

**Aus der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Rainer G. Leyh**

**Die Bedeutung von Heart-type fatty acid binding protein als prädiktiver Faktor  
für postoperative Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen**

**Inaugural – Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Jennifer Tengler, geb. Peltz**

**aus Aachen**

**Würzburg, April 2015**

**Referent:** Professor Dr. med. Rainer G. Leyh

**Korreferent:** Priv.-Doz. Dr. med. Reinhard Schneider

**Dekan:** Professor Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 05.07.2016**

**Die Promovendin ist Ärztin**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Einführung .....	1
1.2	Herleitung – H-FABP als präoperativer Marker und seine mögliche Bedeutung für das postoperative Outcome.....	2
1.3	Struktur und Lokalisation von H-FABP .....	4
1.3.1	Funktion von H-FABP .....	4
1.3.2	Freisetzungskinetik von H-FABP .....	5
<b>2</b>	<b>Studiendurchführung und verwendete Materialien.....</b>	<b>6</b>
2.1	Studienablauf .....	6
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	6
2.3	Operationsmethoden .....	7
2.3.1	Koronarrevaskularisation.....	7
2.3.2	Rekonstruktion/Ersatz der Herzklappen, sowie der Aorta ascendens .....	8
2.4	Materialien.....	9
2.4.1	Geräteliste (alphabetisch) .....	9
2.4.2	Laborkits .....	9
2.5	Prinzip des Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).....	9
2.5.1	ELISA Durchführung .....	11
<b>3</b>	<b>Methodik.....</b>	<b>14</b>
3.1	ELISA zur Quantifizierung von H-FABP .....	14
3.2	Eichkurven für H-FABP .....	15
3.3	Patientenerfassung und Datengewinnung.....	18
3.3.1	Demographie und Operationsdetails.....	18
3.3.2	Laborwerte .....	18
3.4	Auswertungsmethoden postoperativer Komplikationen.....	19
3.4.1	Akute Kidney Injury .....	19
3.4.2	Herzrhythmusstörungen.....	20
3.4.3	Ventrikuläre Dysfunktion .....	20
3.4.4	Vasodilatativer Schock .....	20
3.5	Statistische Methoden.....	20
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>22</b>
4.1	Alter und Geschlecht .....	22
4.2	Operationsverfahren, Operationsdauer, Herzlungenmaschinenzeit und Abklemmzeit.....	23
4.2.1	Operationsdauer, HLM Dauer und Abklemmzeit bezogen auf die Operationsart. 24	
4.2.2	Alter, Geschlecht und Operationsverfahren .....	24
4.3	H-FABP .....	25
4.3.1	Alter, Geschlecht und H-FABP .....	26
4.3.2	Operationsverfahren, Operationszeiten und H-FABP .....	27
4.4	Klassische kardiale Marker (Myoglobin, CK, Troponin T) .....	28
4.4.1	Alter, Geschlecht und klassische kardiale Marker .....	31

4.4.2	Operationsverfahren, Herzlungenmaschinentzeit, Abklemmzeit und klassische kardiale Marker.....	32
4.4.3	H-FABP und klassische kardiale Marker .....	34
4.5	Kreatininverlauf – Acute Kidney Injury.....	35
4.5.1	Alter, Geschlecht und Kreatininverlauf.....	37
4.5.2	Operationsverfahren, Operationsdauer und Kreatininverlauf.....	38
4.5.3	H-FABP und Acute Kidney Injury .....	39
4.5.4	Klassische kardiale Marker und Acute Kidney Injury .....	42
4.6	HbA1c.....	43
4.6.1	Alter, Geschlecht und HbA1c.....	43
4.6.2	Operation und HbA1c.....	44
4.6.3	H-FABP und HbA1c.....	44
4.6.4	Klassische Kardiale Marker und HbA1c .....	44
4.6.5	Kreatinin-Verlauf und HbA1c .....	45
4.7	Komplikationen: Herzrhythmusstörungen, inotrope Therapie, vasodilatativer Schock.....	45
4.7.1	Alter, Geschlecht und Komplikationen .....	47
4.7.2	Operationsverfahren, Operationsdauer, Herzlungenmaschinentzeit und Komplikationen .....	47
4.7.3	H-FABP und Komplikationen .....	49
4.7.4	Klassische kardiale Marker und Komplikationen.....	50
4.7.5	Verlauf Kreatinin und Komplikationen .....	50
4.7.6	HbA1c und Komplikationen.....	50
4.8	Postoperativer Verlauf: Intensivstationsaufenthaltsdauer, Beatmungszeit, Klinikaufenthaltsdauer.....	51
4.8.1	Alter, Geschlecht und Intensivstationsaufenthaltsdauer, Beatmungszeit, Klinikaufenthaltsdauer.....	53
4.8.2	Operationszeiten und Intensivstationsaufenthaltsdauer, Beatmungszeit, Klinikaufenthaltsdauer.....	54
4.8.3	H-FABP und Intensivstationsaufenthaltsdauer, Beatmungszeit, Klinikaufenthaltsdauer.....	54
4.8.4	Klassische kardiale Marker und Intensivstationsaufenthaltsdauer, Beatmungszeit, Klinikaufenthaltsdauer .....	55
4.8.5	Acute Kidney Injury und postoperativer Verlauf .....	55
4.8.6	HbA1c und Intensivstationsaufenthaltsdauer, Beatmungszeit, Klinikaufenthaltsdauer.....	56
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>57</b>
5.1	H-FABP als prädiktiver Faktor für das Acute Kidney Injury, die Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer .....	57
5.1.1	HbA1c, H-FABP und Acute Kidney injury.....	60
5.2	H-FABP im Vergleich zu Myoglobin, Troponin T und CK.....	61
5.3	Intraoperativer Verlauf (Aortenabklemmzeit, Operationsdauer und Herzlungenmaschinentzeit) .....	62
5.4	Postoperative Komplikationen.....	62
5.4.1	Herzrhythmusstörungen.....	62
5.4.2	Ventrikuläre Dysfunktion .....	63
5.4.3	Vasodilatativer Schock .....	64

5.5	Limitationen.....	64
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>66</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>72</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Eine präoperative Risikoabschätzung ist für klinische Entscheidungen von großer Bedeutung. Dabei gilt es die operative Therapie möglichst auf das Individuum zuzuschneiden und schon präoperativ mögliche postoperative Komplikationen vorherzusagen zu können. Neben den offensichtlichen Vorteilen für den Patienten, dürfen organisatorische und ökonomische Aspekte nicht aus den Augen gelassen werden.

