korrelation auf lineare Beziehungen geprüft. Dabei dienten die 108 männlichen KHK-Patienten der Patientengruppe (PG) als Beobachtungsobjekte. Es zeigte sich eine signifikante Korrelationen zwischen der Skin Autofluoreszenz (SAF) und dem Alter ($p < 0,01$, $r = 0,29$; siehe Abbildung 2). Des Weiteren konnte eine inverse Korrelation der SAF mit dem diastolischen Blutdruck (DBD) nachgewiesen werden ($p = 0,01$, $r = -0,24$; siehe Abbildung 3).

Tab. 1: Übersicht Korrelationen der Skin Autofluoreszenz.

Messwerte	n	r	p-Wert
Alter in Jahren	108	0,290	<0,01
Systolischer Blutdruck in mmHg	108	-0,144	0,14
Diastolischer Blutdruck in mmHg	108	-0,244	0,01
Augmentationsindex in %	107	0,044	0,66
Aortaler Pulsdruck in mmHg	108	-0,002	0,98
Schlagvolumen in ml	107	-0,007	0,94
Cardiac Output in l/min	107	0,005	0,96
Subendocardial Viability Ratio in %	107	0,016	0,87
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in %	101	-0,163	0,10

n = Anzahl, r = Pearson-Korrelationskoeffizient

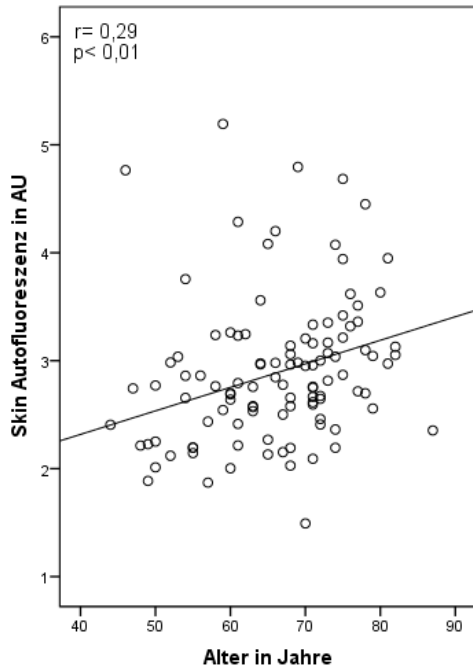


Abb. 2: Korrelation zwischen der Skin Autofluoreszenz und dem Alter.
r = Pearson-Korrelationskoeffizient,
p = *p*-Wert

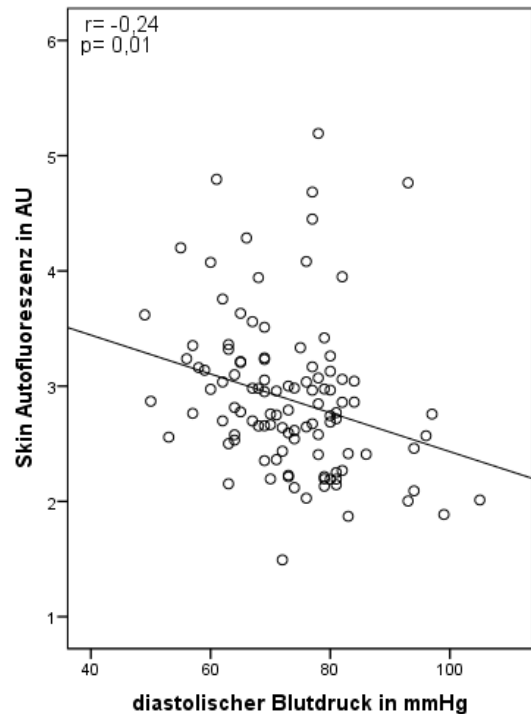


Abb. 3: Korrelation zwischen der Skin Autofluoreszenz und dem diastolischen Blutdruck.
r = Pearson-Korrelationskoeffizient,
p = *p*-Wert

4.2 Pulswellenanalyse und Subendocardial Viability Ratio

4.2.1 Analyse der Pulswellenanalyse

Alle Messwerte der Pulswellenanalyse (PWA) wurden mithilfe der Pearson-Korrelation auf ihre linearen Zusammenhänge geprüft. Dazu dienten die 108 männlichen KHK-Patienten der Patientengruppe.

In der Analyse des aortalen Pulsdruck (AoPP) zeigten sich signifikante Zusammenhänge mit dem Schlagvolumen ($r = 0,93$, $p < 0,01$), dem systolischen Blutdruck ($r = 0,81$, $p < 0,01$), dem Cardiac Output ($r = 0,68$, $p < 0,01$) und eine inverse Korrelation zur Subendocardial Viability Ratio ($r = -0,47$, $p < 0,01$). Weiter konnten signifikante Korrelationen mit dem Alter ($r = 0,26$, $p < 0,01$) und dem Augmentationsindex ($r = 0,26$, $p < 0,01$) beobachtet werden. Auch mit der präoperativ erhobenen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ließ sich eine signifikante Korrelation nachweisen ($r = 0,35$, $p < 0,01$).

Der Augmentationsindex korrelierte signifikant mit dem aortalen Pulsdruck ($r=0,26$, $p<0,01$) und dem Cardiac Output ($r=-0,22$, $p=0,025$).

Tab. 2: Übersicht Korrelationen des aortalen Pulsdruck.

Messwerte	n	r	p-Wert
Alter in Jahren	108	0,263	< 0,01
Systolischer Blutdruck in mmHg	108	0,813	< 0,01
Diastolischer Blutdruck in mmHg	108	0,099	0,31
Augmentationsindex in %	107	0,261	< 0,01
Schlagvolumen in ml	107	0,933	< 0,01
Cardiac Output in l/min	107	0,684	< 0,01
Subendocardial Viability Ratio in %	107	-0,474	< 0,01
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in %	101	0,350	< 0,01

n = Anzahl, r = Pearson-Korrelationskoeffizient

4.2.2 Analyse der Subendocardial Viability Ratio

Vorab wurden die Werte der Subendokardialen Viability Ratio (SEVR) mit den präoperativ bestimmten KHK-Schweregrad, der NYHA-Einteilung und der CSS-Klassifikation verglichen. Dabei zeigte sich eine Abnahme des Mittelwertes der SEVR mit zunehmendem Schweregrad der KHK (siehe Tabelle 3). Bei der darauffolgenden Pearsonkorrelation konnten inverse Korrelationen mit dem Alter ($r=-0,27$, $p<0,01$, siehe Abbildung 4), der Herzfrequenz ($r=-0,25$, $p<0,01$), dem systolischen Blutdruck ($r=-0,30$, $p<0,01$), dem aortalen Blutdruck ($r=-0,47$, $p<0,01$, siehe Abbildung 5), dem Schlagvolumen ($r=-0,47$, $p<0,01$), dem Cardiac Output ($r=-0,60$, $p<0,01$) und der Pulswellengeschwindigkeit ($r=-0,36$, $p<0,01$, siehe Abbildung 6) beobachtet werden.

Tab. 3: Vergleich des Schweregrads der KHK und der Subendocardial Viability Ratio.

KHK-Schweregrad	n	MW	CI	
			untere	obere
1-Gefäß-KHK	1	224,7	224,7	224,7
2-Gefäß-KHK	15	170	158,2	182,3
3-Gefäß-KHK	80	166,5	160,5	172,9
Schwere diffuse KHK	5	149,5	126,7	175,2

KHK= koronare Herzkrankheit, n= Anzahl, , MW= Mittelwert, CI= 95%-Konfidenzintervall

Tab. 4: Übersicht Korrelationen der Subendocardial Viability Ratio.

Messwerte	n	r	p-Wert
Alter in Jahren	107	-0,270	< 0,01
Systolischer Blutdruck in mmHg	107	-0,298	< 0,01
Diastolischer Blutdruck in mmHg	107	0,139	0,16
Pulswellengeschwindigkeit in m/s	107	-0,359	<0,01
Augmentationsindex in %	107	-0,064	0,520
Aortaler Pulsdruck in mmHg	107	-0,474	< 0,01
Schlagvolumen in ml	107	-0,469	< 0,01
Cardiac Output in l/min	107	0,590	< 0,01
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in %	100	-0,255	0,01

n= Anzahl, r= Pearson-Korrelationskoeffizient

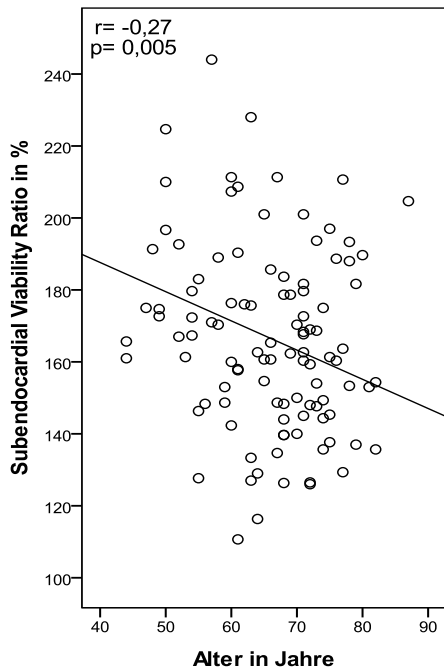


Abb. 4: Korrelation zwischen der Subendocardial Viability Ratio und dem Alter.

$r =$ Pearson-Korrelationskoeffizient, $p =$ p-Wert

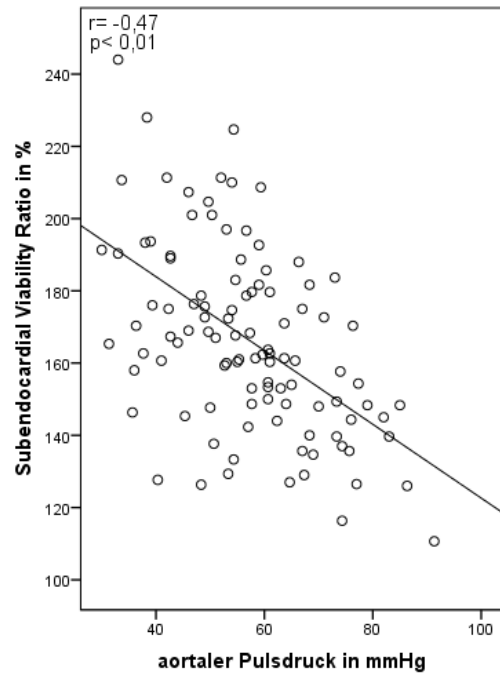


Abb. 5: Korrelation der Subendocardial Viability Ratio und dem aortalen Pulsdruck.

$r =$ Pearson-Korrelationskoeffizient, $p =$ p-Wert

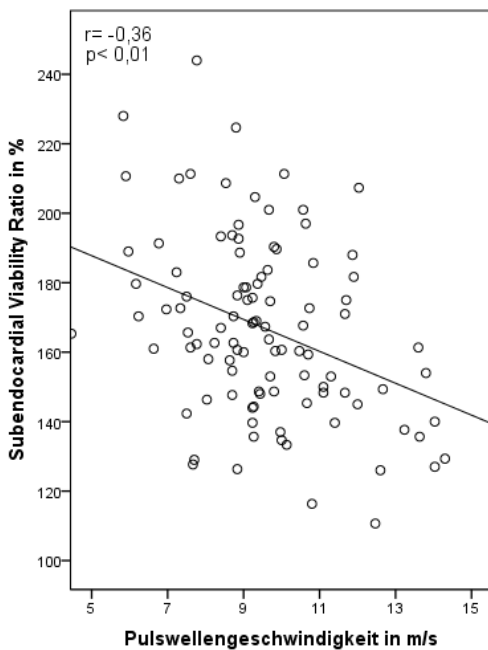


Abb. 6: Korrelation zwischen der Subendocardial Viability Ratio und der Pulswellen-geschwindigkeit.

$r =$ Pearson-Korrelationskoeffizient, $p =$ p-Wert

4.3 Hämodynamische Messwerte

4.3.1 Analyse des Cardiac Output

Die Messungen des Cardiac Output (CO) erfolgten an den 108 Probanden der PG präoperativ. In der Analyse auf lineare Korrelationen nach Pearson wurden das CO und das Schlagvolumen (SV) als Parameter der Hämodynamik betrachtet. Dabei zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem CO und dem aortalen Pulsdruck ($r=0,68$, $p<0,01$), der Herzfrequenz ($r=0,40$, $p<0,01$), dem systolischen Blutdruck ($r=0,67$, $p<0,01$), dem SV ($r=0,79$, $p<0,01$) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion ($r=0,20$, $p=0,05$, siehe Abbildung 9). Einen inversen Zusammenhang zeigte das CO mit dem Augmentationsindex ($r=-0,22$, $p=0,025$, siehe Abbildung 7) und mit der Subendocardial Viability Ratio ($r=-0,59$, $p<0,01$, siehe Abbildung 8).

Tab. 5: Übersicht Korrelationen des Cardiac Output.

Messwerte	n	r	p-Wert
Alter in Jahren	107	0,126	0,20
Systolischer Blutdruck in mmHg	107	0,672	< 0,01
Diastolischer Blutdruck in mmHg	107	0,175	0,07
Augmentationsindex in %	107	-0,216	0,03
Aortaler Pulsdruck in mmHg	107	0,684	< 0,01
Schlagvolumen in ml	107	0,788	< 0,01
Subendocardial Viability Ratio in %	107	-0,590	< 0,01
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in %	100	0,200	0,05

n = Anzahl, r = Pearson-Korrelationskoeffizient

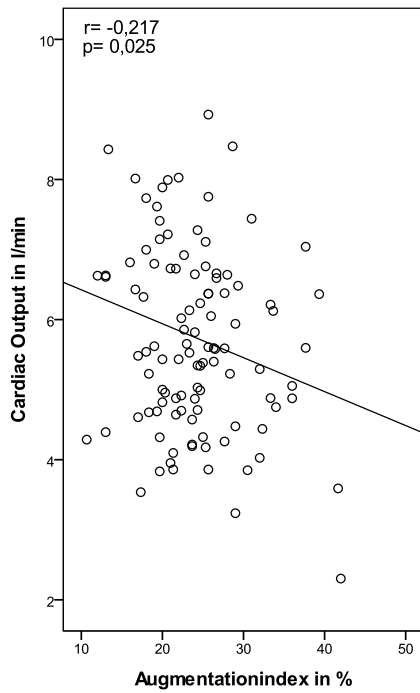


Abb. 7: Korrelation des Cardiac Output und dem Augmentationsindex.
 $r =$ Pearson-Korrelationskoeffizient,
 $p =$ p-Wert

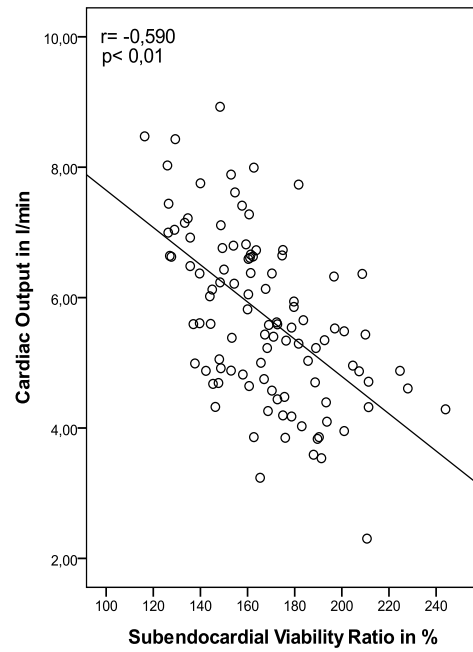


Abb. 8: Korrelation des Cardiac Output und der Subendocardial Viability Ratio.
 $r =$ Pearson-Korrelationskoeffizient,
 $p =$ p-Wert

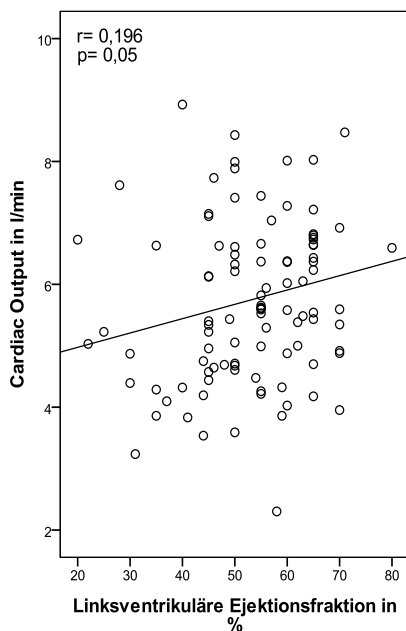


Abb. 9: Korrelation zwischen dem Cardiac Output und der linksventrikulären Ejektionsfraktion.
 $r =$ Pearson-Korrelationskoeffizient, $p =$ p-Wert

4.3.2 Analyse des Schlagvolumen

Die Messungen des Schlagvolumens (SV) wurden präoperativ an den 108 Probanden der PG durchgeführt. Die Pearson Korrelation des SV mit den beobachteten Messwerten zeigte signifikante Zusammenhänge mit dem Alter ($r=0,24$; $p=0,02$), dem aortalen Pulsdruck ($r=0,93$; $p<0,01$), dem systolischen Blutdruck ($r=0,79$; $p<0,01$), dem Cardiac Output ($r=0,79$, $p<0,01$), der Subendocardial Viability Ratio ($r=-0,47$, $p<0,01$) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion ($r=0,31$, $p<0,01$).