Die exakte Risikoeinschätzung beeinflusst hierbei das operative Vorgehen. Bei einem hohen perioperativen Risiko kann durch die Erfassung von Risikofaktoren die Ausdehnung der Operation überdacht und die postoperative Überwachung in eine bestimmte Richtung gelenkt werden. Des Weiteren können präventive Maßnahmen zur Risikobegrenzung vorgenommen werden. Ereignisse, die zu längeren Intensivstationsaufenthalten führen könnten, können bei der prospektiven Planung von elektiven Eingriffen helfen. Dies erfordert verlässliche diagnostische Mittel um solche Komplikationen schon präoperativ erfassen zu können.

Das Ziel dieser Pilotstudie ist es den möglichen Zusammenhang zwischen einem Biomarker und dem postoperativen Outcome nach herzchirurgischen Operationen zu untersuchen. Untersuchungsgegenstand ist heart-type fatty acid binding protein (H-FABP), ein kardialer Biomarker, der frühzeitig nach kardialen Ischämien freigesetzt wird. In der Kardiologie wurde sein Nutzen kardiale Ischämien frühzeitig anzuzeigen im Vergleich zu den schon etablierten kardialen Biomarkern (CK, CK-MB, Troponin, Myoglobin) in zahlreichen kardiologischen Studien belegt [1-4]. Kardiochirurgisch wurde H-FABP mit den schon etablierten Biomarkern vor allem bei der Beurteilung von postoperativen Kurz- und Langzeitkomplikationen (u.a. Aortenabklemmzeit, kardiopulmonale Bypasszeit, postoperatives Vorhofflimmern, Intubationszeiten, Intensivstationsaufenthaltsdauer, ventrikuläre Arrhythmien, „low cardiac output syndrom“) verglichen [5-8]. Das postoperative H-FABP ist hierbei mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert [9-13].

Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, das metabolische Syndrom oder chronische Nierenerkrankungen erhöhen die Gefahr für postoperative Komplika-

onen bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen. Es ist bekannt, dass H-FABP bei Patienten mit diesen Komorbiditäten auch ohne eine akute Ischämie erhöht ist [10, 14-18]. Diese Komorbiditäten gelten beispielsweise als Risikofaktoren für das postoperative Acute Kidney Injury (AKI, den Kriterien Acute Kidney Injury Network Arbeitsgruppe entsprechend, siehe Kapitel 3.4.1) [18, 19]. Auch wenn die Assoziation von H-FABP mit den einzelnen Risikofaktoren bekannt ist, gibt es bisher keine Studien die H-FABP als präoperativen prädiktiven Biomarker mit postoperativen Komplikationen, wie beispielsweise der AKI korrelieren.

## 1.2 Herleitung – H-FABP als präoperativer Marker und seine mögliche Bedeutung für das postoperative Outcome

In der gesunden Population liegt eine hohe Variabilität von H-FABP vor [20]. Abgesehen von einer geringen physiologischen Grundkonzentration im Blut (siehe Tabelle 1) steigt die Konzentration von H-FABP mit dem Alter an [14].

**Tabelle 1. Konzentrationen von H-FABP unter physiologischen Bedingungen, Ischämie und Nekrose [14, 21-23].**

	Physiologisch	Ischämie	Nekrose
Plasmakonzentration H-FABP	0-6 µg/l 0.0-2.8 µg/l [24] 0.3-5 µg/l [25] 0.0-0.6 µg/l [26]	6-20 µg/l	6-2000 µg/l
Intrazelluläre Konzentration H-FABP	500 µg/g	niedrig	Sehr niedrig

*Eine minimale Konzentration von H-FABP im Blutplasma unter physiologischen Bedingungen ist damit zu erklären, dass es konstant zu einer geringen Freisetzung aus zerstörten Muskelzellen kommen kann. H-FABP wird renal abgebaut in dem es zuerst glomerulär filtriert, reabsorbiert und dann tubulär sezerniert wird [14].*

Ursachen für einen Anstieg im Alter oder bei chronischen oder akuten Schädigungen der Niere könnten aufgrund des Vorkommens in den Glomeruli der Niere vermutet werden [14, 15, 27-29]. Eine weitere Hochregulation von H-FABP liegt bei Patienten mit Adipositas assoziierter Glomerulopathie vor [29]. Patienten mit einem metabolischen Syndrom und chronischer Herzinsuffizienz weisen ebenfalls generell signifikant erhöhte H-FABP Serumwerte auf [16, 17].

Erhöhte H-FABP Werte können evtl. als Surrogatmarker für Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und die Herzinsuffizienz betrachtet werden (s.o.). Eben diese Erkrankungen stellen gerade für kardiochirurgische Patienten einen erheblichen Risikofaktor für postoperative Komplikationen dar und gehen mit elevierten H-FABP Parametern auch ohne akute myokardiale Ischämie einher. Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen gehört beispielsweise das postoperative Acute Kidney Injury, dass mit einer Häufigkeit von ca. 40% einen großen Einfluss auf die postoperative Mortalität nimmt (Definition siehe Kapitel 3.4.1) [18, 30].

**Tabelle 2. Bekannte Risikofaktoren und Stressoren für die Entwicklung eines AKI nach Goldstein und Chawla [31, 32].**

<b>Komorbiditäten</b>	<b>Nierenstressoren</b>
<b>Alter &gt;65 Jahren</b>	Sepsis/ Schock/ Hypoxämie
<b>Diabetes mellitus</b>	Volumenmangel
Leberzirrhose, Lebererkrankungen	Kardiopulmonaler Bypass
Herzinsuffizienz	Nephrotoxische Medikamente
<b>Chron. Nierenerkrankung</b>	Iodhaltiges Kontrastmittel
eGFR<60ml/min1.73m <sup>2</sup>	Invasive Beatmung
Albuminurie	Multiorgan Versagen
Glomeruläre Erkrankungen	
Nierentransplantierte	
Protein/ Kalorien Mangelernährung	

Bereits ein geringer Anstieg des Serumkreatinins geht mit einer deutlichen Mortalität und Morbidität nach kardiochirurgischen Eingriffen einher (siehe Kapitel 3.4.1) [33].

Diverse Studien beschäftigen sich mit der Optimierung der Diagnostik eines akuten Nierenschadens, um nicht allein auf die Feststellung des Serum-/ Urinkreatininanstiegs angewiesen zu sein. Aktueller Forschungsgegenstand sind beispielsweise die Biomarker NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (Kidney injury molecule-1)

und IL-18 (Interleukin-18) [32, 34-36]. Aber auch ein weiteres Protein aus der Fatty acid binding Protein Familie ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Es wurde festgestellt, dass L-FABP (Leber- FABP), postoperativ im Urin bestimmt, mit dem Auftreten der akuten postoperativen Niereninsuffizienz zusammenhängt [34]. Es liegen jedoch keine Studien zu präoperativ bestimmten Biomarkern und deren Prognose hinsichtlich eines postoperativen Acute Kidney Injury vor.

Da H-FABP bei Patienten mit den oben genannten Komorbiditäten erhöht sein kann, welche Risikofaktoren für das postoperative AKI darstellen, postulieren wir, dass der präoperative Wert eine Korrelation zum postoperativen Outcome und zu postoperativen Komplikationen haben könnte.

### **1.3 Struktur und Lokalisation von H-FABP**

H-FABP ist ein fettsäurebindendes Protein, welches für den Transport von Fettsäuren in Zellen zuständig ist. Erstmals beschrieben wurden fettsäurebindenden Proteine 1972 [37]. Damals wurde festgestellt, dass fettsäurebindende Proteine nicht nur im Darm (I-FABP) sondern auch in der Leber (L-FABP), im Myokard (H-FABP), im Fettgewebe und in der Niere, sowie im Gehirn (B-FABP), jedoch nicht im menschlichen Blutplasma oder extrazellulär vorkommen [3, 27, 37, 38]. Sie sind zusätzlich aber auch in der Niere, im Muskelgewebe, in den Nervenzellen, in der laktierenden Brustdrüse und der Plazenta nachzuweisen [3, 14]. Insgesamt existieren bisher neun verschiedene Typen, die sich durch teils große Aminosäurenübereinstimmungen [3, 14, 27] auszeichnen und das Vorkommen von H-FABP in anderen Geweben außer dem Herzen erklären könnten [39-41]. H-FABP selbst konnte in quergestreifter und glatter Muskulatur, in speziellen Teilen des Gehirns, in distalen Tubuluszellen der Nieren, in Parietalzellen des Magens, in der Plazenta, den Ovarien und in der laktierenden Brustdrüse nachgewiesen werden [14, 15, 27, 28].

#### **1.3.1 Funktion von H-FABP**

Die Funktion von H-FABP besteht darin, langkettige nicht-veresterte Fettsäuren im Zellinneren an Orte zu transportieren an denen Fettsäuren benötigt werden, wie z.B. von der Zellmembran zu den Mitochondrien oder zum Nukleus [27, 42]. Im Blutplasma wird der Transport von Fettsäuren dagegen von Albumin und/oder von Lipoprotein-komplexen übernommen [27, 42, 43]. Ein Transport durch FABP ist nötig, da Fettsäu-

ren sowohl im Zytoplasma der Zellen als auch im Blutplasma nicht löslich sind. Hinzu kommt, dass eine zu hohe Konzentration von freien Fettsäuren in der Zelle zu Schäden am Myokard und im Rahmen einer Myokardischämie zu ventrikulären Rhythmusstörungen und zum Tod führen können [14].

### **1.3.2 Freisetzungskinetik von H-FABP**

Durch Myokardischämie erfolgt die Freisetzung von H-FABP, z.B. im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms (AKS) oder während der kalten Ischämie an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) [44]. H-FABP steigt im Blutplasma 1-3 Stunden (h) nach einem akuten Myokardinfarkt an, erreicht seinen Maximalwert zwischen 6-8 h und seine Ausgangswerte innerhalb von 12-30 h wieder [3, 4, 14]. Die intrazelluläre Halbwertszeit liegt bei 2-3 Tagen [14]. Liu et al. wiesen bei kardiochirurgischen Operationen einen H-FABP Peak zwei Stunden nach Reperfusion auf, CK-MB und Troponin I erreichten ihren Peak erst 4, bzw. 6 h postoperativ [13].

## **2 Studiendurchführung und verwendete Materialien**

### **2.1 Studienablauf**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt. Die Patienten wurden schriftlich und mündlich umfassend präoperativ über die Studie aufgeklärt und es wurde ein schriftliches Einverständnis eingeholt.

Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie, die zwischen 04/2009 und 12/2009 in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie durchgeführt worden ist.

Im Rahmen der üblichen präoperativen Blutentnahme wurde ein zusätzliches Serumröhrchen Blut für die ELISA (Enzyme linked immunoabsorbend assay) Diagnostik abgenommen. Unmittelbar postoperativ wurde den Patienten bei Erreichen der Intensivstation im Rahmen der üblichen Blutentnahme ein zweites Serumröhrchen für die ELISA-Diagnostik abgenommen. Das Serum wurde entsprechend den Angaben des Herstellers für das ELISA-Verfahren (s.u.) zentrifugiert und eingefroren. In einem weiteren Schritt wurde der ELISA durchgeführt und ausgewertet.

Weitere gewünschte Blutwerte wurden vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg im Rahmen der klinischen Routine bestimmt. Nach Beendigung des Krankenhausaufenthaltes wurden die Akten analysiert und die relevanten Variablen zur Beantwortung der Hypothesen in eine Excel-Tabelle übertragen. Es folgte die statistische Analyse.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Es wurden zwei Patientenkollektive eingeschlossen. In der einen Gruppe wurden Patienten integriert, die eine koronare Revaskularisation benötigten; in der anderen Patienten, die eine Klappenoperation erhielten (siehe Kapitel 2.3). Kombinationseingriffe wurden ausgeschlossen. Die Patienten wurden persönlich über die Studie aufgeklärt und mussten eine Einverständniserklärung unterzeichnen. Ein Mindestalter von 18 Jahren, sowie die Fähigkeit zur Einwilligung waren Voraussetzung. Das Geschlecht hatte keine Relevanz bei der Auswahl der Patienten.

Klinisch durften keine präoperativen thorakalen Entzündungszeichen (CRP >4mg/dl, PCT >1.0µg/l) vorliegen, ausgeschlossen wurden weiterhin Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium III (eGFR<sub>CKD-EPI</sub> <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Aufgrund des renalen Abbaus von H-FABP gestaltet sich die Nutzung als Ischämie marker problematisch bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder mit hypermetabolischem Syndrom, hier kann es zu erhöhten oder erniedrigten Spiegeln kommen, sowohl für H-FABP, als auch für Myoglobin [14]. Dies liegt im Falle der Niereninsuffizienz an der geringen Größe dieser Moleküle sowie ihrer renalen Clearance, wodurch falsch erhöhten Werten resultieren können [14, 25].

Zusätzlich wurden Patienten mit Skelettmuskelerkrankungen, immunologischen Erkrankungen und akut diagnostiziertem Schlaganfall (bis 30 Tage zuvor) ausgeschlossen, da das verwendete KIT, laut Hersteller, Kreuzreaktionen zum Gehirn-Typ von FABP (B-FABP) und zum Skelettmuskeltyp aufweist. H-FABP soll zudem auch identisch mit dem Skelettmuskeltyp sein [3, 45].

Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen mit intramuskulären Injektionen, vorangegangener elektrischer Kardioversion und präoperativer kardiopulmonaler Reanimation, da es hierbei zu einer erhöhten Freisetzung von H-FABP aus dem Skelettmuskel hätte kommen können [3]. Patienten die mit einem akuten Koronarsyndrom oder für eine notfallmäßige Versorgung eingewiesen waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Die Patientendaten wurden anonym und nicht personenbezogen verwendet. Den Patienten stand es selbstverständlich frei ihre Teilnahme an der Studie, jederzeit und ohne Gründe zu beenden.

## **2.3 Operationsmethoden**

### **2.3.1 Koronarrevaskularisation**

Es wurden zwei verschiedene Operationsmethoden angewandt. Entweder wurde an der Herzlungenmaschine operiert oder im OPCAB Verfahren am schlagenden Herzen. Als Zugang wurde eine mediane Sternotomie gewählt. Je nach Anzahl der stenosierten Gefäße wurden ein oder mehrere Bypässe angelegt (Ramus interventricularis anterior (RIVA), der Ramus circumflexus (RCX), die rechte Koronararterie (RCA) oder zusätzliche Seitenäste). Unter Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation wurden die V. cava superi-

or und inferior kanüliert und das venöse Blut über eine Herzlungenmaschine abgeleitet und maschinell oxygeniert. Es wurde bei milder Hypothermie von 32°C operiert. Das sauerstoffreiche Blut wurde dem Körper über eine Kanülierung der Aorta ascendens (bzw. alternativ über die A. femoralis) wieder zurückgeführt, welche oberhalb der Koronarostien mittels einer Gefäßklemme okkludiert war. Das Blut wurde mit Heparin antikoaguliert, um eine Blutgerinnung im Rahmen der Anwendung der Herzlungenmaschine zu vermeiden. Am Ende der Operation wurde die Heparinisierung mit Protamin neutralisiert. Zusätzlich wurde dem Herzen eine hypotherme Blutkardioplegie von 4°C alle 20 Minuten zugeführt um einen künstlichen Herzstillstand herbeizuführen, welche für optimale operative Bedingungen sorgte.

Beim sogenannten "off-pump" Verfahren wurde die Revaskularisation ohne Einsatz der Herzlungenmaschine durchgeführt. Eine Regulation der Herzfrequenz wurde hierbei medikamentös durch  $\beta$ -Blocker gewährleistet, während eine zusätzliche Stabilisation durch verschiedene mechanische Geräte erreicht wurde [46].

### **2.3.2 Rekonstruktion/Ersatz der Herzklappen, sowie der Aorta ascendens**

Operativ kann zwischen einem plastisch/rekonstruktivem Eingriff und einem Klappenersatz unterschieden werden, wobei den rekonstruktiven Verfahren, wenn möglich, Vorrang gegeben wurde. Hierbei wurden überschüssige Anteile reseziert, Chordae Tendineae neu befestigt oder der Klappenannulus gerafft oder beispielsweise mit einem Metallring nach Carpentier befestigt [46].

War eine Rekonstruktion nicht mehr möglich, wurde die Klappe ersetzt (Aortenklappen- oder Mitralklappenersatz), entweder mechanisch oder biologisch, mittels Schweine-aortenklappen oder Prothesen aus Rinderperikard [46]. Bei der Ross Operation, welche in dieser Studie den Aortenklappeneingriffen zugeordnet wurde, wurde die erkrankte Aortenklappe entnommen und durch die patienteneigene Pulmonalklappe (Autograft) ersetzt. Die fehlende Klappe wurde durch eine fremde, menschliche Klappe (Homo-graft) ersetzt. War die Aortenwand im Rahmen eines Aortenaneurysmas im Bereich der Aorta ascendens erweitert war der Einsatz eines sogenannten „Composite Grafts“ nötig, bei dem die Aorta ascendens durch eine Gefäßprothese ersetzt wurde, an deren Basis eine künstliche Herzklappe integriert war [46]. Wenn möglich wurde eine David Opera-

tion durchgeführt, bei der die autologe Aortenklappe erhalten und rekonstruiert wurde und in die Gefäßprothese der Aorta ascendens integriert wurde.

## 2.4 Materialien

### 2.4.1 Geräteliste (alphabetisch)

Autoklav	Systec, Wetztenberg
Automatische Pipetten	Eppendorf, Hamburg
Cryo Vials (1.8 ml)	Greiner bio-one, Frickenhausen
Eismaschine	Scotsman, München
Konische Röhrchen 15 ml	Becton Dickinson, Heidelberg
Konische Röhrchen 50 ml	Becton Dickinson, Heidelberg
Mehrkanalpipette	Brand, Wertheim
Pipettierhilfe (accu-jet)	Hirschmann, Eberstadt
Reagiergefäße 1.5 ml	Sarstedt, Nürnbrecht
Rundbodenröhrchen, 5 ml, Polystyrol	Becton Dickinson, Heidelberg
Rundbodenröhrchen, 14 ml, Polystyrol	Becton Dickinson, Heidelberg
Schüttler für Platten	SLT Labinstruments, Crailsheim
Serum Monovetten	Sarstedt
Vibrofix	Janke & Kunkel, Staufen
Zentrifuge	Hettich

### 2.4.2 Laborkits

HK 402 HUMAN H-FABP ELISA KIT, Hycult biotech, Niederlande.

## 2.5 Prinzip des Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Die Höhe des prä- und postoperativen H-FABP wurde mittels ELISA bestimmt. Die Durchführung erfolgte nach dem vom Hersteller (Hycult biotech) angegebenen Standardprotokoll unter Verwendung der vorgegebenen Reagenzien.

Das Testprinzip beruht auf der Sandwich-Methode. Die Vertiefungen der Mikrotiterplatte sind mit einem Antikörper beschichtet, der gegen eine definierte Bindungsstelle des H-FABP gerichtet ist. In einem ersten Inkubationsschritt binden sich die nachzuweisenden H-FABP Proteine aus dem Patientenserum an die festphasengebundenen Antikörper auf der Mikrotiterplatte. Zusätzlich wird ein zweiter Antikörper, der gegen das H-FABP gerichtet ist hinzugegeben (siehe Abbildung 1). Dieser Antikörper ist mit einem Enzym, der Peroxidase, verknüpft, welches mit hoher Geschwindigkeit ein zuge-

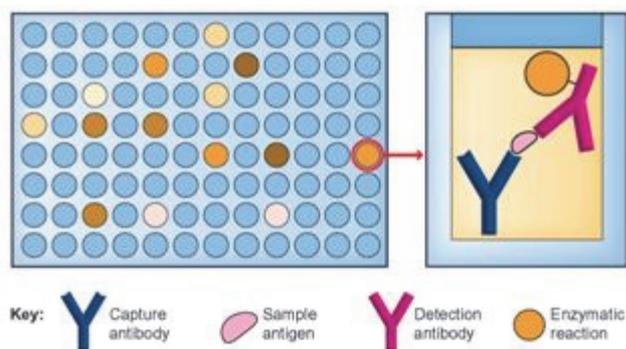
gebenes farbloses Substrat zu einem farbigen Produkt umwandeln kann. Es folgt eine Inkubation für 60 Minuten.