4.4 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

4.4.1 Herzkatheteruntersuchung

Die Analysen auf lineare Korrelation nach Pearson wurden für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bei 101 und für den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) bei 85 Probanden der PG mit den präoperativ erhobenen Messwerten durchgeführt. Dabei zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen der LVEF und dem systolischen Blutdruck ($r=0,26$, $p<0,01$), der Pulswellengeschwindigkeit ($r=0,22$, $p=0,03$), dem aortalen Pulsdruck ($r=0,35$, $p<0,01$), dem Cardiac Output ($r=0,20$, $p=0,05$) und dem Schlagvolumen ($r=0,31$, $p<0,01$). Für den LVEDP konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Augmentationsindex ($r=-0,24$, $p=0,03$) beobachtet werden.

4.4.2 Transthorakale Echokardiografie

Die Messungen der LVEF mittels transthorakaler Echokardiografie (TTE) erfolgten an 26 Patienten der PG. Diese Messparameter wurden auf lineare Korrelationen nach Pearson geprüft. Dabei zeigten sich signifikante Korrelationen mit dem systolischen Blutdruck ($r=0,60$, $p<0,01$), dem diastolischen Blutdruck ($r=0,42$, $p=0,03$), der Pulswellengeschwindigkeit ($r=0,58$, $p=0,02$), dem aortalen Pulsdruck ($r=0,47$, $p=0,02$) und dem Schlagvolumen ($r=0,48$, $p=0,02$).

4.5 Probandengruppen

4.5.1 Postoperatives Outcome der Patientengruppe

Die Risikofaktorenanalyse erfolgte an den 108 Patienten der PG. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Zeitpunkt der ACB-OP bis zur Krankenhausentlassung. Tabelle 6 zeigt die Verteilung der MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) und Non-MACCE mit der Dringlichkeit der der ACB-OP. In dieser Zeit entwickelten von den untersuchten Patienten 5,6% MACCE, 48,1% Non-MACCE und 0,9% verstarben im postoperativen Verlauf. Die durchschnittliche Verweildauer betrug $16,5 \pm 11,3$ Tage. Die einzelne Verteilung der MACCE und Non-MACCE können aus den nachfolgenden Tabellen entnommen werden (siehe Tabelle 7 und 8).

Tab. 6: Dringlichkeit der ACB-OP und Auftreten von MACCE und Non-MACCE in der Patientengruppe (n= 108)

	gesamt n= 108		elektiv n= 100		dringlich/ notfallmäßig n= 8	
	absolut	relativ %	absolut	relativ %	absolut	relativ %
MACCE	6	5,6	5	5	1	12,5
Non-MACCE	52	48,1	47	47	5	62,5

ACB-OP= aortokoronarer Bypass; MACCE= Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events; n= Anzahl

Tab. 7: Häufigkeitsverteilung der MACCE

Ereignis	Häufigkeit	
	absolut	Relativ in %
MACCE:	6	5,6
Peri-/postoperativer Herzinfarkt	4	3,7
Kardiale Dekompensation	2	1,9
Low Cardiac Output Syndrom	1	0,9
Erneute Revaskularisation	1	0,9
Postoperativer Schlaganfall	1	0,9

MACCE= Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

Tab. 8: Häufigkeitsverteilung der Non-MACCE

Ereignis	Häufigkeit	
	absolut	Relativ in %
Non-MACCE:	52	48,1
Postoperatives Vorhofflimmern/ -flattern	26	24,1
Respiratorische Insuffizienz	10	9,3
Durchgangssyndrom	8	7,4
Rethorakotomie	5	4,6
Pneumonie	3	2,8
Nierenversagen	3	2,8
Wundheilungsstörungen	3	2,8
Postoperative Herzschrittmacher- Implantation	1	0,9
Leberversagen	1	0,9
Sepsis	1	0,9

Non-MACCE= Non Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

4.5.2 Auswertung der EuroSCORE-Systeme

Anhand der verschiedenen EuroSCORE-Systeme wurden die Patienten in Risikogruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte in Low-Risk- und High-Risk-Patienten. High-Risk-Patienten wurden definiert durch einen additiven EuroSCORE größer 5 Punkten, einem logistischen EuroSCORE größer 3% [161] oder einem EuroSCORE II über 9% [162]. Dabei schätzten die beobachteten EuroSCORE-Systeme bei einer postoperativen Gesamtleitlät von 0,9% die High-Risk-Patienten der PG wie folgt ein: mit dem additiven EuroSCORE-System wurden ca. 45,4%, mit dem logistischen EuroSCORE-System 77,8% und mit dem EuroSCORE-II-System 2,7% der Probanden als High-Risk eingestuft (siehe Tabelle 9).

Tab. 9: Übersicht EuroSCORE und Mortalität.

		n	Tod	
			Nein	Ja
EuroSCORE additiv	Low risk 0-2	9	9	0
	Medium risk 3-5	50	49	1
	High risk 6-8	39	39	0
	Very high risk ≥ 9	10	10	0
EuroSCORE Logistisch	Low Risk < 3%	24	24	0
	High Risk $\geq 3\%$	84	83	1
EuroSCORE II	Low risk < 4%	95	95	0
	Medium risk 4-9%	8	8	0
	High risk > 9%	3	2	1

EuroSCORE= European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, n= Anzahl

4.5.3 Risikofaktorenanalyse

Die Darstellung der Risikoanalyse der präoperativ erhobenen Messwerte mit dem AGE-Reader™ und dem Vicorder® zu MACCE, Non-MACCE und Verweildauer erfolgte durch Kontingenztafeln. Insgesamt wurden 108 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Die Messwerte wurden durch ausgewählte Grenzwerte in Gruppen mit niedrigen und hohen Messwerten eingeteilt. Die Grenzwerte der jeweiligen Messparameter sind anhand altersspezifischer Referenzwerte aus verschiedenen Beobachtungsstudien ausgewählt wurden. Dabei beziehen sich die Werte auf das Durchschnittsalter der Patientengruppe (65,0 ± 9,7 Jahren). Sie ergaben sich wie folgt: für die Skin Autofluoreszenz 2,6 AU [163, 164], den Augmentationsindex 35% und dem aortalen Pulsdruck 55mmHg [165, 166]. Für die Subendocardial Viability Ratio erfolgte die Auswahl des Grenzwertes über den Mittelwert der Patientengruppe. In der Auswertung konnte ein höheres Risiko für ein MACCE-Ereignis bei hohem Alx und niedriger SEVR beobachtet werden. Das Risiko für ein Non-MACCE-Ereignis zeigt sich erhöht bei einer niedrigen SEVR. Des Weiteren gehen ein hoher Alx und eine niedrige SEVR mit einer längeren Krankenhausverweildauer einher. Die einzelnen Ergebnisse können aus den folgenden Tabellen entnommen werden (Tabelle 10 und 11).

Tab. 10: Verteilung der SAF und der PWA mit den postoperativen MACCE- und Non-MACCE

Messwert	n	MACCE		Non-MACCE		
		Nein	Ja	Nein	Ja	
Skin Autofluoreszenz in AU	niedrig (SAF ≤ 2,6 AU)	35	94,3% (33)	5,7% (2)	48,6% (17)	51,4% (18)
	hoch (SAF > 2,6 AU)	72	94,4% (68)	5,6% (4)	52,8% (38)	47,2% (34)
Augmentationsindex in %	niedrig (Alx ≤ 35%)	100	95% (95)	5% (5)	51% (51)	49% (49)
	hoch (Alx > 35%)	7	85,7% (6)	14,3% (1)	71,4% (5)	28,6% (2)
Aortaler Pulsdruck in mmHg	niedrig (AoPP ≤ 55 mmHg)	50	92% (46)	8% (4)	50% (25)	50% (25)
	hoch (AoPP > 55 mmHg)	58	96,6% (56)	3,4% (2)	53,4% (31)	46,6% (27)
Subendocardial Viability Ratio in %	niedrig (SEVR < 160%)	41	90,2% (37)	9,8% (4)	48,8% (20)	61,2% (21)
	hoch (SEVR ≥ 160%)	66	97% (64)	3% (2)	54,5% (36)	45,5% (30)

SAF= Skin Autofluoreszenz, PWA= Pulswellenanalyse, MACCE= European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, n= Anzahl

Tab. 11: Übersicht Verteilung SAF und PWA mit der Krankenhausverweildauer.

Messwert	n		<10	10 – 18	18 –	>18
			Tage	Tage	30	Tage
Skin Autofluoreszenz in AU	niedrig (SAF ≤ 2,6 AU)	35	5,7% (2)	71,4% (25)	17,1% (6)	5,7% (2)
	hoch (SAF > 2,6 AU)	72	4,2% (3)	75% (54)	15,3% (11)	5,6% (4)
Augmentationsindex in %	niedrig (Alx ≤ 35%)	100	5% (5)	76% (76)	15% (15)	4% (4)
	hoch (Alx > 35%)	7	0%	42,9% (3)	28,6% (2)	28,6% (2)
Aortaler Pulsdruck in mmHg	niedrig (AoPP ≤ 55 mmHg)	50	6% (3)	74% (37)	16% (8)	4% (2)
	hoch (AoPP > 55 mmHg)	58	3,4% (2)	74,1% (43)	15,5% (9)	6,9% (4)
Subendocardial Viability Ratio in %	niedrig (SEVR < 160%)	41	7,3% (3)	73,2% (30)	9,8% (4)	9,8% (4)
	hoch (SEVR ≥ 160%)	66	3% (2)	74,2% (49)	19,7% (13)	3% (2)

SAF= Skin Autofluoreszenz, PWA= Pulswellenanalyse, Alx= Augmentationsindex, AoPP= aortaler Pulsdruck, SEVR= Subendocardial Viability Ratio, n= Anzahl

4.5.4 Vergleich Patienten- und Vergleichsgruppe

Im Beobachtungszeitraum sind die Messwerte an insgesamt 108 Patienten (Alter 65,0 ± 9,7 Jahre) mit manifester KHK erhoben wurden. Die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten- und Vergleichsgruppe können aus Tabelle 12 entnommen

werden. Tabelle 13 zeigt die Verteilung der Medikamente der Patientengruppe mit direktem Einfluss auf die Hämodynamik. Zur Gegenüberstellung der Messwerte wurde eine Einteilung in verschiedene Altersgruppen vorgenommen. Der Vergleich erfolgte anhand des Mittelwertes und dem Konfidenzintervalls von 95%. Durchschnittlich ließen sich höhere Werte in der Patientengruppe für die Skin Autofluoreszenz (PG 2,88 AU versus VG 2,42 AU) und die Subendocardial Viability Ratio (PG 166% versus VG 155%) beobachten. Im Einzelnen zeigte sich ebenfalls eine durchschnittlich höhere SAF in den jeweiligen Altersgruppen. Bezüglich des Augmentationsindex, des aortalen Pulsdrucks, des Schlagvolumens und des Cardiac Outputs ließen sich keine relevanten Unterschiede finden. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 14.

Tab. 12: Übersicht der kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten- und Vergleichsgruppe

	Patientengruppe n= 108	Vergleichsgruppe n= 30
Alter in Jahren	65,0 ± 9,7	56,5 ± 13,6
Hypertonie	96,3%	60%
Fettstoffwechselstörung	82,4%	16,7%
Diabetes mellitus	40,7%	10%
Niereninsuffizienz	13%	0%
Rauchen aktiv	27,8%	6,7%
Ex-Raucher	52,8%	33,3%

n= Anzahl

Tab. 13: Übersicht der Medikamenteneinnahme mit Einfluss auf die Hämodynamik der Patientengruppe

Medikamentengruppe	Einnahme
β-Blocker	89,8%
ACE-Hemmer	80,6%
Diuretika	55,6%
Ca-Antagonist	16,7%
Nitrate	15,7%
AT2-Antagonist	10,2%

ACE= angiotensin converting enzyme; Ca= Calcium; AT2= Angiotensin 2

Tab. 14: Übersicht Messwerte der Vergleichs- und der Patientengruppe

Messwert	Vergleichsgruppe			Patientengruppe		
	n	MW	95%CI	n	MW	95%CI
Skin Autofluorescence in AU						
Gesamt	30	2,42	2,22-2,65	108	2,88	2,75-3,02
< 50 Jahre	8	2,04	1,70-2,42	7	2,33	1,27-3,35
50 – 59 Jahre	6	2,43	2,19-2,77	19	2,73	2,42-3,13
60 – 69 Jahre	6	2,70	2,31-3,23	36	2,88	2,67-3,10
> 70 Jahre	5	2,71	2,25-3,16	45	3,03	2,86-3,22
Augmentationsindex in %						
Gesamt	30	22,1	18,7-25,7	108	23,9	22,8-25,1
< 50 Jahre	10	14,8	10,0-19,4	7	21,9	17,4-27,0
50 – 59 Jahre	8	21,8	18,3-24,6	19	23,0	20,4-25,7
60 – 69 Jahre	7	30,5	23,8-39,2	36	23,7	22,1-25,4
> 70 Jahre	5	24,3	17,7-30,8	45	24,8	23,0-26,6
Aortaler Pulsdruck in mmHg						
Gesamt	30	56,9	52,1-61,6	108	56,9	54,3-59,5
< 50 Jahre	10	47,8	41,4-54,1	7	47,0	39,4-53,4
50 – 59 Jahre	8	53,5	46,8-59,1	19	52,5	47,6-57,6
60 – 69 Jahre	7	72,3	69,1-76,1	36	57,4	52,7-62,7
> 70 Jahre	5	56,8	41,7-67,9	45	60,0	56,3-63,5
Schlagvolumen in ml						
Gesamt	30	100,1	90,0-109,1	108	96,2	90,8-101,7
< 50 Jahre	10	83,5	68,3-97,5	7	81,9	70,3-95,1
50 – 59 Jahre	8	94,4	80,7-108,2	19	91,6	81,7-100,7
60 – 69 Jahre	7	126,3	114,9-138,6	36	94,3	84,3-106,3
> 70 Jahre	5	102,0	76,2-124,3	45	101,9	93,5-110,2
Cardiac Output in l/min						
Gesamt	30	6,5	5,8-7,2	108	6,6	6,1-7,0
< 50 Jahre	10	5,6	4,3-6,8	7	5,6	4,6-6,7
50 – 59 Jahre	8	6,0	5,1-6,9	19	6,5	5,7-7,3
60 – 69 Jahre	7	8,0	6,9-9,5	36	6,7	5,9-7,6
> 70 Jahre	5	6,6	4,8-8,5	45	6,7	6,0-7,3
Subendocardial Viability Ratio in %						
Gesamt	30	155	146-163	108	166	161-173
< 50 Jahre	10	156	137-176	7	188	167-223
50 – 59 Jahre	8	157	149-167	19	177	164-191
60 – 69 Jahre	7	155	137-173	36	164	153-174
> 70 Jahre	5	150	134-170	45	161	153-168

n = Anzahl, MW = Mittelwert; 95%CI = 95%-Konfidenzintervalle

4.6 Vergleich nichtinvasive und invasive Messmethoden - Evaluation des Vicorder® mit dem Pulmonalarterienkatheter

Zur Evaluation des Vicorder®s gegen den Pulmonalarterienkatheter (PAK) wurden Patienten ($69,6 \pm 7,0$ Jahre) der herzchirurgischen Intensivstation (ITS) rekrutiert. Die

PAK-Überwachung wurde bei 92,6% wegen einer vorangegangenen ACB-OP und 7,4% wegen einer Herzklappen-OP durchgeführt. Davon waren 30% der Patienten katecholaminpflichtig. Anamnestisch hatten alle Patienten eine arterielle Hypertonie, 85,2% eine Fettstoffwechselstörung und 37% einen Diabetes mellitus. Im Vergleich der beiden Messungsmethoden zeigten sich signifikante Korrelationen bezüglich der Herzfrequenz (HF), dem systolischen (SBD) und diastolischen Blutdruck (DBD) (siehe Tabelle 15). Für das Schlagvolumen (SV) und dem Cardiac Output (CO) konnten keine signifikanten Beziehungen der beiden Messungsmethoden erhoben werden (siehe Tabelle 15).