Den Antigen-Antikörper-Komplex bezeichnet man als Sandwich-Komplex. Ungebundenes Material und überschüssige Antikörper werden durch Waschen der Platte entfernt. Anschließend wird in einem nächsten Inkubationsschritt Tetramethylbenzidine (TMB) für die Farbreaktion hinzugegeben und die Farbentwicklung nach 15 min. mit Oxalsäure gestoppt. Die Intensität der gebildeten Farbe ist proportional zur H-FABP Konzentration in den Standards und in den Proben.

Anhand einer zu erstellenden Standardkurve kann die zu bestimmende H-FABP Konzentration errechnet werden. Da der Methode eine Antigen-Antikörper-Reaktion zugrunde liegt, wird nur das H-FABP erfasst, das mit dem eingesetzten Antikörper reagiert. Es kann eine minimale Konzentration von 102 pg/ml und eine maximale Konzentration von 25.000 pg/ml bestimmt werden. Die Messung der Extinktionen erfolgt im ELISA Reader bei 450 nm.

Das kommerzielle ELISA-Testkit kann laut Hersteller auch zur Messung von B-FABP und Skelettmuskel FABP verwendet werden und weist somit eine Kreuzreaktivität für diese Typen auf.

**Abbildung 1. Prinzip des ELISA.**



*Das Prinzip des ELISA beruht auf einer primären Interaktion zwischen Antigen und Antikörper. Nach Zugabe eines Enzym-konjugierten Antikörpers wird die Immunreaktion sichtbar gemacht.*

### 2.5.1 ELISA Durchführung

In einem ersten Schritt wurden die Lösungen und Verdünnungen hergestellt.

**Waschpuffer** Der Waschpuffer wird in einer 1:20 Verdünnung hergestellt, indem 20 ml Waschpuffer des Herstellers mit 380 ml destilliertem Wasser verdünnt werden.

**Verdünnungslösung** 10 ml der Verdünnungslösung des Herstellers werden mit 90 ml destilliertem Wasser zu einer 1:10 Lösung verdünnt.

**Antikörperlösung** 1 ml des Antikörpers vom Hersteller wird verdünnt mit 5 ml der Verdünnungslösung zu einer 1:6 Verdünnung.

**Standardreihe** Für die Herstellung der Standardreihe wird eine Verdünnungsreihe nach folgendem Schema angelegt:

**Tabelle 3. Herstellung der Standardreihe.**

Tube	Verdünnungslsg.	Standardlsg. des Herstellers	Konzentration [pg/ml]
1	Vom Hersteller vorgegebene Menge	100 µl Standard des Herstellers	25000
2	150µl	100µl Tube 1	10000
3	150µl	100µl Tube 2	4000
4	150µl	100µl Tube 3	1600
5	150µl	100µl Tube 4	640
6	150µl	100µl Tube 5	256
7	150µl	100µl Tube 6	102
8	150µl	100µl Tube 7	0

**Tabelle 4. Testdurchführung mit Pipettierschema.**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	ST 8	ST 8	NG	NG	Pos t4	Pos t4	Post 8	Post 8	Post 12	Post 12	Post 16	Post 16
B	ST 7	ST 7	Prä 1	Prä 1	Prä 5	Prä 5	Prä9	Prä9	Prä1 3	Prä1 3	Prä1 7	Prä1 7
C	ST 6	ST 6	Pos t1	Pos t1	Pos t5	Pos t5	Post 9	Post 9	Post 13	Post 13	Post 17	Post 17
D	ST 5	ST 5	Prä 2	Prä 2	Prä 6	Prä 6	Prä1 0	Prä1 0	Prä1 4	Prä1 4	Prä1 8	Prä1 8
E	ST 4	ST 4	Prä 2	Prä 2	Pos t6	Pos t6	Post 10	Post 10	Post 14	Post 14	Post 18	Post 18
F	ST 3	ST 3	Prä 3	Prä 3	Prä 7	Prä 7	Prä1 1	Prä1 1	Prä1 5	Prä1 5	Prä1 9	Prä1 9
G	ST 2	ST 2	Pos t3	Pos t3	Pos t7	Pos t7	Post 11	Post 11	Post 15	Post 15	Post 19	Post 19
H	ST 1	ST 1	Prä 4	Prä 4	Prä 8	Prä 8	Prä1 2	Prä1 2	Prä1 6	Prä1 6		

*Pipettierschema einer Mikrotiterplatte (12x8 Vertiefungen) zur Bestimmung von H-FABP. ST1-ST8: Standardreihe, NG: Negativkontrolle, Prä: Präoperatives Serum, Post: Postoperatives Serum. Die Messungen erfolgten als Doppelbestimmung.*

- Titertechnik
- 50 µl der Standardreihe 1-8 werden pipettiert in A1/2-H1/2
  - 50 µl Negativkontrollserum werden pipettiert in A3/4
  - 50 µl der Serumproben werden pipettiert in die restlichen Wells
  - 50 µl Antikörperlösung werden in alle Wells pipettiert
  - 60 min Inkubation
  - Leeren der Platte und 4x waschen mit jeweils 200µl Waschpuffer
  - 100 µl TMB in alle pipettieren
  - 15 min Inkubation in einem dunklen Raum
  - 100 µl Oxalsäure in alle Wells pipettieren
  - Messung der Extinktion bei 450 nm

Die Messung in Doppelreihen, in insgesamt zwei Läufen, sollte Pipettier- und Messungsgenauigkeiten reduzieren. Es wurde im Anschluss jeweils der Mittelwert aus den beiden Werten gebildet. Die Extinktionsmessung erfolgte im ELISA Reader Tecan, die anschließende Auswertung mittels easyWIN fitting Programm.

## 3 Methodik

### 3.1 ELISA zur Quantifizierung von H-FABP

Zur Quantifizierung der H-FABP Konzentrationen in Seren wurde das ELISA Kit von Hycult biotech verwendet. Die Proben wurden unverdünnt eingesetzt. Dabei erfolgte die Durchführung nach dem Protokoll des Herstellers.

Jede prä- und postoperativ entnommene Blutprobe wurde in zwei Läufen jeweils zweimal analysiert, also insgesamt viermal. Die Absorptionen des Photometers aus jedem Lauf wurden dann gemittelt und durch Erstellung einer Standardkurve bestimmt.