Tab. 15: Vergleich der Messwerte des Vicorder®'s und des Pulmonalarterienkatheters

Messwerte	Messmethode	n	MW	SD	r	p-Wert
Herzfrequenz in Schläge pro min	VICORDER®	27	91,67	5,54	0,62	<0,01
	Pulmonalarterienkatheter	27	91,37	7,96		
Systolischer Blutdruck in mmHg rechts	VICORDER®	27	129,07	12,14	0,58	<0,01
	Pulmonalarterienkatheter	27	127,52	14,37		
Diastolischer Blutdruck in mmHg rechts	VICORDER®	27	75,04	9,49	0,65	<0,01
	Pulmonalarterienkatheter	27	66,11	12,76		
Schlagvolumen in ml rechts	VICORDER®	27	71,77	14,76	0,23	0,260
	Pulmonalarterienkatheter	27	57,05	20,35		
Cardiac output in l/min rechts	VICORDER®	27	6,64	1,50	0,11	0,588
	Pulmonalarterienkatheter	27	5,30	1,67		

n= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standard Abweichung, r= Pearson-Korrelationskoeffizient

5 Diskussion

5.1 AGE-assoziierte Skin-Autofluorescence als Spiegel des Gefäßalters

Die Rolle der AGEs im Alterungsprozess und der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen wurde bereits eingehend dargestellt. In zahlreichen Evaluationsstudien konnten diese als Einflussfaktoren auf degenerative Gefäßveränderungen [167, 168] und kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus [51, 52], Hypertonie [169], Hypercholesterinämie [71] und Rauchen [55] identifiziert werden. Aufgrund der Manifestation der Arteriosklerose in Form der KHK und einem deutlichen Überwiegen der einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren in der Patientengruppe, wie Hypertonie (PG 96,3%, VG 60%), Diabetes mellitus (PG 40,7%, VG 10%), Fettstoffwechselstörungen (PG 82,4%, VG 16,7%) und dem Alter (PG 66±9,6 Jahre, VG 56,5±13,6 Jahre), sollten im Durchschnitt höhere Werte der Skin Autofluoreszenz zu messen sein. Dies bestätigte sich im Vergleich der beiden Gruppen. Es zeigten sich durchschnittlich höhere Messwerte der Skin Autofluoreszenz in der Patienten- (SAF 95% CI 2,74 – 3,02 AU) gegenüber der Vergleichsgruppe (SAF 95%CI 2,17 – 2,68 AU). Die Ergebnisse ließen sich ebenfalls innerhalb der einzelnen Altersgruppen reproduzieren.

Die Skin Autofluoreszenz (SAF) zeigte in vorangegangenen Studien eine gute Korrelation zum Alter der Probanden [12, 150, 170]. Das bestätigte sich in den Messergebnissen der Patientengruppe ($r=0,29$; $p<0,01$) und zeigt, dass dieser Zusammenhang auch auf die KHK Patienten übertragen werden kann. Wie bereits beschrieben, kommt es im Alterungsprozess des Körpers zu einer zunehmenden Akkumulation der AGEs und die Skin Autofluoreszenz stellt eine einfache Methode zur Messung dieser in der Haut dar. In zahlreichen Studien konnten Zusammenhänge zwischen AGEs mit der Gefäßsteifigkeit als Zeichen einer Gefäßalterung [12, 71, 171-173] dargestellt werden. Dabei führt der oxidative Stress zu einer endothelialen Dysfunktion [174, 175], welche durch die AGE-induzierte Gefäßversteifung [4] verstärkt wird. Die Folge sind Intima- und Mediaverdickungen, Kollageneinlagerungen und Querverlinkungen der modifizierten Proteine [4, 12, 170]. Schließlich führen all die Veränderungen zu einem Elastizitätsverlust der Gefäßwand [176] mit konsekutiver Gefäßwandversteifung. Mit zunehmender Gefäßsteifigkeit kommt es zur Zunahme des systolischen Blutdrucks (SBD) [88], des aortalen Pulsdruck (AoPP) [177] und des Augmentationsindex (AIx) [88]. Der diastolische Blutdruck (DBD) bleibt lange Zeit

konstant [80] bis er letztlich mit steigender Gefäßsteife abfällt [178]. In verschiedenen Studien [71, 171, 178, 179] konnte dieser Zusammenhang zwischen Serum-AGEs und der Pulswellengeschwindigkeit als einen weiteren Parameter der Gefäßsteifigkeit beobachtet werden. Dieser Pathomechanismus sollte sich auf die Messergebnisse übertragen und ein möglicher Zusammenhang zwischen der SAF und der Gefäßsteife erkennen lassen. In der PG konnte lediglich eine signifikante inverse Korrelation der SAF zum DBD ($r=-0,24$, $p=0,01$) gefunden werden, dies ist mit der Studienlage vereinbar [178, 179]. Eine zunehmende Reduktion des DBD als Ausdruck einer fortgeschrittenen Gefäßsteife, geht mit einer erhöhten Akkumulation von AGEs in der Haut einher. Weitere Analysen der SAF mit den genannten Parametern (SBD, AIx, AoPP) und der Subendocardial Viability Ratio (SEVR) ergaben keinen Anhalt auf eine mögliche Assoziation zur Gefäßsteifigkeit. Auch eine Assoziation zu funktionellen Parameter des Herzen in Form des Cardiac Output (CO) und des Schlagvolumens (SV) konnte nicht beobachtet werden. Jedoch muss man erwähnen, dass alle Patienten einer medikamentösen, antihypertensiven Therapie unterlagen und Vergleichsstudien einen Einfluss der antihypertensiven Medikation auf die Parameter der Gefäßsteifigkeit beschreiben [180].

Eine Studie von Simm et al. [181] zeigte eindrücklich, dass während herzchirurgischer Eingriffe aus der Perikardflüssigkeit gewonnene AGEs mit funktionellen Parametern des Herzen in Verbindung stehen. Es konnte eine inverse Korrelation der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mit den AGEs beobachtet werden. Ähnliche Ergebnisse konnten beim Diabetes mellitus und seinen Folgen auf die Herzfunktion beobachtet werden [182]. In der PG wurde präoperativ ebenfalls die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bestimmt und sollte einen ähnlichen Trend zur SAF zeigen. Eine signifikante Korrelation ($r=-0,16$, $p=0,1$) konnte in den Messungen nicht nachgewiesen werden, jedoch ließ sich eine klare Tendenz einer niedrigen LVEF mit einer erhöhten SAF beobachten.

Zusammenfassend zeigt die SAF Stärken in der Detektion der Arteriosklerose und deren kardiovaskulären Risikofaktoren. Dies konnte auch auf die beobachteten KHK Patienten übertragen werden. Damit stellt sie eine einfache, kostengünstige und nicht-invasive Möglichkeit zum Screening, zur Primär- und Sekundärprävention der KHK dar. Ihre Verbindung zu altersassoziierten Gefäßveränderungen ist nützlich zur Abschätzung des Gefäßalters. Eine Assoziation konnte in unserem Patientengut lediglich mit dem DBD dargestellt werden. Diese inverse Korrelation zeigt, dass eine zunehmende Gefäßsteifigkeit mit einer verstärkten Akkumulation von AGEs in der Haut einhergeht.

5.2 Gefäßalterung und deren Auswirkung bei hochgradiger KHK

5.2.1 Gefäßsteifigkeit und die Folgen bei Patienten mit ACB-OP

Die KHK ist mit einer arteriosklerotischen Degeneration der arteriellen Gefäßwand assoziiert und es kommt im Verlauf zu einer zunehmenden Gefäßsteifigkeit. Um die Gefäßsteifigkeit am besten zur Darstellung zu bringen, eignen sich v.a. der aortale Pulsdruck (AoPP) und der Augmentationsindex (Alx) [88, 177, 183]. Das Fortschreiten der Gefäßsteifigkeit hat hämodynamische Veränderungen zur Folge. Mit Abnahme der Windkesselfunktion der Aorta kommt es zum Anstieg des systolischen Blutdrucks (SBD) und gleichzeitiger Senkung des diastolischen Blutdrucks (DBD) [88]. Weiter konnte in verschiedenen Studien eine altersabhängige Zunahme des AoPP und eine enge Beziehung mit der Gefäßsteifigkeit gezeigt werden [88]. Diese Veränderungen sollten sich in den Messwerten der Patientengruppe (PG) nachvollziehen lassen. In der Analyse der PG konnten diese Ergebnisse reproduziert werden. Signifikante Korrelationen ließen sich zwischen dem AoPP und dem Alter ($r=0,26$, $p<0,01$), sowie mit dem SBD ($r=0,81$, $p<0,01$) herstellen. Studien zeigten ebenfalls, dass mit einem erhöhten AoPP die kardiovaskuläre und speziell die koronare Mortalität ansteigt [184]. Der AoPP gilt als starker, unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten nach koronarer Intervention [185]. Der Alx stellt den prozentualen Anteil des Augmentationsdrucks am AoPP dar. Seine besondere Aussagekraft ergibt sich bezüglich dem kardiovaskulären Risiko [186] und der KHK [187, 188]. Es konnten signifikante Korrelationen zwischen dem Alx und dem koronaren Plaqueload [87] hergestellt werden. Weber et al. bezeichnet den Alx sogar als einen unabhängigen, eigenständigen Risikofaktor der KHK [87]. Insgesamt sind die beschriebenen Parameter der Gefäßsteifigkeit den herkömmlichen kardiovaskulären Risikofaktoren überlegen [188, 189]. Da die Probanden der PG alle an einer schweren Arteriosklerose mit klinischer Manifestation v.a. an den Koronargefäßen litten, wurden hohe Werte des AoPP und des Alx der Patienten- gegenüber der Vergleichsgruppe angenommen. Jedoch konnte sich diese Annahme nicht bestätigen und es zeigten sich in der vorliegenden Studie keine relevanten Unterschiede des AoPP und dem Alx in beiden Gruppen. Es ließ sich in der VG eine größere Spannweite der Messparameter beobachten. Die Anzahl der Probanden der VG war höchstwahrscheinlich zu klein und sie zeigten eine verhältnismäßig hohe Zahl von kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertonikern 60%, Rauchern /Ex-Rauchern 40%), was bekanntlich zu einer Arterioskleroseentstehung und damit einer Gefäßversteifung beiträgt. Des Weiteren sind zahlreiche weitere Einflussfaktoren auf den Alx und AoPP, wie sportliche Aktivität,

Blutfettwerte, ethnische Herkunft und morphologische Eigenschaften [80, 81, 186, 190] bekannt, welche in der Auswahl der VG keine Beachtung fanden.

Die Beziehung des aortalen Pulsdruck und des Augmentationsindex zur fortschreitenden Gefäßsteifigkeit konnte, wie sie bereits durch vorangegangene Studien gezeigt wurden, an den beobachteten KHK-Patienten reproduziert werden. Es zeigt, dass sich die beiden Messparameter zur Verlaufskontrolle einer fortschreitenden Gefäßsteife eignen. Ein Unterschied zur Vergleichsgruppe ließ sich jedoch nicht finden, was höchstwahrscheinlich der Auswahl der Probanden der VG zu zuschreiben ist.

5.2.2 Subendocardial Viability Ratio als Index der kardialen Arbeitsbelastung bei Patienten mit hochgradiger KHK

Die Subendocardial Viability Ratio (SEVR) ist ein kombiniertes Maß, bestehend aus dem myokardialen O₂-Bedarf und der potentiellen subendokardialen Blutzufuhr. Der O₂-Bedarf drückt sich in Form des systolischen Druck-Zeit-Integral aus und ist damit abhängig von der Herzfrequenz, dem Ejektionsdruck und der myokardialen Kontraktion [90, 91]. Die subendokardiale Blutzufuhr wird durch das diastolische Druck-Zeit-Integral beschrieben und zeigt eine Abhängigkeit zum Cardiac Output (CO), zur Durchgängigkeit der Koronargefäße und zur Dauer der Diastole [148]. Dieser Berechnungsalgorithmus spiegelte sich in der Beziehung der Messwerte zur SEVR wieder und konnte in der Auswertung nachvollzogen werden. Daher zeigten sich signifikante Korrelationen zur Herzfrequenz ($r=-0,25$, $p=0,01$), zum systolischen Blutdruck ($r=-0,30$, $p<0,01$), zum Schlagvolumen ($r=-0,47$, $p<0,01$) und zum CO ($r=-0,60$, $p<0,01$). Auffällig erscheint in der Auswertung, dass beim Vergleich der SEVR in der Patienten- mit der Vergleichsgruppe durchschnittlich höhere Werte in dieser zu beobachten waren. Eine Erklärung könnte der Einfluss einer antihypertensiven Therapie mit β -Blockern, ACE-Hemmern und Diuretika auf die Herzfrequenz, die Vorlast und konsekutiv auf die Auswurfleistung des Herzens sein. Dieses Phänomen wurde bereits in vorangegangenen Studien zur SEVR beschrieben [183].

Des Weiteren beschreibt die aktuelle Studienlage eine altersabhängige Assoziation [191] der SEVR. Diese Vermutung konnte bestätigt werden. Das Alter korreliert signifikant mit der SEVR ($r=-0,27$, $p<0,01$) und geht bei steigendem Lebensalter mit einer erniedrigten SEVR einher. Ein Zusammenhang der SEVR zu kardiovaskulären Risikofaktoren [96, 97, 192] legt die Vermutung nahe, dass eine fortschreitende

Gefäßwandversteifung mit einer Reduktion der SEVR einhergeht. Dieser Verdacht wird verstärkt mit der Assoziation der SEVR zu chronischen Erkrankungen [92, 94, 191, 192] die zu einer zunehmenden Gefäßsteife beitragen oder deren Folgeerkrankung darstellen. Eine vorangegangene Studie von Chemla et al. [183] konnte keinen signifikanten Zusammenhang der SEVR zum Pulsdruck und Augmentationsindex (AIx) erbringen. In der Analyse der Patientengruppe wurde ebenfalls auf mögliche Beziehungen der SEVR zu verschiedenen Messwerten der Pulswellenanalyse getestet. Dabei zeigten sich hochsignifikante Korrelationen der SEVR zum aortalen Pulsdruck (AoPP; $r=-0,47$, $p<0,01$) und der Pulswellengeschwindigkeit (PWV; $r=-0,36$, $p <0,01$). Beide Werte sind Schlüsselparameter der degenerativen Veränderungen großer Arterien [88]. Ein Zusammenhang zum AIx konnte hier ebenfalls nicht beobachtet werden. In der Betrachtung des Schweregrades der KHK bzgl. der Anzahl der stenotisch verengten Herzkranzgefäße zeigte sich mit zunehmender Schwere der KHK eine Reduktion der SEVR. Die Messungen bestätigen also den bereits in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen einer Reduktion der SEVR und dem Fortschreiten der Gefäßsteifigkeit und dem Schweregrad der KHK. Sie kann also ebenfalls zur Beurteilung herangezogen werden.

Die SEVR eignet sich also gut zur Beurteilung einer fortgeschrittenen Gefäßsteifigkeit. Es ließen sich hochsignifikante Korrelationen zu Schlüsselparameter der degenerativen Veränderungen großer Arterien (AoPP, PWV) beobachten. Weiterhin zeigte sich ein klarer Zusammenhang der SEVR zum Alter der Probanden. Speziell bei KHK-Patienten lässt sich mit ihr der Schweregrad der Erkrankung einschätzen, was einen Einsatz in der Verlaufsdagnostik möglich machen könnte. Zusammenfassend kann man sagen, dass die SEVR einen interessanten Parameter in der Detektion arteriosklerotischer Veränderungen und der Verlaufsbeurteilung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt und eine weitere Evaluation durch Studien erfolgen sollte.

5.3 Hämodynamische Veränderungen des KHK-Patienten

Wie bereits eingehend beschrieben kommt es aufgrund der arteriosklerotischen Veränderungen der Aorta zur Erhöhung des Pulsdrucks und des systolischen Blutdrucks. Die Folge ist eine chronische Nachlasterrhöhung des linken Ventrikels, welches konsekutiv zur Linksherzhypertrophie und damit Steigerung des myokardialen O₂-Bedarfes [80] führt. Zusätzlich erfolgt die Abnahme der koronaren Perfusion durch den erniedrigten diastolischen Blutdruck [88]. Die Zunahme der Gefäßsteifigkeit zeigt

sich durch eine Veränderung der Hämodynamik mit einem konsekutiven Abfall des Schlagvolumens (SV) und des Cardiac Outputs (CO) gegen den steigenden Pulsdruck und durch den Verlust der Windkesselfunktion der Aorta. Mit der arteriosklerotischen Lumeneinengung der Koronargefäße im Rahmen der KHK, wird diese Situation zusätzlich verschlimmert [146]. Der beschriebene Zusammenhang sollte sich in den Messungen widerspiegeln. Zum einen sollten in der Patientengruppe gegenüber der Vergleichsgruppe niedrigere Werte des SV und des CO zu beobachten sein. Zweitens müssten sich die pathophysiologischen Zusammenhänge in den Messungen der Pulswellenanalyse des Vicorder®s zeigen. Bezüglich der beiden Gruppen konnten keine relevanten Unterschiede zwischen dem SV und dem CO beobachtet werden. Eine Erklärung lässt sich, wie bereits erwähnt, anhand der ähnlichen Verteilung des kardiovaskulären Risikoprofils der Beobachtungsgruppen finden. Dies zeigte sich bereits in der Auswertung des aortalen Pulsdrucks und des Augmentationsindex. Jedoch konnten signifikante Korrelationen zwischen dem CO und dem Augmentationsindex (AIx, $r=-0,22$, $p=0,025$), sowie der Subendocardial Viability Ratio (SEVR; $r=-0,59$, $p<0,01$) nachgewiesen werden. Damit können hämodynamische Parameter in der Detektion von degenerativen Prozessen der Gefäße durchaus Anwendung finden. Ein Einsatz in der Primär- und Sekundärprävention der KHK sollte durch weitere Verlaufsstudien evaluiert werden.

5.4 Risikofaktorenanalyse der Patientengruppe

5.4.1 Postoperatives Outcome der Patientengruppe

Zum Vergleich der postoperativen Outcome-Ereignisse der Patientengruppe (PG) habe ich die Bundesauswertung der Koronarchirurgie des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA) herangezogen. Das AQUA-Institut ist ein Dienstleistungsunternehmen, das sich auf Qualitätsförderungsprojekte im Gesundheitswesen spezialisiert hat und seit 2009 im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses die bundesweite und sektorenübergreifende Qualitätssicherung im Gesundheitswesen umsetzt. Die Datenerhebung erfolgt anonymisiert mit einem standardisierten Protokoll oder einer speziellen Computersoftware und wird anschließend von den beteiligten Institutionen an das AQUA-Institut geschickt. Dieses wertet die Datensätze aus und verfasst jährliche Bundesauswertungen zur Qualitätssicherung. Für das Erfassungsjahr 2011 der

Koronarchirurgie wurden insgesamt 66.372 Probanden aus 99 verschiedenen Krankenhäusern erfasst [193].

Betrachtet man die Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2011 der AQUA bekommt man einen guten Eindruck über die Häufigkeiten des Auftretens verschiedener Outcome-Ereignisse in der Bundesrepublik Deutschland [193]. Gegenüber dem Bundesdurchschnitt sollte die beobachtete Patientengruppe (PG) ähnliche Häufigkeitsverteilungen im postoperativen Outcome aufweisen. Es zeigten sich in der PG gegenüber der AQUA-Auswertung im Durchschnitt weniger Ereignisse des postoperativen Low Cardiac Output Syndrome (LOS; PG 0,9%, AQUA 7,4%), von Schlaganfällen, von Reanimationen, des Durchgangssyndroms, der respiratorischen Insuffizienz mit notwendigen Reintubationen und Nierenversagen. Dem Bundesdurchschnitt ähnlich war die Rate der Rethorakotomien mit ca. 5%. Erhöht war die Häufigkeit der Postinfarktereignisse (PG 3,7%, AQUA 1,2%), dabei wurden Infarktereignisse mit dem Vorliegen der Kriterien eines akuten ST-Hebungsinfarktes (STEMI) und/ oder eines signifikanten Enzymmusters definiert. In der PG konnte eine geringere Mortalität (PG 0,9%, AQUA 3%), aber eine längere Durchschnittsliagedauer (PG $16,5 \pm 11,3$ Tage, AQUA 8-14 Tage) beobachtet werden. Auch bezüglich des Outcome postoperatives Vorhofflimmern/ -flattern zeigte sich gegenüber der Literaturangaben (30-40% [15, 17]) eine niedrigere Rate von 24,1%. Wahrscheinlich sind die Komplikationsraten der PG niedriger, da die AQUA-Erfassung wesentlich höhere Fallzahlen ($n= 66.372$) aufweist und auch herzchirurgische Abteilungen mit höheren Komplikationsraten einschließt. Die niedrige Gesamtmorbidität und -mortalität ist durch die sehr geringe Anzahl der dringlichen OP-Indikation mit 5,6% und der Notfalloperation mit 1,9% bei sonst elektiven ACB-OPs in der PG zu erklären. Die Dringlichkeit mit der die ACB-OP durchgeführt werden muss, stellt einen eigenständigen Risikofaktor für das postoperative Outcome dar. Je weiter die KHK fortgeschritten ist, desto höher ist das Risiko für den Patienten postoperative Komplikationen zu entwickeln. Beispielsweise stellt die Dringlichkeit der operativen Intervention einen wichtigen Punkt in der Berechnung der European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Euro-SCORE) Systeme dar [27, 194, 195]. Diese Annahme ließ sich auch in der PG beobachten und es zeigte sich ein höheres Risiko für die dringliche und notfallmäßige ACB-OP ein MACCE (elektiv 5% versus dringlich/notfallmäßig 12,5%) oder ein Non-MACCE (elektiv 47% versus dringlich/notfallmäßig 62,5%) zu entwickeln.

Eine weitere sehr gefürchtete Komplikation nach operativen Eingriffen stellt die Wundinfektion dar. Diese trägt erheblich zur Morbidität und Mortalität chirurgischer

Patienten bei. Unter den Krankenhausinfektionen stellen postoperative Wundinfektionen die zweithäufigste Infektion dar und sind für erhebliche Mehrkosten während der Hospitalisation verantwortlich [196]. Nach den CDC-Kriterien (Center for Disease Control) erfolgt die Einteilung in oberflächliche und tiefe Infektionen, sowie Infektionen mit Organbeteiligung [197]. Die generelle postoperative Wundinfektionsrate wird in der Literatur mit 2% und speziell für die isolierte Koronarchirurgie mit 2,9% angegeben [198, 199]. In der PG konnte bei 2,8% der Probanden eine Wundinfektion ermittelt werden. Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben in der Literatur überein. Es gibt zahlreiche Einflussfaktoren, die nachweislich die Wundheilung beeinflussen, wie beispielsweise Notfalleingriffe [200], ASA-Einteilung (American Society of Anesthesiologists) ≥ 3 [201], Vasokonstriktoren und intraoperative Hypothermie [198]. Des Weiteren begünstigen zahlreiche Risikofaktoren, wie schlecht eingestellter Diabetes mellitus, chronischer Tabakkonsum, Adipositas und hohes Lebensalter die Wundheilung ebenfalls [202, 203]. Aufgrund der sehr kleinen absoluten Anzahl der manifesten Wundheilungsstörungen konnten keine Zusammenhänge mit den prä- und postoperativ erhobenen Daten getroffen werden.

5.4.2 Euro-SCORE und postoperatives Outcome

Wie bereits beschrieben, gehört die Mortalität in die Gruppe der Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE). Zur Abschätzung der postoperativen Mortalität findet die European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Euro-SCORE) in der Herzchirurgie Anwendung [24]. Dabei lassen sich drei verschiedene Scores unterscheiden. Den additiven EuroSCORE entwickelte Nashef et al [27] anhand einer Regression klinischer und demographischer Daten von über 19.000 Patienten. Prognosefaktoren wurden evaluiert, die nachweislich die postoperative Mortalität nach herzchirurgischen Operationen beeinflussen und in einem Punktesystem zusammengefasst. Dieser Score zeichnet sich v.a. durch seine einfache, benutzerfreundliche Anwendung aus. Es handelt sich um eine Bedside-Methode, welche ohne spezielles Equipment durchgeführt werden kann [204]. Studien zeigten für diesen Wert eine gute Voraussagekraft für die Gesamtmortalität, aber eine unzureichende individuelle Aussage zum postoperativen Mortalitätsrisiko von v.a. multimorbiden Patienten [30]. Mit der Einführung des logistischen EuroSCORE sollte die individuelle Risikoabschätzung durch eine zusätzliche Regressionsgleichung verbessert werden [194]. Dieser machte nun eine realistischere Darstellung des postoperatives

Mortalitätsrisikos v.a. für High-Risk-Patienten möglich und war sogar für Subgruppen geeignet [204]. In Evaluationsstudien des additiven und logistischen EuroSCORE zeigten sich jedoch immer wieder Überschätzungen des Risikos bei älteren High-Risk-Patienten [28, 31, 205]. Hinzu kam, dass durch den technischen und wissenschaftlichen Fortschritt in der Herzchirurgie eine Reduktion der postoperativen Mortalität zu verzeichnen war [195]. Es erfolgte eine Aktualisierung des Scoresystems. Durch eine erneute Regressionsanalyse an über 12.600 Patienten entstand der EuroSCORE II [195]. Wie beschrieben bilden die verschiedenen EuroSCORE-Systeme gute Hilfsmittel zur Detektion von High-Risk-Patienten und werden zum Abschätzen des postoperativen Mortalitätsrisikos angewendet. Die postoperative Morbidität und Mortalität beeinflussen sich dabei gegenseitig [25]. Man sollte annehmen, dass die verschiedenen EuroSCORE-Systeme auch mit den MACCE, Non-MACCE und einer längeren Krankenhausverweildauer assoziiert sind. In der Analyse konnten jedoch keine signifikanten Korrelationen der verschiedenen EuroSCORE Systeme mit den MACCE- und Non-MACCE oder der Verweildauer beobachtet werden.

Anhand der verschiedenen EuroSCOREs wurden die Patienten in Risikogruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte wie bereits beschrieben in Low-Risk- und High-Risk-Patienten. Dabei zeigten sich große Unterschiede in der Anzahl der High-Risk-Patienten der einzelnen EuroSCORE-Systeme. Mit Hilfe der additiven EuroSCORE wurden 45,4%, mit der logistischen EuroSCORE 77,8% und mit der EuroSCORE II 2,7% der PG als High-Risk-Patienten eingestuft. Bei einer postoperativen Gesamtmortalität von 0,9% scheint der EuroSCORE II das postoperative Risiko der Patientengruppe am besten eingeschätzt zu haben. Die Analyse zeigt, dass der EuroSCORE lediglich zur Einschätzung der postoperativen Mortalität und Detektion von Risikogruppen Anwendung finden sollte. Dabei zeichnete sich der EuroSCORE II als realistischste Darstellung des postoperativen Mortalitätsrisikos aus. Eine Aussage zu MACCE und Non-MACCE ist in dieser PG nicht möglich gewesen.

5.4.3 Präoperative Messungen und postoperatives Outcome

Nun folgt eine Analyse der präoperativ erhobenen Messwerte der Patientengruppe bezüglich ihrer Aussagekraft zu MACCE-, Non-MACCE-Ereignissen und der Krankenhausverweildauer. Einzelne Betrachtung fanden die Skin Autofluoreszenz (SAF), der aortale Pulsdruck (AoPP), der Augmentationsindex (Aix) und die Subendocardial Viability Ratio (SEVR).

Verschiedene Studien verweisen auf die SAF als starken, unabhängigen Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität beim Diabetes mellitus, nach stattgefundenem Herzinfarkt und bei Hämodialyse-Patienten [73, 206-209]. Weiter konnten hohe AGE-Spiegel der Perikardflüssigkeit nach herzchirurgischen Operationen mit negativen Outcome-Ereignissen, wie MACCE, längeren postoperativen Beatmungszeiten und längerer postoperativer intensivmedizinischer Überwachung in Verbindung gebracht werden [181]. Darüber hinaus konnte in Tiermodellen durch Erhöhung der AGE-Anteile in der Nahrung, eine verzögerte Wundheilung festgestellt werden [210, 211]. Diese prognostischen Eigenschaften sollten sich nach aortokoronarer Bypassoperationen (ACB-OP) in der Auswertung der Outcome-Ereignisse widerspiegeln. In der Analyse ließen sich jedoch keine relevanten Zusammenhänge zu MACCE beobachten. Bezüglich der Non-MACCE zeigten sich Tendenzen zu einer hohen SAF beim Auftreten eines Durchgangssyndroms (Odds Ratio; OR 1,8; CI 0,4–7,8), einer Sepsis und von Wundheilungsstörungen (OR 1,4; CI 0,5-4,4). Eine Korrelation zur Krankenhausverweildauer konnte nicht beobachtet werden. Bei einer größeren Fallzahl der Probanden ließen sich die Ergebnisse höchstwahrscheinlich besser beurteilen. Außerdem werden mit der Skin Autofluoreszenz nicht nur AGEs, sondern auch andere autofluoreszierende Substanzen in der Haut erfasst [212], was zu einer gewissen Variabilität der Messergebnisse führt [74, 213]. Eine weitere Erklärung ergibt sich aufgrund der Heterogenität [1] der AGEs, welche einen Vergleich der verschiedenen AGE-Klassen untereinander mit deren Wirkung auf den Organismus nur bedingt möglich macht. Mit der Methode der Skin Autofluoreszenz lassen sich in dieser Studie die Outcome-Ereignisse nur erahnen und eine Voraussage ist nicht möglich.

Der AoPP gilt als starker, unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten nach koronarer Intervention [185, 214]. Weitere Studien zeigten, dass mit einem erhöhten AoPP die koronare Mortalität ansteigt [184, 215]. Auch der Alx wird in der Literatur in Zusammenhang gebracht mit dem Risiko zu kardiovaskulären Komplikationen [188, 216] und MACCE bzw. kardiovaskulärem Tod [187] nach koronarer Intervention. Unter der Annahme, dass ein erhöhter AoPP und Alx mit einer gesteigerten postoperativen Morbidität und Mortalität einhergeht, wurden die Parameter bezüglich der Aussagekraft zu den beobachteten Outcome-Ereignissen und der Krankenhausverweildauer analysiert. Dabei ließen sich keine relevanten Zusammenhänge zwischen erhöhten AoPP- und Alx-Werten mit MACCE, Non-MACCE oder einer längeren Verweildauer der Patienten beobachten. Jedoch zeigte sich eine Tendenz zu einem erhöhtem Risiko bezüglich des postoperativen Auftretens des Durchgangssyndroms (OR 2,8; CI 0,5-14,4) und einer Sepsis bei erhöhtem AoPP. In der

Betrachtung der einzelnen kardiovaskulären Ereignisse, wie postoperativer Herzinfarkt und Schlaganfall, konnten keine weiteren Zusammenhänge zum AoPP oder Alx gefunden werden. Betrachtet man die vorangegangenen Studien der Risikostratifizierung von kardiovaskulären Ereignissen, ergibt sich in dieser Studie ein besonderes Patientengut. Nämlich KHK-Patienten mit notwendiger ACB-OP und wesentlich schlechteren vitalen Voraussetzungen als in den Beobachtungsgruppen der erwähnten Studien. Bei diesem Patientengut muss man von vornherein von höheren Ausgangswerten des AoPP und des Alx als üblich ausgehen, da das Fortschreiten der Arteriosklerose immerhin schon so weit ist, dass operative Maßnahmen zur koronaren Revaskularisation notwendig sind. Deswegen sind diese Parameter möglicherweise wenig geeignet zur postoperativen Risikoabschätzung der beschriebenen Outcome-Ereignissen.

Als nächstes erfolgte die Betrachtung der SEVR. Diese gilt im klinischen Alltag als diagnostisches Tool zur Beurteilung der koronaren Mikrozirkulation [94, 95] und es konnten starke Assoziationen zu kardiovaskulären Risikofaktoren [96, 97, 192] nachgewiesen werden. Ein Nutzen zeigte sich ebenfalls in der Früherkennung des kardiovaskulären Risikos [92, 191] und der Mortalität [93] im Rahmen verschiedener chronischer Erkrankungen. Wie bereits beschrieben, gilt eine Reduktion der SEVR auf 50% als Hinweis auf eine subendokardiale Ischämie [94]. In der Analyse der Outcome-Ereignisse wurde auf diese Zusammenhänge geprüft und es sollten sich diese in der PG reproduzieren lassen. Zum generellen Auftreten von MACCE, Non-MACCE und der Krankenhausverweildauer konnten keine Korrelationen gefunden werden. Deshalb erfolgte die Beurteilung der einzelnen Ereignisse der MACCE. Dabei konnte beobachtet werden, dass ein peri-/ postoperativer Herzinfarkt (OR 5,1; CI 0,5-51,1) und eine postoperative kardiale Dekompensation mit einer niedrigen SEVR einhergeht. Ebenfalls zeigte sich in der präoperativen Auswertung eine Reduktion der SEVR mit zunehmenden Schweregrad der KHK, welches den Nutzen der SEVR zur Früherkennung des kardiovaskulären Risikos unterstreicht. Die Analyse der einzelnen Non-MACCE ließ den Zusammenhang einer niedrigen SEVR mit dem postoperativen Auftreten eines Durchgangssyndroms (OR 1,7; CI 0,4-7,1) und einer respiratorischen Insuffizienz (OR 3,6; CI 0,8-15,3) herstellen. Bei einem größeren Patientenkollektiv mit höheren Fallzahlen sollten diese Zusammenhänge weiter evaluiert werden. Dabei könnte sich die SEVR in Zukunft als guter Prädiktor zur Abschätzung des Risikos für bestimmte Ereignisse nach ACB-OP als nützlich erweisen und bestehende Risikoscores in ihrer Aussagekraft ergänzen.