Durch eine lineare Regression mit der Formel der Ausgleichsgeraden  $y = m \cdot x + t$ , wobei  $x$  für die gesuchte Variable, die Proteinkonzentration des H-FABP, steht. Die Variable  $m$  stellt die Steigung der Geraden,  $t$  den y-Achsenabschnitt und  $y$  die im Photometer gemessene Absorption dar.

Durch eine Umstellung der Formel nach  $x = \frac{y-t}{m}$ , kann eine Bestimmung der gesuchten Variable  $x$  und somit der Konzentration des H-FABP erfolgen. Die gewünschte Standardkurve wurde für jeden Lauf durch eine Doppelbestimmung der jeweiligen Standards im ELISA ermittelt und die Mittelwerte der jeweiligen Standards gegen ihre Konzentration aufgetragen.

Der y-Achsenabschnitt  $t$  und die Steigung  $m$  ergeben sich nach den üblichen mathematischen Bestimmungsverfahren. In diesem Zusammenhang ergibt sich das jeweilige Bestimmtheitsmaß  $R^2$  für den jeweiligen Lauf. Ein Bestimmtheitsmaß nahe 1 ist erwünscht.

Die jeweiligen Werte für H-FABP ergeben sich nun aus dieser Standardkurve durch Umstellung der linearen Regressionsgeraden nach  $x = \frac{y-t}{m}$ , wie zuvor beschrieben.

Wobei für  $y$  der Mittelwert aus der jeweils pro Lauf gemessenen Absorption im Photometer eingesetzt wird. Somit ergibt sich der jeweilige Wert für die im Lauf gemessene H-FABP Konzentration.

### 3.2 Eichkurven für H-FABP

Mit einer Serie von sieben vom Hersteller bereitgestellten Eichkonzentrationen von 0.102, 0.256, 0.640, 1.600, 4.000, 10.000 25.000 ng/ml wurden photometrische Absorptionswerte gemessen. Zu berechnen war für jede Mess-Serie zu den gemessenen Photometriewerten  $x$  die zugehörigen fixen H-FABP-Werte  $y$ .

Die Verteilung beider Achsen wurde zunächst durch Transformationen verbessert:

x-Achse der gemessenen Photometriewerte

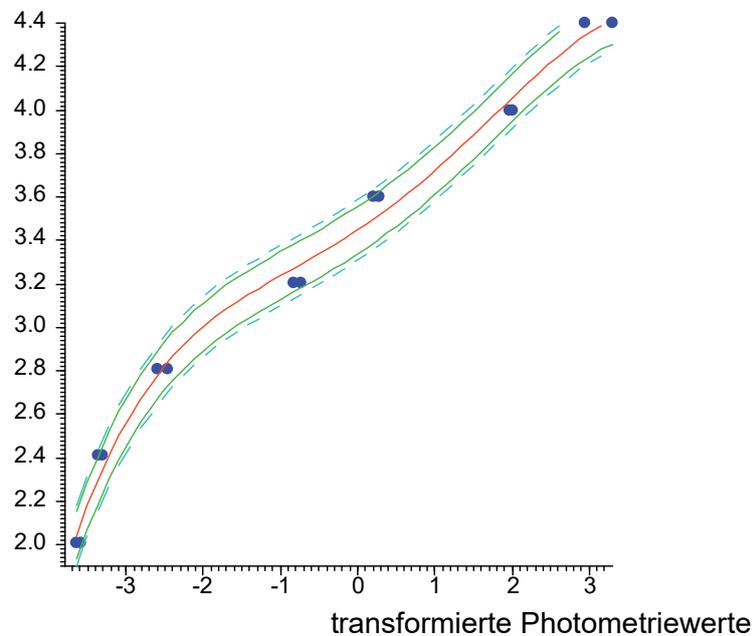
$$\begin{aligned} &= (x-2)^2 \text{ für } x > 2 \\ &-(x-2)^2 \text{ für } x \leq 2 \end{aligned}$$

y-Achse der Eichseren

$$= \log(y) \text{ ohne den 0-Wert}$$

Für diese zweimal sieben Wertepaare wurde ein Polynom 4. Grades approximiert, das die Relation zwischen Photometrie-Ergebnissen und H-FABP-Werten hinreichend beschrieb.

Abbildung 2. Transformierte H-FABP-Werte.



*Beispielhafte Darstellung für die Berechnung der H-FABP Werte durch Approximation eines Polynom 4. Grades.*

Für die Serie von Messungen des Beispiels ergab ein Approximationpolynom 4. Grades die folgende Gleichung:

$$z = \frac{x + 0.6998}{2.5281}$$

$$y = 3.2983911 + 0.5063161 * z + 0.0590956 * z^2 + 0.2891176 * z^3 - 0.15639 * z^4$$

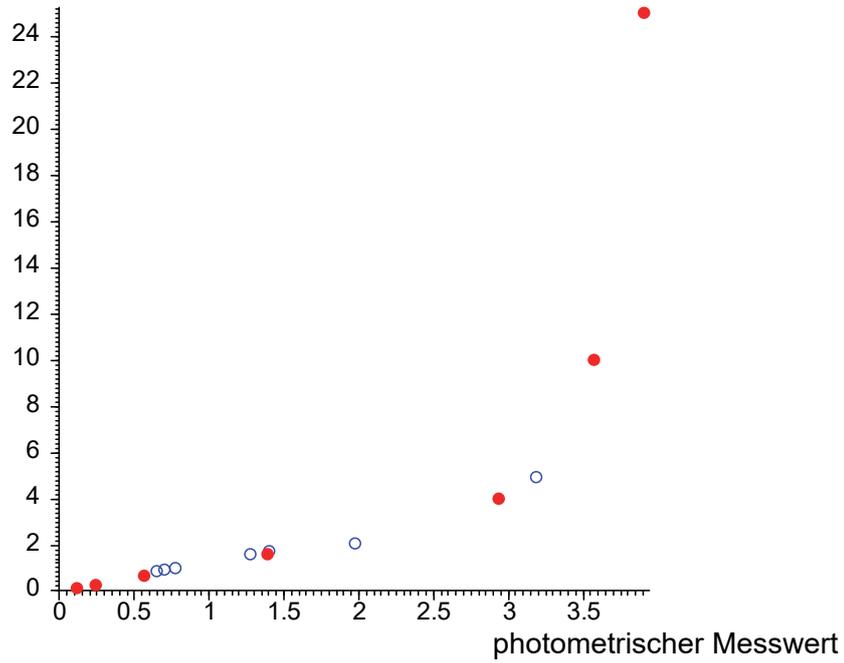
Anzahl Messungen	n = 14
Regressionskoeffizient	R <sup>2</sup> = 0.9928
Standardabweichung	s = 0.0842451

Durch die Approximation mit Polynomen wurde eine Funktion im Sinne der oben beschriebenen Eichkurven ermittelt, um die gegebene Menge von H-FABP Werten im Mittel annäherungsweise zu beschreiben. Zu Approximation wurden Polynome im Sinne

der Form  $p(x) = c_0 + c_1 * x + c_2 * x^2 + \dots + c_n * x^n = \sum_{k=0}^n c_k * x^k$   $c_k \in R$  verwendet.