Abschließend muss man jedoch noch darauf hinweisen, dass eine Beurteilung des postoperativen Risikos nur mit einer höheren Fallzahl sinnvoll ist. Betrachtet man einmal das Risiko der postoperativen Mortalität und dem Auftreten der beobachteten Outcome-Ereignisse nach ACB-OP, zeigen sich sehr niedrige Risikoraten. Aufgrund des Fortschritts der Operationstechnik und –verfahren sind heutzutage sehr gute postoperative Ergebnisse mit niedrigen Komplikationsraten zu verzeichnen. Aus diesem Grund steigen die Fallzahlen der Patienten möglicher Studien zur Risikostratifikation bei ACB-OP in die Höhe [217]. Man muss also ein sehr viel größeres Patientenkollektiv rekrutieren. Weiterhin spielt die Heterogenität der PG, bezüglich ihrer Vorerkrankungen und deren medikamentösen Therapien ebenfalls eine Rolle, welche möglicherweise nicht immer die adäquate Beachtung fand [217]. Die Ergebnisse können in einer zukünftigen Arbeit an einem größeren Kollektiv weiter evaluiert werden, um eine definitive Aussage des Nutzens dieser Parameter machen zu können.

5.5 Evaluation des Vicorder®s mit dem Pulmonalarterienkatheter

Aufgrund der komplikationsreichen [121, 149] und sehr kostenintensiven [123] Verfahren des invasiven hämodynamischen Monitoring ist das Interesse an alternativen nicht-invasiven und kostengünstigeren Verfahren sehr hoch. Der Vicorder® ist ein interessantes Gerät, welches sich derzeit auf dem Markt behauptet, jedoch ist die Validität recht unklar [114]. Bezüglich der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) zeigte er hochsignifikante Korrelationen in Studien zu Referenzgeräten, wie dem SphygmoCor [130, 131]. Auch konnten Vorteile in der Reliabilität [131] und Reproduzierbarkeit [130] der Messergebnisse zu seinen Mitkonkurrenten bestätigt werden. Jedoch ist die Studienlage zur Validität der Pulswellenanalyse nicht zufriedenstellend geklärt. Pucci et al [218] beschäftigte sich mit der Validation des Vicorder®s und des SphygmoCor® gegenüber einer invasiven Messung während Herzkatheter-Untersuchungen und verglich die zentralen Blutdrücke gegeneinander. Hierbei konnte eine gute Übereinstimmung der Werte des zentralen systolischen Blutdrucks (SBD) des Vicorder® mit der invasiven Messmethode gezeigt werden. Der zentrale diastolische Blutdruck (DBD) wurde jedoch im Durchschnitt vom Vicorder® höher eingeschätzt. Weiter beobachtete Pucci et al. [132] signifikante Korrelationen der zentralen Blutdruckwerte des Vicorder®s mit den während Koronarangiographien bestimmten Werten. Der Vicorder® zeigt sich somit als einfache Alternative zur nicht-invasiven Bestimmung zentraler Blutdruckwerte [132]. Eine Dissertation von Deffenu et al. [219] befasste sich

mit möglichen Korrelationen zwischen dem Pressure Recording Analytical Method (PRAM) und dem Vicorder® bezüglich des Cardiac Outputs (CO) und des Schlagvolumens (SV). Das PRAM-System (Mostcare FIAB SpA) ist ein Monitor zur kontinuierlichen Überwachung des CO und zeigte in vergangenen Studien eine gute Übereinstimmung der Messergebnisse mit der PiCCO-Methode [220] und Thermodilution [221]. An 20 Patienten der operativen Intensivstation (ITS) beobachtete man eine signifikante Übereinstimmung des CO und des SV beider Methoden bei Patienten mit einer Herzfrequenz (HF) < 70 Schlägen pro Minute. Aber bei Patienten mit einer HF > 70 Schlägen pro Minute konnte keine signifikante Korrelation erkennbar werden. Der Vicorder® gab durchschnittlich höhere Werte für das CO und das SV an. In der im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit untersuchten Gruppe zur Evaluation des Vicorder®'s sollten sich ähnliche Beobachtungen machen lassen. In dieser Studie findet man ebenfalls signifikante Übereinstimmungen bezüglich der zentralen Blutdrücke und bestätigt die Validität des Vicorder®'s bezüglich der zentralen Blutdruck-Messungen. In den Messungen des CO und des SV wurden die gemessenen Werte vom Vicorder® generell zu hoch eingeschätzt und eine Korrelation mit den Werten des Pulmonalarterienkatheters konnte nicht nachgewiesen werden. Die beobachteten Probanden waren alle Patienten der herzchirurgischen ITS. Die Messungen erfolgten postoperativ und zur Blutdruck-Stabilisierung waren zum Teil Katecholamine (30%) nötig. Ein Problem der Messungsmethodik des Vicorder®'s besteht wahrscheinlich in der Ableitung der Pulswelle zur Berechnung des CO und des SV vom Oberarm des Patienten, was bei einer Kreislaufzentralisation zu Messfehlern und damit zu einer fehlerhaften Berechnung des CO und SV führen kann. Postoperativ waren HF von über 80 /min nötig, um ein effektives CO und damit eine ausreichende Versorgung des Körpers mit oxygeniertem Blut zu erreichen. Dies wurde durch eine frequenzkontrollierte, externe Herzschrittmacherstimulation erreicht. Durchschnittlich zeigten die Probanden deshalb eine HF von ca. 90 /min, was ähnlich wie in den anderen Untersuchungen mit dem Vicorder® zu einer fehlerhaften Berechnung beigetragen haben könnte. Diese Vermutung wurde gleichwohl von Deffenu [219] gestellt. Zukünftig sollten weitere Verbesserungen des Berechnungsalgorithmus des Vicorder®'s vorgenommen werden. Trotz alledem liefert der Vicorder® verlässliche Daten zu den zentral abgeleiteten Blutdrücken und findet berechtigt seinen Platz im klinischen Monitoring und der kardiovaskulären Diagnostik. Weiter zeigten sich in der präoperativen Messung der PG mit dem Vicorder®, signifikante Korrelationen des CO ($p=0,05$) und des SV ($p<0,01$) mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Also scheinen die präoperativ erhobenen Messwerte der Hämodynamik sinnvoll zu sein und diese gut einzuschätzen.

5.6 Limitationen der Studie

Wie bereits in den jeweiligen Kapiteln beschrieben, zeigten sich mögliche Schwachstellen während der Ergebnisauswertung, deren Einfluss auf die Studienergebnisse unklar ist, jedoch in Betracht gezogen werden müssen. Die gewählte PG besteht aus Probanden mit einer operationspflichtigen KHK und einer individuellen Krankheitsgeschichte. Man muss also der schlechten Ausgangslage der kardiovaskulären Situation auf die Messergebnisse Beachtung schenken. Wie bereits beschrieben, besteht eine direkte Verbindung zwischen den Messwerten und arteriosklerotischen Veränderungen, die bei manifester KHK häufig schon ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hat. Weiterhin ist der Einfluss der vorangegangenen Medikamententherapie jedes einzelnen Probanden auf die Messergebnisse unklar. Therapeutisches Ziel ist beispielsweise der Einfluss verschiedenster antihypertensiver Medikamente auf die Hämodynamik des Herzens. Diesem Aspekt über mögliche medikamentöse Beeinflussung der Messergebnisse und der daraus resultierenden Heterogenität der Patientengruppe wurde in der vorliegenden Studie keine gesonderte Betrachtung geschenkt. Einen weiteren Schwachpunkt der Studie stellen die Fallzahlen der gewählten Beobachtungsgruppen dar. Wie bereits in der Literatur beschrieben wird, zeigen sich aufgrund der fortschreitenden Modernisierung der OP-Verfahren in der Koronarchirurgie niedrige Risikorate bzgl. postoperativer Morbidität und Mortalität. Das hat zur Folge, dass mit den gewählten Fallzahlen mögliche präoperative Prognosefaktoren nur erahnt werden können und ein größeres Patientenkollektiv rekrutiert werden muss, um genaue Aussagen treffen zu können. Bezüglich der Vergleichsgruppe fiel auf, dass die Probanden einen hohen Anteil an kardiovaskulären Risikofaktoren aufwiesen, welche wie bereits eingehend beschreiben, direkten Einfluss auf die erhobenen Messwerte nehmen. Das könnte die Aussagekraft der vergleichenden Parameter der beiden Gruppen abgeschwächt haben. In Bezug auf die Messungen erfolgte vor Beginn der Studie eine ausführliche Einführung im Umgang mit den Messgeräten. Mögliche Fehlerquellen wurden recherchiert, identifiziert und Best möglichst ausgeschaltet. Die Messungen während der Herzkatheteruntersuchung und der transthorakalen Echokardiographie erfolgten von externen Stellen und entzogen sich einer möglichen Standardisierung, deshalb können untersucherabhängige Schwankungen der Messwerte nicht ausgeschlossen werden.

6 Zusammenfassung

Arteriosklerotisch bedingte Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren 2010 verantwortlich für ca. 15% der Krankenhausaufenthalte in der Bundesrepublik und stellen in Deutschland die häufigste Todesursache dar. Gefürchtetste Manifestation ist die koronare Herzkrankheit (KHK) als häufigste Todesursache in Industriestaaten. Therapeutisch hilft häufig nur noch eine operative Versorgung in Form einer aortokoronaren Bypassoperation. Mit einem operativen Mortalitätsrisiko von ca. 3% und einer 5-Jahresüberlebensrate von 83 – 90% bildet sie damit einen wichtigen Eckpfeiler in der Versorgung der KHK. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Evaluation von zwei nicht-invasiven Messmethoden. Betrachtet wurde die Skin Autofluoreszenz (SAF) des AGE-Reader™^s, sowie die Pulswellenanalyse (PWA) und die Bestimmung hämodynamischer Parameter durch den Vicorder®. Die jeweiligen Messwerte der Patientengruppe ließen sich in die aktuelle Literatur einordnen und deren Beobachtungen konnten zum größten Teil reproduziert werden. Dabei zeigten v.a. der aortale Pulsdruck (AoPP) und die Subendocardial Viability Ratio (SEVR) Stärken in der Verlaufsbeurteilung der arteriosklerotisch bedingten Gefäßdegeneration bei KHK-Patienten. Im Vergleich der Patientengruppe mit einer Vergleichsgruppe konnten deutliche Unterschiede der SAF beobachtet werden, was den Einsatz dieser im Screening, der Primär- und Sekundärprophylaxe von KHK-Patienten möglich macht. Einen Zusammenhang der SAF als altersbedingte Akkumulation von AGEs in der Haut mit einer zunehmenden Gefäßwandversteifung der großen Arterien ließ sich an einer inversen Korrelation zum diastolischen Blutdruck finden. Das zeigt zum einen, dass die beobachteten Parameter ebenfalls für KHK-Patienten Anwendung finden und zum anderen diese in der präoperativen Betrachtung der Patienten bzw. in der Verlaufskontrolle integriert werden können.

Aufgrund der Modernisierung der operativen Durchführung und Überalterung der Gesellschaft, liegt aktuell ein immer älter werdendes Patientengut vor. Damit verbunden ist eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität, welche oft mit einer längeren Krankenhausverweildauer und einem größeren Kostenaufwand einhergeht. Deshalb ist es wichtig präoperativ Risikopatienten identifizieren zu können, um eine adäquate Nutzen-Risiko-Abschätzung und eine Ökonomisierung des Gesundheitssystems durch Planung des postoperativen Verlaufs durchzuführen. Eine Reihe von Scores und Tools in der Herzchirurgie ermöglichen eine Risikostratifikation. Das in Europa etablierteste

System stellt der EuroSCORE dar. Er schätzt das Letalitätsrisiko nach herzchirurgischen Operationen im Verlauf der postoperativen Krankenhausbehandlung ein und stellt einen wichtigen prognostischen Parameter dar. In klinischen Evaluationsstudien zeigten sich jedoch Schwächen des additiven und logistischen EuroSCORE aufgrund schlechter Reliabilität, unzureichender individueller Aussagekraft und der Überschätzung der postoperativen Mortalität. Alternativen und zusätzliche Messparameter zur postoperativen Risikostratifizierung werden gesucht und gebraucht, um die bestehenden Scores und Tools in ihrer Aussagekraft zu stärken. In der Betrachtung der einzelnen Outcome-Ereignisse mit den beschriebenen Messwerten ließen sich tendenziell Zusammenhänge zu einzelnen Ereignissen der Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE) und Non-MACCE beobachten. Die SEVR zeigte dabei Stärken in der Risikoeinschätzung zu kardiovaskulären Ereignissen, wie peri-/postoperativem Herzinfarkt und postoperativer kardialer Dekompensation. Mit einem größeren Patientenkollektiv könnten diese Zusammenhänge weiter evaluiert werden. Vorteile der beiden Messmethoden sind die fehlende Invasivität der Durchführung, die einfache Handhabung und der günstige Preis.

Im letzten Teil der Arbeit erfolgte die Evaluation des Vicorder®s zur hämodynamischen Überwachung von Patienten der herzchirurgischen Intensivstation. Der Vergleich erfolgte mit dem Pulmonalarterienkatheter (PAK), als Goldstandard zur Beurteilung von zentralem Blutdruck, dem Cardiac Output (CO) und dem Schlagvolumen (SV). Gute Übereinstimmungen fand der Vicorder® bezüglich der zentralen Blutdruckwerte. Abweichungen konnten beim CO und dem SV beobachtet werden. Auffällig war eine zu hohe Einschätzung der Messwerte bei Patienten, die unter Katecholamineinfluss standen und deren Herzfrequenz durchschnittlich bei 90 bpm lag. Für die postoperative Überwachung von hämodynamisch instabilen Patienten bedarf es einer Überarbeitung des Berechnungsalgorithmus des Vicorder®s, um den Einfluss von Katecholaminen und einem tachykarden Herzrhythmus zu berücksichtigen.

7 Literaturverzeichnis

1. Stirban, A., Die Bedeutung von AGEs und ROS bei Atherosklerose. *Herz*, 2010. 35(3): 170-180.
2. Böger, R.H. and K. Sydow, Arteriosklerose und Durchblutungsstörungen
Pharmakotherapie, B. Lemmer and K. Brune, Editors. 2010, Springer Berlin Heidelberg. 285-303.
3. Debus, E.S. and W. Gross-Fengels, Pathogenese und klinische Grundlagen
Operative und interventionelle Gefäßmedizin, E.S. Debus and W. Gross-Fengels, Editors. 2012, Springer Berlin Heidelberg. 97-161.
4. Simm, A., Gefäßalterung. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 2011. 44(3): 146-152.
5. Rösen, P., Das Endothel als Thromboregulator. *Der Diabetologe*, 2008. 4(6): 416-424.
6. van der Loo, B., Mechanismen der Gefäßalterung und klinische Implikationen. *Gefässchirurgie*, 2004. 9(3): 159-165.
7. Lakatta, E.G. and D. Levy, Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*, 2003. 107(1): 139-46.
8. Siewert, J.R. and R. Lange, Herzchirurgie
Basiswissen Chirurgie. 2007, Springer Berlin Heidelberg. 159-191.
9. Larsen, R., Aortokoronare Bypassoperation, in *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2012, Springer Berlin Heidelberg. 133-177.
10. Dawber, T.R., G.F. Meadors, and F.E. Moore, Jr., Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*, 1951. 41(3): 279-81.
11. Kannel, W.B. and Dawber, T. R. and Kagan, A. and Revotskie, N. and Stokes, J., Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1961. 55: 33-50.
12. Hofmann, B. and Adam, A. C. and Jacobs, K. and Riemer, M. and Erbs, C. and Bushnaq, H. and Simm, A. and Silber, R. E. and Santos, A. N., Advanced glycation end product associated skin autofluorescence: a mirror of vascular function? *Exp Gerontol*, 2013. 48(1): 38-44.
13. Serruys, P.W. and Morice, M.C. and Kappetein, A.P. and Colombo, A. and Holmes, D.R. and Mack, M.J. and Stähle, E. and Feldman, T.E. and van den Brand, M. and Bass, E.J. and Van Dyck, N. and Leadley, K. and Dawkins, K.D. and Mohr, F.W., Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009. 360(10): 961-72.
14. Hannan, E.L. and Racz, M.J. and Walford, G. and Jones, R.H. and Ryan, T.J. and Bennett, E. and Culliford, A.T. and Isom, O.W. and Gold, J.P. and Rose, E.A., Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med*, 2005. 352(21): 2174-83.