Nach Durchführung der photometrischen Messungen der Patienten wurde mit der obigen Formel zunächst x, dann z und dann y errechnet. Der gesuchte H-FABP-Wert wurde als 10<sup>y</sup> berechnet. Die folgende Abbildung zeigt die Patientenwerte und die 7 Eichwerte ohne Transformationen.

**Abbildung 3. Darstellung der Eichkurve für die H-FABP Werte der Patienten.**  
H-FABP berechnet [ng/ml]



*Erste Messung mit der 7. Eichkurve. rot = Eichkurve, blau = Messungen der Patienten.*

### **3.3 Patientenerfassung und Datengewinnung**

Nach Abschluss der Behandlung wurden anhand der Patientenpersonalien die Krankenakten herausgesucht und auf die im Studienprotokoll festgesetzten Variablen durchgesehen. Die prä- und postoperativen Werte wurden mit Hilfe einer standardisierten Excel-Tabelle gemäß dem Studienprotokoll dokumentiert. Die Patientendaten wurden pseudonomysiert und nicht personenbezogen verwendet.

#### **3.3.1 Demographie und Operationsdetails**

Das Alter wurde bei Aufnahme im Gespräch, die Operationsart und die Bypassanzahl wurden anhand des Operationsprotokolls festgestellt. Die Operationsdauer, die Herzlungenmaschinenzeit und die Aortenabklemmzeit waren im Herzlungenmaschinen Protokoll nachvollziehbar. Die Intensivstationszeit und die Beatmungszeit waren im Intensivstationsaufenthaltsprotokoll dokumentiert. Wie viele Tage die Patienten stationär blieben wurde im Klinikinternen SAP abgelesen.

#### **3.3.2 Laborwerte**

Es werden folgende Laborparameter betrachtet, HbA1c, die bisher etablierten kardialen Marker wie Myoglobin, CK und Troponin T. Die Bestimmung erfolgte jeweils prä- und postoperativ. Zusätzlich wurde CK ein weiteres mal 6 h postoperativ und Kreatinin 24 h und 48 h postoperativ bestimmt. Diese Parameter wurden im Rahmen des üblichen Klinikroutinelabors bestimmt und konnten im SAP nachvollzogen werden.

## 3.4 Auswertungsmethoden postoperativer Komplikationen

### 3.4.1 Akute Kidney Injury

**Tabelle 5. Klassifikation/ Stadieneinteilung AKI (a)**

Stadium	Serum Kreatinin Kriterien	Urinausscheidungskriterien
1	Serumkreatininerhöhung um mehr oder gleich 0.3 mg/dl oder Erhöhung um mehr oder gleich 150%-200% (1.5 bis 2-fach) vom Ausgangszustand	Weniger als 0.5 ml/kg pro h für mehr als 6h
2	Erhöhung der Serumkreatininwerte über 200-300% (> 2 bis 3-fach) vom Ausgangszustand	Weniger als 0.5 ml/kg pro h für mehr als 12h
3	Erhöhung der Serumkreatininkriterien um mehr als 300% (> 3-fach) vom Ausgangszustand (oder Serumkreatinin bis mehr als oder gleich 4.0 mg/dl mit einer akuten Erhöhung von wenigstens 0.5mg/dl)	Weniger als 0.3 ml/kg pro h für 24h oder Anurie über 12h
<b>(a) modifiziert nach RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease) Kriterien. [19]</b>		

*Stadieneinteilung des AKI, den Kriterien der Acute Kidney Injury Network Arbeitsgruppe entsprechend [19].*

Grundlage der in dieser Dissertation verwendeten Beurteilung eines Nierenschadens ist die Definition nach der Acute Kidney Injury Network Arbeitsgruppe, die aber auch von der KDIGO (Kidney Disease: Improves Global Outcomes) verwendet wird: „Eine abrupte (innerhalb von 48 h) aufgetretene Reduktion der Nierenfunktion definiert als ein absoluter Anstieg von gleich viel oder mehr als 0.3 mg/dl ( $\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$ ), ein prozentualer Anstieg des Serum-Kreatinin von gleich viel oder mehr als  $\geq 150\text{-}200\%$  (das 1.5 des Ausgangswertes) oder eine Reduktion der Urinausscheidung (dokumentierte Oligurie von weniger als 0.5 ml/kg pro Stunde für mehr als 6 Stunden).“ [19, 47]. Diese Studie bezieht nur die Serumkreatininwerte mit ein, die Reduktion der Urinausscheidung wur-

de nicht dokumentiert. Die Stadieneinteilung nach Schweregrad des Nierenschadens erfolgt aufgrund der Kreatininwerte und konnte im Klinikinternen SAP nachvollzogen werden (siehe Tabelle 5) [19].

### **3.4.2 Herzrhythmusstörungen**

Die Daten wurden anhand von EKGs (welche für die klinische Routine geschrieben wurden) dahingehend überprüft, ob eine neue Tachyarrythmia absoluta oder ventrikuläre Tachykardien zu definierten Zeitpunkten während des Krankenhausaufenthaltes bis zur Entlassung auftraten. Die Feststellung erfolgte durch den behandelnden Arzt und wurde von dem Studienarzt auf seine Richtigkeit überprüft.

### **3.4.3 Ventrikuläre Dysfunktion**

Das Vorliegen einer ventrikulären Dysfunktion wurde in dieser Studie dann als solche registriert, wenn postoperativ der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe benötigt wurde oder das Verabreichen von inotropen Medikamenten nötig wurde, dazu gehören Epinephrin (entspricht Suprarenin) und/oder Enoximon (entspricht Perfan). Dies konnte anhand der Intensivstationsaufenthalts- und der Stationsprotokolle nachvollzogen werden.

### **3.4.4 Vasodilatativer Schock**

Der postoperative Einsatz von 0.05µg Arterenol (entspricht Norepinephrin) pro kg/Körpergewicht über sechs Stunden und/oder Vasopressin wurden als vasodilatativer Schock gewertet. Die Information konnte dem Intensivstationsaufenthaltsprotokoll entnommen werden.