15. Fischer, D. and H. Drexler, Aortokoronare Bypass- und Herzklappenoperationen. *Der Internist*, 2007. 48(6): 586-596.
16. Prince, S.E. and B.A. Cunha, Postpericardiotomy syndrome. *Heart Lung*, 1997. 26(2): 165-8.
17. Mathew, J.P. and Fontes, M.L. and Tudor, I.C. and Ramsay, J. and Duke, P. and Mazer, C.D. and Barash, P.G. and Hsu, P.H. and Mangano, D.T., A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*, 2004. 291(14): 1720-9.
18. Roach, G.W. and Kanchuger, M. and Mangano, C.M. and Newman, M. and Nussmeier, N. and Wolman, R. and Aggarwal, A. and Marschall, K. and Graham, S.H. and Ley, C., Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med*, 1996. 335(25): 1857-63.
19. Immer, F.F. and Durrer, M. and Mühlemann, K.S. and Erni, D. and Gahl, B. and Carrel, T.P., Deep sternal wound infection after cardiac surgery: modality of treatment and outcome. *Ann Thorac Surg*, 2005. 80(3): 957-61.
20. Mitchell, L.B. and Exner, D.V. and Wyse, D.G. and Connolly, C.J. and Prystai, G.D. and Bayes, A.J. and Kidd, W.T. and Kieser, T. and Burgess, J.J. and Ferland, A. and MacAdams, C.L. and Maitland, A., Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005. 294(24): 3093-100.
21. Friedrich, I. and Simm, A. and Kötting, J. and Thölen, F. and Fischer, B. and Silber, R.E., Cardiac surgery in the elderly patient. *Dtsch Arztebl Int*, 2009. 106(25): 416-22.
22. Trummer, G. and F. Beyersdorf, [Heart surgery in the elderly]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2005. 130(12): 731-4.
23. Cremer, J. and J. Schöttler, Koronare Herzkrankheit (KHK), in *Herzchirurgie*. 2010, Springer Berlin Heidelberg. 569-588.
24. Böthig, D. and T. Breymann, Risiko-Scores in der Herzchirurgie, in *Herzchirurgie*. 2010, Springer Berlin Heidelberg. 27-48.
25. Roques, F. and Nashef, S.A. and Michel, P. and Gauducheau, E. and de Vincentiis, C. and Baudet, E. and Cortina, J. and David, M. and Faichney, A. and Gabrielle, F. and Gams, E. and Harjula, A. and Jones, M.T. and Pintor, P.P. and Salamon, R. and Thulin, L., Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. 15(6): 816-22; discussion 822-3.
26. Nilsson, J. and Algotsson, L. and Höglund, P. and Lührs, C. and Brandt, J., Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart J*, 2006. 27(7): 867-74.
27. Nashef, S.A. and Roques, F. and Michel, P. and Gauducheau, E. and Lemeshow, S. and Salamon, R., European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. 16(1): 9-13.
28. Ghazy, T. and Kappert, U. and Ouda, A. and Conen, D. and Matschke, K.E., A question of clinical reliability: observed versus EuroSCORE-predicted mortality after aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis*, 2010. 19(1): 16-20.

29. Iyem, H., Evaluation of the reliability of the EuroSCORE risk analysis prediction in high-risk older patients undergoing CABG. *Cardiovasc J Afr*, 2009. 20(6): 340-3.
30. Benetis, R., S. Kinduris, and A. Dumcius, [Retrospective evaluation with Euroscore of postoperative mortality after coronary artery bypass grafting]. *Medicina (Kaunas)*, 2002. 38 Suppl 2: 159-62.
31. Danner, B.C. and Didilis, V.N. and Stojanovic, T. and Popov, A. and Grossmann, M. and Seipelt, R. and Schöndube, F.A., A three-group model to predict mortality in emergent coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*, 2009. 88(5): 1433-9.
32. Kalavrouziotis, D. and Li, D. and Buth, K.J. and Légaré, J.-F., The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) is not appropriate for withholding surgery in high-risk patients with aortic stenosis: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg*, 2009. 4: 32.
33. Edwards, T.I., R. Pearl, and S.A. Gould, THE GROWTH AND DURATION OF LIFE OF CELOSIA CRISTATA SEEDLINGS AT DIFFERENT TEMPERATURES. *J Gen Physiol*, 1934. 17(6): 763-81.
34. Harman, D., Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 1956. 11(3): 298-300.
35. Harman, D., The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc*, 1972. 20(4): 145-7.
36. Rensing, L. und V. Rippe, Zelluläre Mechanismen des Alterns, in *Altern*. 2014, Springer Berlin Heidelberg. 15-51.
37. Barja, G., Aging in vertebrates, and the effect of caloric restriction: a mitochondrial free radical production-DNA damage mechanism? *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2004. 79(2): 235-51.
38. Bieger, W.P., Oxidativer Stress und Alter. *Der Urologe B*, 2001. 41(4): 344-350.
39. Alfassi, Z.B., General aspects of the chemistry of radicals. 1999, Chichester; New York: Wiley.
40. Chahal, H.S. and W.M. Drake, The endocrine system and ageing. *J Pathol*, 2007. 211(2): 173-80.
41. Franceschi, C. and Capri, M. and Monti, D. and Giunta, S. and Olivieri, F. and Sevini, F. and Panourgia, M.P. and Invidia, L. and Celani, L. and Scurti, M. and Cevenini, E. and Castellani, G.C. and Salvioli, S., Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*, 2007. 128(1): 92-105.
42. Tschudi, M.R. and Barton, M. and Bersinger, N.A. and Moreau, P. and Cosentino, F. and Noll, G. and Malinski, T. and Lüscher, T.F., Effect of age on kinetics of nitric oxide release in rat aorta and pulmonary artery. *J Clin Invest*, 1996. 98(4): 899-905.
43. Radomski, M.W., R.M. Palmer, and S. Moncada, Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet*, 1987. 2(8567): 1057-8.

44. Garg, U.C. and A. Hassid, Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*, 1989. 83(5): 1774-7.
45. De Caterina, R. and Libby, P. and Peng, H.B. and Thannickal, V.J. and Rajavashisth, T.B. and Gimbrone, Jr, M.A. and Shin, W.S. and Liao, J.K., Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*, 1995. 96(1): 60-8.
46. Luscher, T.F. and M. Barton, Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*, 2000. 102(19): 2434-40.
47. Vanhoutte, P.M., Say NO to ET. *J Auton Nerv Syst*, 2000. 81(1-3): 271-7.
48. Pfaar, U., E. Kübler, und D. Gygax, Molekulare Regulation der Bildung und Inaktivierung reaktiver Sauerstoffspezies, in *Molekularmedizinische Grundlagen von para- und autokrinen Regulationsstörungen*, D. Ganten, K. Ruckpaul, and J. Köhrle, Editors. 2006, Springer Berlin Heidelberg. 159-199.
49. Michikawa, Y. and Mazzucchelli, F. and Bresolin, N. and Scarlato, G. and Attardi, G., Aging-dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication. *Science*, 1999. 286(5440): 774-9.
50. Whicher, J., L. Biasucci, and N. Rifai, Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med*, 1999. 37(5): 495-503.
51. Huebschmann, A.G. and Regensteiner, J.G. and Vlassara, H. and Reusch, J.E., Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*, 2006. 29(6): 1420-32.
52. Ahmed, N., Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005. 67(1): 3-21.
53. Furth, A.J., Glycated proteins in diabetes. *Br J Biomed Sci*, 1997. 54(3): 192-200.
54. McCance, D.R. and Dyer, D.G. and Dunn, J.A. and Bailie, K.E. and Thorpe, S.R. and Baynes, j.W. and Lyons, T.J., Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1993. 91(6): 2470-8.
55. Cerami, C. and Founds, H. and Nicholl, I. and Mitsuhashi, T. and Giordano, D. and Vanpatten, S. and Lee, A. and Al-Abed, Y. and Vlassara, H. and Bucala, R. and Cerami, A., Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(25): 13915-20.
56. Vlassara, H., Advanced glycation in health and disease: role of the modern environment. *Ann N Y Acad Sci*, 2005. 1043: 452-60.
57. Munch, G. and Schicktanz, D. and Behme, A. and Gerlach, M. and Riederer, P. and Palm, D. and Schinzel, R., Amino acid specificity of glycation and protein-AGE crosslinking reactivities determined with a dipeptide SPOT library. *Nat Biotechnol*, 1999. 17(10): 1006-10.

58. Giardino, I., D. Edelstein, and M. Brownlee, Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes. *J Clin Invest*, 1994. 94(1): 110-7.
59. McLellan, A.C. and Thornalley, P.J. and Benn, J. and Sonksen, P.H., Glyoxalase system in clinical diabetes mellitus and correlation with diabetic complications. *Clin Sci (Lond)*, 1994. 87(1): 21-9.
60. Charonis, A.S. and Reger, L.A. and Dege, J.E. and Kouzi-Koliakos, K. and Furcht, L.T. and Wohlhueter, R.M. and Tsilibary, E.C., Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes*, 1990. 39(7): 807-14.
61. Lopes-Virella, M.F. and Klein, R.L. and Lyons, T.J. and Stevenson, H.C. and Witztum, J.L., Glycosylation of low-density lipoprotein enhances cholesteryl ester synthesis in human monocyte-derived macrophages. *Diabetes*, 1988. 37(5): 550-7.
62. Duell, P.B., J.F. Oram, and E.L. Bierman, Nonenzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL-receptor-mediated cholesterol efflux. *Diabetes*, 1991. 40(3): 377-84.
63. Konova, E. and Baydanoff, S. and Atanasova, M. and Velkova, A., Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. *Exp Gerontol*, 2004. 39(2): 249-54.
64. Bucala, R., K.J. Tracey, and A. Cerami, Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest*, 1991. 87(2): 432-8.
65. Brownlee, M., H. Vlassara, and A. Cerami, Nonenzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein. *Diabetes*, 1985. 34(9): 938-41.
66. Bucciarelli, L.G. and Wendt, T. and Rong, L. and Lalla, E. and Hofmann, M.A. and Goova, M.T. and Taguchi, A. and Yan, S.F. and Yan, S.D. and Stern, D.M. and Schmidt, A.M., RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease. *Cell Mol Life Sci*, 2002. 59(7): 1117-28.
67. Bierhaus, A. and Hofmann, M.A. and Ziegler, R. and Nawroth, P.P., AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res*, 1998. 37(3): 586-600.
68. Yan, S.D. and Schmidt, A.M. and Anderson, G.M. and Zhang, J. and Brett, J. and Zou, Y.S. and Pinsky, D. and Stern, D., Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem*, 1994. 269(13): 9889-97.
69. Basta, G. and Lazzerini, G. and Massaro, M. and Simoncini, T. and Tanganelli, P. and Fu, C. and Kislinger, T. and Stern, D.M. and Schmidt, A.M. and De Caterina, R., Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses. *Circulation*, 2002. 105(7): 816-22.
70. Meerwaldt, R. and Graaff, R. and Oomen, P.H. and Links, T.P. and Jager, J.J. and Alderson, N.L. and Thorpe, S.R. and Baynes, J.W. and Gans, R.O. and Smit, A.J., Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia*, 2004. 47(7): 1324-30.

71. Huang, Q.F. and Sheng, C.S. and Liu, M. and Li, F.H. and Li, Y. and Wang, J.G., Arterial stiffness and wave reflections in relation to plasma advanced glycation end products in a Chinese population. *Am J Hypertens*, 2013. 26(6): 754-61.
72. Hartog, J.W. and Voors, A.A. and Schalkwijk, C.G. and Scheijen, J. and Smilde, T.D. and Damman, K. and Bakker, S.J. and Smit, A.J. and van Veldhuisen, D.J., Clinical and prognostic value of advanced glycation end-products in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2007. 28(23): 2879-85.
73. Samborski, P. and Naskręć, D. and Araszkiwicz, A. and Niedźwiecki, P. and Zozulińska-Ziółkiewicz, D. and Wierusz-Wysocka, B., Assessment of skin autofluorescence as a marker of advanced glycation end product accumulation in type 1 diabetes. *Pol Arch Med Wewn*, 2011. 121(3): 67-72.
74. Stirban, A., Messung der Autofluoreszenz der Haut. *Measuring Skin Autofluorescence*, ed. L. Heinemann. Vol. 22. 2013. 225.
75. Lyons, T.J. and Bailie, K.E. and Dyer, D.G. and Dunn, J.A. and Baynes, J.W., Decrease in skin collagen glycation with improved glycemic control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1991. 87(6): 1910-5.
76. Conway, B.N. and Aroda, V.R. and Maynard, J.D. and Matter, N. and Fernandez, S. and Ratner, R.E. and Orchard, T.J., Skin intrinsic fluorescence is associated with coronary artery disease in individuals with long duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2012. 35(11): 2331-6.
77. den Hollander, N.C. and Mulder, D.J. and Graaff, R. and Thorpe, S.R. and Baynes, J.W. and Smit, G.P. and Smit, A.J., Advanced glycation end products and the absence of premature atherosclerosis in glycogen storage disease Ia. *J Inherit Metab Dis*, 2007. 30(6): 916-23.
78. Meerwaldt, R. and Hartog, J.W. and Graaff, R. and Huisman, R.J. and Links, T.P. and den Hollander, N.C. and Thorpe, S.R. and Baynes, J.W. and Navis, G. and Gans, R.O. and Smit, A.J., Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(12): 3687-93.
79. Hofmann, B. and Jacobs, K. and Navarrete Santos, A. and Wienke, A. and Silber, R.E. and Simm, A., Relationship between cardiac tissue glycation and skin autofluorescence in patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab*, 2014.
80. Baulmann, J. and Nürnberger, J. and Slany, J. and Schmieder, R. and Schmidt-Trucksäss, A. and Baumgart, D. and Cremerius, P. and Hess, O. and Mortensen, K. and Weber, T., [Arterial stiffness and pulse wave analysis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2010. 135 Suppl 1: S4-14.
81. Kingwell, B.A. and Berry, K.L. and Cameron, J.D. and Jennings, G.L. and Dart, A.M., Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol*, 1997. 273(5 Pt 2): H2186-91.
82. Meaney, E. and Samaniego, V. and Alva, F. and Valdovinos, R.A. and Marrufo, R. and Vela, A. and Allen, T. and Misra, A. and Madsen, R., Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension. *Pediatric Cardiology*, 1999. 20(3): 203-5.

83. Simon, A.C. and Levenson, J. and Bouthier, J. and Safar, M.E. and Avolio, A.P., Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension*, 1985. 7(5): 675-80.
84. Laurent, S. and Katsahian, S. and Fassot, C. and Tropeano, A.I. and Gautier, I. and Laloux, B. and Boutouyrie, P., Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*, 2003. 34(5): 1203-6.
85. London, G.M. and Blacher, J. and Pannier, B. and Guérin, A.P. and Marchais, S.J. and Safar, M.E., Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*, 2001. 38(3): 434-8.
86. Selzer, F. and Sutton-Tyrrell, K. and Fitzgerald, S. and Tracy, R. and Kuller, L. and Manzi, S., Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension*, 2001. 37(4): 1075-82.
87. Weber, T. and Auer, J. and O'Rourke, M.F. and Kvas, E. and Lassnig, E. and Berent, R. and Eber, B., Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*, 2004. 109(2): 184-9.
88. Nurnberger, J. and Kribben, A. and Philipp, T. and Erbel, R., [Arterial compliance (stiffness) as a marker of subclinical atherosclerosis]. *Herz*, 2007. 32(5): 379-86.
89. Westenberg, J. and van Poelgeest, E.P. and Steendijk, P. and Grotenhuis, H.B. and Jukema, J.W. and de Roos, A., Bramwell-Hill modeling for local aortic pulse wave velocity estimation: a validation study with velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance and invasive pressure assessment. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2012. 14(1): 1-10.
90. Buckberg, G.D. and Fixler, D.E. and Archie, J.P. and Hoffman, J.I., Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res*, 1972. 30(1): 67-81.
91. Hoffman, J.I. and G.D. Buckberg, The myocardial supply:demand ratio--a critical review. *Am J Cardiol*, 1978. 41(2): 327-32.
92. Prince, C.T. and Secrest, A.M. and Mackey, R.H. and Arena, V.C. and Kingsley, L.A. and Orchard, T.J., Augmentation pressure and subendocardial viability ratio are associated with microalbuminuria and with poor renal function in type 1 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*, 2010. 7(3): 216-24.
93. Di Micco, L. and Salvi, P. and Bellasi, A. and Sirico, M.L. and Di Iorio, B., Subendocardial viability ratio predicts cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients. *Blood Purif*, 2013. 36(1): 26-8.
94. Tsiachris, D. and Tsioufis, C. and Syrseloudis, D. and Roussos, D. and Tatsis, I. and Dimitriadis, K. and Toutouzas, K. and Tsiamis, E. and Stefanadis, C., Subendocardial viability ratio as an index of impaired coronary flow reserve in hypertensives without significant coronary artery stenoses. *J Hum Hypertens*, 2012. 26(1): 64-70.
95. Sandoo, A. and Protogerou, AD. and Hodson, J. and Smith, J.P. and Zampeli, E. and Sfikakis, P.P. and Kitas, G.D., The role of inflammation, the autonomic nervous system and classical cardiovascular disease risk factors on subendocardial viability ratio in patients with RA: a cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Res Ther*, 2012. 14(6): R258.

96. Secrest, A.M. and Marshall, S.L. and Miller, R.G. and Prince, C.T. and Orchard, T.J., Pulse wave analysis and cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Technol Ther*, 2011. 13(12): 1264-8.
97. Prince, C.T. and Secrest, A.M. and Mackey, R.H. and Arena, V.C. and Kingsley, L.A. and Orchard, T.J., Cardiovascular autonomic neuropathy, HDL cholesterol, and smoking correlate with arterial stiffness markers determined 18 years later in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2010. 33(3): 652-7.
98. Najjar, S.S. and A. Scuteri, and E.G. Lakatta, Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*, 2005. 46(3): 454-62.
99. Franklin, S.S. and Khan, S.A. and Wong, N.D. and Larson, M.G. and Levy, D., Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*, 1999. 100(4): 354-60.
100. Marx, G., Hämodynamisches Monitoring. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2010. 47(5): 336-337.
101. Wittkowski, U. and Spies, C. and Sander, M. and Erb, J. and Feldheiser, A. and von Heymann, C., Hämodynamisches Monitoring in der perioperativen Phase. *Anaesthesist*, 2009. 58(8): 764-786.
102. Michels, G., Hämodynamisches Monitoring, in *Repetitorium Internistische Intensivmedizin*, G. Michels and M. Kochanek, Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg. 35-43.
103. Marggraf, G., Hämodynamisches Monitoring in der Herzchirurgie. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 2008. 22(3): 150-158.
104. Reuter, D.A. und A.E. Goetz, Messung des Herzzeitvolumens. *Anaesthesist*, 2005. 54(11): 1135-1153.
105. Mergner, D. and Rosenberger, P. and Unertl, K. and Eltzschig, H.K., Präoperative Evaluation und perioperatives Vorgehen bei kardialen Risikopatienten. *Anaesthesist*, 2005. 54(5): 427-441.
106. Venn, R. and Steele, A. and Richardson, P. and Poloniecki, J. and Grounds, M. and Newman, P., Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth*, 2002. 88(1): 65-71.
107. Gan, T.J. and Soppitt, A. and Maroof, M. and el-Moalem, H. and Robertson, K.M. and Moretti, E. and Dwane, P. and Glass, P.S., Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*, 2002. 97(4): 820-6.
108. Noblett, S.E. and Snowden, C.P. and Shenton, B.K. and Horgan AF., Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg*, 2006. 93(9): 1069-76.
109. Pearse, R. and Dawson, D. and Fawcett, J. and Rhodes, A. and Grounds, R.M. and Bennett, E.D., Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care*, 2005. 9(6): R687-93.

110. Goepfert, M.S. and Reuter, D.A. and Akyol, D. and Lamm, P. and Kilger, E. and Goetz AE., Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*, 2007. 33(1): 96-103.
111. Janssens, U., Akute Herzinsuffizienz. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2012. 107(5): 397-425.
112. Reutershan, J. und Kapp, T. und Unertl, K. und Fretschner, R., Nichtinvasive Bestimmung des Herzzeitvolumens bei beatmeten Patienten. *Der Anaesthesist*, 2003. 52(9): 778-786.
113. Practice guidelines for pulmonary artery catheterization: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization. *Anesthesiology*, 2003. 99(4): 988-1014.
114. Salvi, P. and P. Salvi, Instruments for Pulse Wave Analysis and Measurement of Pulse Wave Velocity
Pulse Waves. 2012, Springer Milan. 125-131.
115. Larsen, R., Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion, in *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2012, Springer Berlin Heidelberg. 51-70.
116. Wilhelm, W. und Larsen, R. und Pargger, H. und Ziegeler, S. und Mertzlufft, F., Hämodynamisches und respiratorisches Monitoring, intravasale Katheter, in *Die Intensivmedizin*, H. Burchardi, et al., Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg. 147-179.
117. Brunkhorst, F.M. und A. Meier-Hellmann und K. Reinhart, Schwere Sepsis und septischer Schock. *Notfall + Rettungsmedizin*, 2006. 9(6): 535-541.
118. Ishida, Y. and Yamakawa, S. and Aoyama, T. and Nakamura, M. and Nonogaki, M. and Kondo, U., [Complete heart block induced by insertion of a pulmonary artery catheter]. *Masui*, 2012. 61(1): 100-3.
119. Yamamoto, S. and Yabe, M. and Fujii, T. and Yamamoto, Y. and Terai, T., [Case of pulmonary hemorrhage suspected to be caused by pulmonary artery catheter after cardiac surgery]. *Masui*, 2011. 60(5): 638-41.
120. Harvey, S. and Harrison, D.A. and Singer, M. and Ashcroft, J. and Jones, C.M. and Elbourne, D. and Brampton, W. and Williams, D. and Young, D. and Rowan, K., Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005. 366(9484): 472-7.
121. Dalen, J.E. and R.C. Bone, Is it time to pull the pulmonary artery catheter? *JAMA*, 1996. 276(11): 916-8.
122. Michard, F. and J.L. Teboul, Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care*, 2000. 4(5): 282-9.
123. Wiener, R.S. and H.G. Welch, Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004. *JAMA*, 2007. 298(4): 423-9.
124. Kastrup, M. and Markewitz, A. and Spies, C. and Carl, M. and Erb, J. and Grosse, J. and Schirmer, U., Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and

- inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007. 51(3): 347-58.
125. Wilson, J. and Woods, I. and Fawcett, J. and Whall, R. and Dibb, W. and Morris, C. and McManus, E., Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ*, 1999. 318(7191): 1099-103.
 126. Polonen, P. and Ruokonen, E. and Hippeläinen, M. and Pöyhönen, M. and Takala, J., A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*, 2000. 90(5): 1052-9.
 127. Jules-Elysee, K.M., J.T. YaDeau, and M.K. Urban, Pulmonary artery versus central venous catheter monitoring in the outcome of patients undergoing bilateral total knee replacement. *HSS J*, 2009. 5(1): 27-30.
 128. Sandham, J.D., et al., A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*, 2003. 348(1): 5-14.
 129. van Leeuwen-Segarceanu, E.M. and Tromp, W.F. and Bos, W.J. and Vogels, O.J. and Groothoff, J.W. and van der Lee, J.H., Comparison of two instruments measuring carotid-femoral pulse wave velocity: Vicorder versus SphygmoCor. *J Hypertens*, 2010. 28(8): 1687-91.
 130. Kracht, D. and Shroff, R. and Baig, S. and Doyon, A. and Jacobi, C. and Zeller, R. and Querfeld, U. and Schaefer, F. and Wühl, E. and Schmidt, B.M. and Melk, A., Validating a new oscillometric device for aortic pulse wave velocity measurements in children and adolescents. *Am J Hypertens*, 2011. 24(12): 1294-9.
 131. Hickson, S.S. and Butlin, M. and Broad, J. and Avolio, A.P. and Wilkinson, I.B. and McEniery, C.M., Validity and repeatability of the Vicorder apparatus: a comparison with the SphygmoCor device. *Hypertens Res*, 2009. 32(12): 1079-85.
 132. Pucci, G. and Cheriyan, J. and Hubsch, A. and Hickson, S.S. and Gajendragadkar, P.R. and Watson, T. and O'Sullivan, M. and Woodcock-Smith, J. and Schillaci, G. and Wilkinson, I.B. and McEniery, C.M., Evaluation of the Vicorder, a novel cuff-based device for the noninvasive estimation of central blood pressure. *J Hypertens*, 2013. 31(1): 77-85.
 133. Weiß, C., Beobachtungsstudien in der Epidemiologie
Basiswissen Medizinische Statistik. 2005, Springer Berlin Heidelberg. 259-283.
 134. Weiß, C., Grundlagen epidemiologischer Studienplanung
Basiswissen Medizinische Statistik. 2005, Springer Berlin Heidelberg. 245-258.
 135. Rhodes, A. and Cusack, R.J. and Newman, P.J. and Grounds, R.M. and Bennett, E.D., A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2002. 28(3): 256-64.
 136. Meerwaldt, R. and Links, T. and Graaff, R. and Thorpe, S.R. and Baynes, J.W. and Hartog, J. and Gans, R. and Smit, A., Simple noninvasive measurement of skin autofluorescence. *Ann N Y Acad Sci*, 2005. 1043: 290-8.
 137. Mulder, D.J. and Water, T.V. and Lutgers, H.L. and Graaff, R. and Gans, R.O. and Zijlstra, F. and Smit, A.J., Skin autofluorescence, a novel marker for glycemc and oxidative stress-derived advanced glycation endproducts: an overview of current

- clinical studies, evidence, and limitations. *Diabetes Technol Ther*, 2006. 8(5): 523-35.
138. Koetsier, M. and Nur, E. and Chunmao, H. and Lutgers, H.L. and Links, T.P. and Smit, A.J. and Rakhorst, G. and Graaff, R., Skin color independent assessment of aging using skin autofluorescence. *Opt Express*, 2010. 18(14): 14416-29.
 139. Yamauchi, M. and Prisayanh, P. and Haque, Z. and Woodley, D.T., Collagen cross-linking in sun-exposed and unexposed sites of aged human skin. *J Invest Dermatol*, 1991. 97(5): 938-41.
 140. Noordzij, M.J. and Lefrandt, J.D. and Graaff, R. and Smit, A.J., Dermal factors influencing measurement of skin autofluorescence. *Diabetes Technol Ther*, 2011. 13(2): 165-70.
 141. Untersuchungsverfahren, in *Leitfaden Herzkatheter*. 2009, Steinkopff. 15-35.
 142. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clinical Research in Cardiology*, 2008. 97(8): 475-512.
 143. Firschke, C., Echokardiographie. *Der Internist*, 2012. 53(3): 291-297.
 144. Hoffmann, R., Positionspapier zu Qualitätsstandards in der Echokardiographie. *Zeitschrift für Kardiologie*, 2004. 93(12): 975-986.
 145. Heringlake, M. und H. Heinze, Pulmonalarterienkatheter in der Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2010. 47(5): 345-353.
 146. Nichols, W.W., M.F. O'Rourke, and C. Vlachopoulos, *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 2011: Hodder Arnold.
 147. Tomasits, J. und P. Haber, Wie reagiert der Körper auf Belastungen?, in *Leistungsphysiologie*. 2011, Springer Vienna. 57-84.
 148. Herz, in *Basiswissen Physiologie*. 2007, Springer Berlin Heidelberg. 41-69.
 149. de Waal, E.E., L. de Rossi, and W. Buhre, [Pulmonary artery catheter in anaesthesiology and intensive care medicine]. *Anaesthesist*, 2006. 55(6): 713-28.
 150. Corstjens, H. and Dicanio, D. and Muizzuddin, N. and Neven, A. and Sparacio, R. and Declercq, L. and Maes, D., Glycation associated skin autofluorescence and skin elasticity are related to chronological age and body mass index of healthy subjects. *Exp Gerontol*, 2008. 43(7): 663-7.
 151. Wittkowski, U. und Spies, C. und Sander, M. und Erb, J. und Feldheiser, A. und Heymann, C., Hämodynamisches Monitoring in der perioperativen Phase. *Der Anaesthesist*, 2009. 58(8): 764-786.
 152. Steinmetz, M. und G. Nickenig, Hypertensive Folgeschäden am Herzen. *Der Internist*, 2009. 50(4): 397-409.
 153. Weiß, C., Beschreibung eines Merkmals, in *Basiswissen Medizinische Statistik*. 2013, Springer Berlin Heidelberg. 53-72.

154. Herkner, H. und M. Müllner, Zufallsvariabilität — das Wichtigste über p-Wert und Konfidenzintervall, in *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik*. 2011, Springer Vienna. 69-77.
155. Hilgers, R.-D., V. Scheiber, and P. Bauer, *Bivariate Statistik Einführung in die Medizinische Statistik*. 2007, Springer Berlin Heidelberg. 27-46.
156. Weiß, C., Beschreibung eines Zusammenhangs, in *Basiswissen Medizinische Statistik*. 2013, Springer Berlin Heidelberg. 73-89.
157. Weiß, C., Risikostudien, in *Basiswissen Medizinische Statistik*. 2013, Springer Berlin Heidelberg. 241-258.
158. Müllner, M., Das Wichtigste über den p-Wert — Der statistische Gruppenvergleich *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik*. 2005, Springer Vienna. 167-172.
159. Weiß, C., Prinzip eines statistischen Tests, in *Basiswissen Medizinische Statistik*. 2013, Springer Berlin Heidelberg. 161-177.
160. Rasch, B. und Friese, M., Hofmann, W. und Naumann, E., *Der t-Test Quantitative Methoden*. 2010, Springer Berlin Heidelberg. 43-117.
161. Biancari, F. and Kangasniemi, O.P. and Luukkonen, J. and Vuorisalo, S. and Satta, J. and Pokela, R. and Juvonen, T., EuroSCORE predicts immediate and late outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*, 2006. 82(1): 57-61.
162. Stahli, B.E. and Tasnady, H. and Lüscher, T.F. and Gebhard, C. and Mikulicic, F. and Erhart, L. and Bühler, I. and Landmesser, U. and Altwegg, L. and Wischnewsky, M.B. and Grünenfelder, J. and Falk, V. and Corti, R. and Maier, W., Early and Late Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparison of the Novel EuroScore II with Established Risk Scores. *Cardiology*, 2013. 126(1): 15-23.
163. Koetsier, M. and Lutgers, H.L. and de Jonge, C. and Links, T.P. and Smit, A.J. and Graaff, R., Reference values of skin autofluorescence. *Diabetes Technol Ther*, 2010. 12(5): 399-403.
164. Lutgers, H.L. and Graaff, R. and Links, T.P. and Ubink-Veltmaat, L.J. and Bilo, H.J. and Gans, R.O. and Smit, A.J., Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006. 29(12): 2654-9.
165. Chung, J.W. and Lee, Y.S. and Kim, J.H. and Seong, M.J. and Kim, S.Y. and Lee, J.B. and Ryu, J.K. and Choi, J.Y. and Kim, K.S. and Chang, S.G. and Lee, G.H. and Kim, S.H., Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy korean subjects. *Korean Circ J*, 2010. 40(4): 165-71.
166. Wojciechowska, W. and Staessen, J.A. and Nawrot, T. and Cwynar, M. and Seidlerová, J. and Stolarz, K. and Gasowski, J. and Tichá, M. and Richart, T. and Thijs, L. and Grodzicki, T. and Kawecka-Jaszcz, K. and Filipovský, J., Reference values in white Europeans for the arterial pulse wave recorded by means of the SphygmoCor device. *Hypertens Res*, 2006. 29(7): 475-83.
167. Baumann, M. and Richart, T. and Sollinger, D. and Pelisek, J. and Roos, M. and Kouznetsova, T. and Eckstein, H.H. and Heemann, U. and Staessen, J.A., Association between carotid diameter and the advanced glycation end product N-epsilon-carboxymethyllysine (CML). *Cardiovasc Diabetol*, 2009. 8: 45.

168. Yamagishi, S. and Matsui, T. and Ueda, S. and Nakamura, K. and Imaizumi, T., Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular disease (CVD) in diabetes. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2007. 5(3): 236-40.
169. Baumann, M., Role of advanced glycation end products in hypertension and cardiovascular risk: human studies. *J Am Soc Hypertens*, 2012. 6(6): 427-35.
170. Gkogkolou, P. and M. Bohm, Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol*, 2012. 4(3): 259-70.
171. Semba, R.D. and Ferrucci, L. and Sun, K. and Beck, J. and Dalal, M. and Varadhan, R. and Walston, J. and Guralnik, J.M. and Fried, L.P., Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women. *Aging Clin Exp Res*, 2009. 21(2): 182-90.
172. Campbell, D.J. and Somaratne, J.B. and Jenkins, A.J. and Prior, D.L. and Yii, M. and Kenny, J.F. and Newcomb, A.E. and Schalkwijk, C.G. and Black, M.J. and Kelly, D.J., Impact of type 2 diabetes and the metabolic syndrome on myocardial structure and microvasculature of men with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*, 2011. 10: 80.
173. Goldin, A. and Beckman, J.A. and Schmidt, A.M. and Creager, M.A., Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 2006. 114(6): 597-605.
174. Giugliano, D. and A. Ceriello, and G. Paolisso, Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*, 1996. 19(3): 257-67.
175. Heitzer, T. and Schlinzig, T. and Krohn, K. and Meinertz, T. and Münzel, T., Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2001. 104(22): 2673-8.
176. Reddy, G.K., AGE-related cross-linking of collagen is associated with aortic wall matrix stiffness in the pathogenesis of drug-induced diabetes in rats. *Microvasc Res*, 2004. 68(2): 132-42.
177. Weber, T., Grundlagen: Zentraler Blutdruck, Pulswellenreflexionen, Pulswellengeschwindigkeit. *Journal für Hypertonie*, 2010. 14(2): 9.
178. Schram, M.T. and Schalkwijk, C.G. and Bootsma, A.H. and Fuller, J.H. and Chaturvedi, N. and Stehouwer, C.D., Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension*, 2005. 46(1): 232-7.
179. Sourris, K.C. and Lyons, J.G. and Dougherty, S.L. and Chand, V. and Straznicky, N.E. and Schlaich, M.P. and Grima, M.T. and Cooper, M.E. and Kingwell, B.A. and de Courten, M.P. and Forbes, J.M. and de Courten, B., Plasma advanced glycation end products (AGEs) and NF-kappaB activity are independent determinants of diastolic and pulse pressure. *Clin Chem Lab Med*, 2013: 1-10.
180. Watfa, G. and Soulis, G. and Tartagni, E. and Kearney-Schwartz, A. and Borghi, C. and Salvi, P. and Benetos, A., Relationship between tissue glycation measured by autofluorescence and pulse wave velocity in young and elderly non-diabetic populations. *Diabetes Metab*, 2012. 38(5): 413-9.
181. Simm, A. and Wagner, J. and Gursinsky, T. and Nass, N. and Friedrich, I. and Schinzel, R. and Czeslik, E. and Silber, R.E. and Scheubel, R.J., Advanced glycation

endproducts: a biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? *Exp Gerontol*, 2007. 42(7): 668-75.

182. van Heerebeek, L. and Hamdani, N. and Handoko, M.L. and Falcao-Pires, I. and Musters, R.J. and Kupreishvili, K. and Ijsselmuiden, A.J. and Schalkwijk, C.G. and Bronzwaer, J.G. and Diamant, M. and Borbély, A. and van der Velden, J. and Stienen, G.J. and Laarman, G.J. and Niessen, H.W. and Paulus, W.J., Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*, 2008. 117(1): 43-51.
183. Chemla, D. and Nitenberg, A. and Teboul, J.L. and Richard, C. and Monnet, X. le Clesiau, H. and Valensi, P. and Brahimi, M., Subendocardial viability ratio estimated by arterial tonometry: a critical evaluation in elderly hypertensive patients with increased aortic stiffness. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008. 35(8): 909-15.
184. Roman, M.J. and Devereux, R.B. and Kizer, J.R. and Lee, E.T. and Galloway, J.M. and Ali, T. and Umans, J.G. and Howard, B.V., Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*, 2007. 50(1): 197-203.
185. Jankowski, P. and Kawecka-Jaszcz, K. and Czarnecka, D. and Brzozoeska-Kiszka, M. and Styczkiewicz, K. and Loster, M. and Kloch-Badelek, M. and Wiliński, J. and Curyło, A.M. and Dudek, D., Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Neurology Today*, 2008. 51(4): 848-855.
186. Nurnberger, J. and Keflioglu-Scheiber, A. and Opazo Saez, A.M. and Wenzel, R.R. and Philipp, T. and Schäfers, R.F., Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*, 2002. 20(12): 2407-14.
187. Chirinos, J.A. and Zambrano, J.P. and Chakko, S. and Veerani, A. and Schob, A. and Willens, H.J. and Perez, G. and Mendez, A.J., Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*, 2005. 45(5): 980-5.
188. Weber, T. and Auer, J. and O'Rourke, M.F. and Kvas, E. and Lassnig, E. and Lamm, G. and Stark, N. and Rammer, M. and Eber, B., Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*, 2005. 26(24): 2657-63.
189. Boutouyrie, P. and Tropeano, A.I. and Asmar, R. and Gautier, I. and Benetos, A. and Lacolley, P. and Laurent, S., Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*, 2002. 39(1): 10-5.
190. Gunarathne, A. and Patel, J.V. and Hughes, E.A. and Lip, G.Y., Measurement of stiffness index by digital volume pulse analysis technique: clinical utility in cardiovascular disease risk stratification. *Am J Hypertens*, 2008. 21(8): 866-72.
191. Saito, M. and A. Kasuya, [Relationship between the subendocardial viability ratio and risk factors for ischemic heart disease]. *Sangyo Eiseigaku Zasshi*, 2003. 45(3): 114-9.
192. Brooks, B.A., L.M. Molyneaux, and D.K. Yue, Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2001. 18(5): 374-80.

193. AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2011. HCH-KCH – Koronarchirurgie, isoliert. Göttingen, 2012.
194. Roques, F. and Michel, P. and Goldstone, A.R. and Nashef, S.A., The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*, 2003. 24(9): 881-2.
195. Nashef, S.A. and Roques, F. and Sharples, L.D. and Nilsson, J. and Smith, C., Goldstone AR, EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012. 41(4): 734-44.
196. Maier, S. und Körner, P. und Diedrich, S. und Kramer, A. und Heidecke, C.D., Definition und Management der Wundinfektion. *Der Chirurg*, 2011. 82(3): 235-241.
197. Horan, T.C. and Gaynes, R.P. and Martone, W.J. and Jarvis, W.R. and Emori, T.G., CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1992. 13(10): 606-8.
198. Hachenberg, T. und Hachenberg, T. und Sentürk, M. und Jannasch, O. und Lippert, H, Postoperative Wundinfektionen. *Anaesthesist*, 2010. 59(9): 851-868.
199. Kramer, A., Maßnahmen zur Vermeidung der postoperativen Wundinfektion. *Trauma und Berufskrankheit*, 2013: 1-5.
200. Lizan-Garcia, M., J. Garcia-Caballero, and A. Asensio-Vegas, Risk factors for surgical-wound infection in general surgery: a prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1997. 18(5): 310-5.
201. Culver, D.H. and Horan, T.C. and Gaynes, R.P. and Martone, W.J. and Jarvis, W.R. and Emori, T.G. and Banerjee, S.N. and Edwards, J.R. and Tolson, J.S. and Henderson, T.S., Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med*, 1991. 91(3B): 152S-157S.
202. Babayan, R.K., Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *J Urol*, 2012. 188(6): 2243-4.
203. Sorensen, L.T. and Hemmingsen, U. and Kallehave, F. and Wille-Jørgensen, P. and Kjaergaard, J. and Møller, L.N. and Jørgensen, T., Risk factors for tissue and wound complications in gastrointestinal surgery. *Ann Surg*, 2005. 241(4): 654-8.
204. Michel, P. and Roques, F. and Nashef, S.A., Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003. 23(5): 684-7.
205. Barili, F. and Di Gregorio, O. and Capo, A. and Ardemagni, E. and Rosato, F. and Argenziano, M. and Grossi, C., Aortic valve replacement: reliability of EuroSCORE in predicting early outcomes. *Int J Cardiol*, 2010. 144(2): 343-5.
206. Lutgers, H.L. and Gerrits, E.G. and Graaff, R. and Links, T.P. and Sluiter, W.J. and Gans, R.O. and Bilo, H.J. and Smit, A.J., Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2009. 52(5): 789-97.

207. McIntyre, N.J. and Fluck, R.J. and McIntyre, C.W. and Taal, M.W., Skin autofluorescence and the association with renal and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease stage 3. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. 6(10): 2356-63.
208. Meerwaldt, R. and Lutgers, H.L. and Links, T.P. and Graaff, R. and Baynes, J.W. and Gans, R.O. and Smit, A.J., Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in diabetes. *Diabetes Care*, 2007. 30(1): 107-12.
209. Mulder, D.J. and van Haelst, P.L. and Graaff, R. and Gans, R.O. and Zijlstra, F. and Smit, A.J., Skin autofluorescence is elevated in acute myocardial infarction and is associated with the one-year incidence of major adverse cardiac events. *Neth Heart J*, 2009. 17(4): 162-8.
210. Berlanga, J. and Cibrian, D. and Guillén, I. and Freyre, F. and Alba, J.S. and Lopez-Saura, P. and Merino, N. and Aldama, A. and Quintela, A.M. and Triana, M.E. and Montequin, J.F. and Ajamieh, H. and Urquiza, D. and Ahmed, N. and Thornalley, P.J., Methylglyoxal administration induces diabetes-like microvascular changes and perturbs the healing process of cutaneous wounds. *Clin Sci (Lond)*, 2005. 109(1): 83-95.
211. Peppas, M. and Brem, H. and Ehrlich, P. and Zhang, J.G. and Cai, W. and Li, Z. and Croitoru, A. and Thung, S. and Vlassara, H., Adverse effects of dietary glycotoxins on wound healing in genetically diabetic mice. *Diabetes*, 2003. 52(11): 2805-13.
212. Sell, D.R., I. Nemet, and V.M. Monnier, Partial characterization of the molecular nature of collagen-linked fluorescence: role of diabetes and end-stage renal disease. *Arch Biochem Biophys*, 2010. 493(2): 192-206.
213. Smit, A.J. and E.G. Gerrits, Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation endproduct deposition: a novel risk marker in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2010. 19(6): 527-33.
214. Safar, M.E. and Blacher, J. and Pannier, B. and Guerin, A.P. and Marchais, S.J. and Guyonvarc'h, P.M. and London, G.M., Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*, 2002. 39(3): 735-8.
215. Benetos, A. and Safar, M. and Rudnichi, A. and Smulyan, H. and Richard, J.L. and Ducimetière, P. and Guize, L., Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*, 1997. 30(6): 1410-5.
216. Ueda, H. and Hayashi, T. and Tsumura, K. and Yoshimaru, K. and Nakayama, Y. and Yoshikawa, J., The timing of the reflected wave in the ascending aortic pressure predicts restenosis after coronary stent placement. *Hypertens Res*, 2004. 27(8): 535-40.
217. Takagi, H. and Watanabe, T. and Mizuno, Y. and Kawai, N. and Umemoto, T., A meta-analysis of large randomized trials for mid-term major cardio- and cerebrovascular events following off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013.
218. Pucci, G.e.a., VALIDATION OF VICORDER & SPHYGMOCOR WITH INVASIVE BLOOD PRESSURE. *Journal of Hypertension*, 2010. Vol 28(June 2010): e168.
219. Davide Deffenu, La Pulse Wave Analysis nella valutazione emodinamica perioperatoria in UTI (confronto tra metodi invasivi e non invasivi), in FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA. 2011, UNIVERSITÀ DI PISA. 76.

220. Donati, A. and Carsetti, A. and Tondi, S. and Scorcella, C. and Domizi, R. and Damiani, E. and Gabbanelli, V. and Münch, C. and Adrario, E. and Pelaia, P. and Cecconi, M., Pressure recording analytical method versus PiCCO in hemodynamic unstable patients. *Critical Care*, 2011. 15(Suppl 1): P63.
221. Scolletta, S. and Romano, S.M. and Biagioli, B. and Capannini, G. and Giomarelli, P., Pressure recording analytical method (PRAM) for measurement of cardiac output during various haemodynamic states. *Br J Anaesth*, 2005. 95(2): p. 159-65.

8 Thesen

1. Mit dem Fortschreiten des Alterungsprozesses kommt es zu einer zunehmenden Akkumulation von Advanced Glycation Endproducts in der Haut.
2. Die Skin-Autofluoreszenz-Messung (SAF) ist eine einfache, kostengünstige und nicht-invasive Methode zur Messung der AGE Ablagerung in der Haut. Eine Akkumulation von Advanced Glycation Endproducts in der Haut geht mit einer arteriosklerotisch bedingten Gefäßsteifigkeit einher, was sich an einer inversen Korrelation der SAF mit dem diastolischen Blutdruck beobachten ließ. Ein Einsatz in der Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit sollte durch weitere Verlaufsstudien evaluiert werden.
3. Die Subendocardiale Viability Ratio (SEVR) ist ein guter Parameter zur Einschätzung des Schweregrades einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Sie zeigte eine gute Korrelation zum Schweregrad der KHK.
4. Die SEVR erweist sich als nützlicher Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse nach aortokoronaren Bypassoperationen (ACB). Sie eignet sich für die präoperative Risikostratifizierung bei herzchirurgischen Patienten, welche sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen und könnte bestehende Scores und Tools ergänzen.
5. In der beobachteten Patientengruppe zeigte sich eine ähnliche Verteilung der postoperativen Komplikationen zum Bundesdurchschnitt des Erfassungsjahres 2011 der Koronarchirurgie des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Die Mortalitätsrate der Patientengruppe war mit 0,9% deutlich niedriger als der Bundesdurchschnitt (3%).
6. Im Vergleich der Mortalitätsrate der Patientengruppe ließ sich die beste Einschätzung von High-Risk-Patienten mit dem EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) treffen. Der additive und der logistische EuroSCORE überschätzten das Mortalitätsrisiko der Patientengruppe.
7. Aufgrund der niedrigen Anzahl der Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE) und der Mortalitätsrate in der Koronarchirurgie sollte eine größere Probandengruppe rekrutiert werden, um Aussagen über den Nutzen der präoperativen Bestimmung der Skin Autofluoreszenz und der Parameter der Pulswellenanalyse treffen zu können.
8. Der Vicorder® zeigt gute Übereinstimmungen in der Erfassung von zentralen Blutdruckwerten mit dem Pulmonalarterienkatheter und kann als nicht-invasive und kostengünstige Methode im klinischen Alltag seine Anwendung finden.

9. Gegenüber Patienten der herzchirurgischen Intensivstation mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 90 Schlägen pro Minute, wurden die Werte des Cardiac Outputs vom Vicorder® generell zu hoch eingeschätzt. Als Referenzgerät diente der Pulmonalarterienkatheter als Goldstandard. Es bedarf einer Überarbeitung des Berechnungsalgorithmus des Vicorder®'s für das Cardiac Output und das Schlagvolumen bei der Anwendung in diesem speziellen Patientengut.
10. Die präoperativen Ergebnisse des Cardiac Output und des Schlagvolumens durch den Vicorder® und deren Korrelation mit der präoperativ bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktion, lassen auf eine gute Einschätzung dieser Werte schließen.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Christian Erbs

geboren am 19.11.1983 in Leipzig

ledig

Schulbildung

1990 – 1994 174. Grundschule Leipzig

1994 – 2002 Robert-Schumann-Gymnasium Leipzig

Wehr-/ Ersatzdienst

2002 – 2003 Zivildienst Ev. Diakonissenkrankenhaus Leipzig gGmbH

Berufsbildung

2003 – 2006 Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger im Ev.
Diakonissenkrankenhaus Leipzig

Studium

2006 – 2013 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

2009 Physikum

2013 Approbation

Bisherige Beschäftigungen

2013 – 2015	Spital Aarberg (Schweiz): Allgemeinchirurgie
Seit 03/2015	Spitalzentrum Biel (Schweiz): Innere Medizin

10 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Yverdon-les-Bains, den 17.05.2015

Christian Erbs

11 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und

dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Yverdon-les-Bains, den 17.05.2015

Christian Erbs

12 Danksagung

Ich möchte mich recht herzlich bei Herrn Prof. Dr. A. Simm bedanken für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung und der Überlassung dieses interessanten Themas. Mit seiner Kompetenz und den konstruktiven Gesprächen war er mir stets eine große Hilfe. Weiterhin geht mein Dank an den Direktor der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Herrn Prof. Dr. R.-E. Silber für die Möglichkeit zur Anfertigung meiner Dissertation an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Britt Hofmann für die Unterstützung und Betreuung im gesamten Verlauf der Arbeit, welche mir zu jeder Zeit mit ihrem Wissen und ihrer Erfahrung zur Seite stand. Herrn Dr. Marcus Riemer möchte ich ebenfalls danken für die Motivation und die fachlichen Auskünfte im Verlauf der Dissertation. Für die statistische Beratung und die nützlichen Hinweise zum Aufbau und Inhalt der Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Wienke.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Navarrete-Santos und Herrn Schlegelmilch für die Einarbeitung im Umgang des Vicorder® und dem AGE-Reader™ und ihr offenes Ohr für technische und inhaltliche Fragen meinerseits.

Zuletzt möchte ich mich auch herzlich bei meiner Lebensgefährtin, Alexia Melville für die moralische Unterstützung und das aufgebrachte Verständnis im Verlauf meiner Dissertation bedanken. Ein weiterer Dank geht an meine liebe Familie in Deutschland und in der Schweiz, welche mir stets Antrieb verlieh und für eine zusätzliche Motivation während der gesamten Zeit sorgte.