## **3.5 Statistische Methoden**

Zur Beschreibung der Ergebnisse wurden verschiedene Testverfahren herangezogen, die eine kurze Erläuterung bedingen:

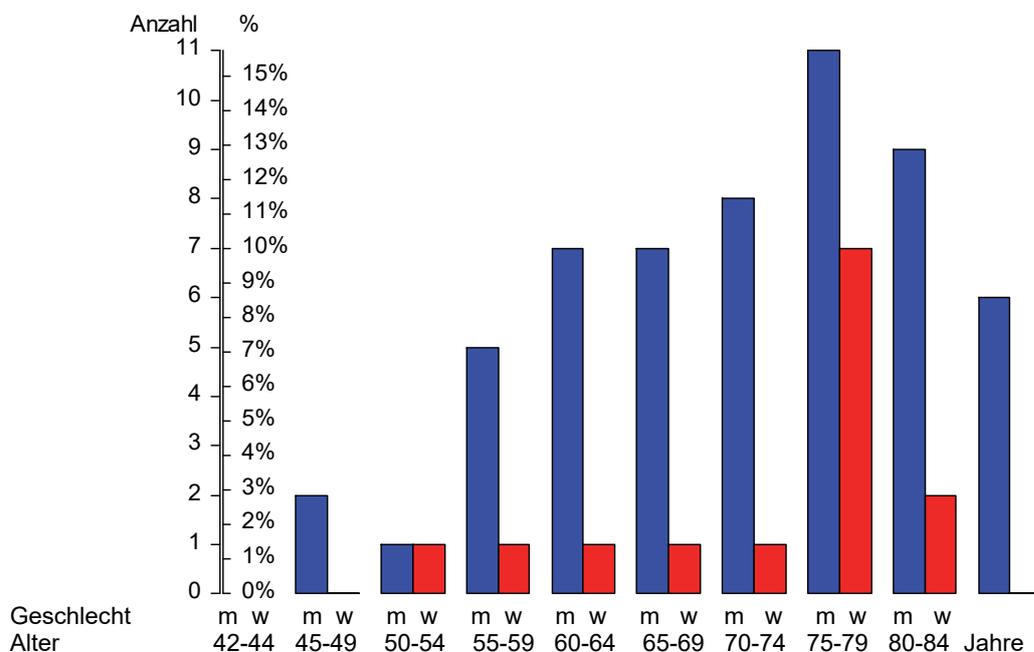
- Der U-Test von Mann und Whitney stellt einen Test für zwei unverbundene Stichproben dar, wobei zwei Mediane miteinander verglichen werden. Symmetrie oder Normalverteilung sind keine Voraussetzung.
- Der Kruskal-Wallis Test dient als Rangsummentest bei mehr als zwei Stichproben und erweitert somit den U-Test.

- Der Wilcoxon Test ist das Pendant zum t-Test für zwei verbundene Stichproben.
- Die kendallsche Rangkorrelation untersucht den Zusammenhang zwischen zwei quantitativen Merkmalen, um Ursachen und Wirkungszusammenhänge darzustellen. Bei der Rangkorrelation nach Kendall werden nur die ordinalen Informationen verwendet, die zwei Merkmalsausprägungen müssen nicht äquidistant (gleiche Abstände aufweisend) sein.
- Die Probitdarstellung mit Grenzen nach Lillefors dient der Überprüfung auf Normalverteilung nach Gauß
- Die Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen setzt keine Normalverteilung nach Gauß voraus. Sie dient zum Test von Messreihen bei dem die Patienten zusätzlich in Gruppen eingeteilt sind.
- P-Werte unter 0.05 werden als „signifikant“ bezeichnet.
- Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Statistikprogramm Medas (Version 7/2013) der Firma Grund aus Margetshöchheim.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Alter und Geschlecht

Abbildung 4. Alter und Geschlecht der Patienten.



Jede Säule stellt Anzahl und Prozentsatz der Patienten in der genannten Altersgruppe (vollendete Lebensjahre) dar und ist nach Geschlecht getrennt, ■ = männlich, ■ = weiblich.  $n = 70$ .

Tabelle 6. Geschlecht und Alter.

Geschlecht	n	%	Alter				p
			MW	ST	Median	68%-CI	
männlich	56	80%	66.75	10.48	69.00	56.73 - 78.27	0.71
weiblich	14	20%	67.93	8.66	71.00	59.19 - 72.94	
Gesamt	70	100%	66.99	10.09	69.50	56.95 - 78.00	–

MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung,  $p$  aus dem  $\chi^2$ -U-Test nach Mann und Whitney.

Diese Studie beschreibt 70 Patienten im Alter von 42 bis 84 Jahren. Das mittlere Alter betrug  $66.99 \pm 10.09$  Jahre, der Altersmedian war 69.5 Jahre mit einem 68%-CI von 56.95 bis 78.00 Jahren (siehe Tabelle 6). Die männlichen Patienten waren jünger als die weiblichen Patientinnen, der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0.71$  siehe Tabelle 6).

56 Patienten (80%) waren männlich und 14 (20%) weiblich. Das 95%-CI der männlichen Patienten war 68.4% bis 88.6%.

## 4.2 Operationsverfahren, Operationsdauer, Herzlungenmaschinenzeit und Abklemmzeit

**Tabelle 7. Art der Herzoperation und Zahl der Bypässe.**

		Anzahl	%
Operation	Bypass	48	68.57
	Aortenklappe	16	22.86
	Mitralklappe	6	8.57
Zahl Bypässe (n = 48)	1	2	4.26
	2	8	17.02
	3	20	42.55
	4	13	27.66
	5	3	6.38
	6	1	2.13
	<i>fehlende Angabe</i>	<i>1</i>	<i>—</i>
ohne HLM operiert (n = 48)	ohne HLM	6	12.50
	mit HLM	42	87.50

*Zahl der Bypässe nur bei den 48 Bypassoperationen. Anzahl und Prozentsatz der 70 Patienten.*

68.57% der Patienten erhielten eine Bypass Operation, 22.86% der Patienten erhielten eine neue Aortenklappe, 8.57% wurden an der Mitralklappe operiert. Unter den Bypass Operationen wurde am häufigsten ein dreifacher koronarer Bypass durchgeführt (42.55%), am zweithäufigsten der vierfache Bypass mit 27.66%. 87.5% der Eingriffe wurden unter Umgehung des Herzens mit einem extrakorporalen Kreislauf an der Herzlungenmaschine operiert, 12.5% der Patienten wurden ohne den Einsatz der Herzlungenmaschine operiert (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 8. Bypassanzahl und Zeiten der Operation.**

	n	MW	ST	Median	68%-CI		Min	Max
Zahl Bypässe	47	3.213	1.020	3.000	2.000	4.000	1	6
Op-Dauer [min]	70	240.47	60.16	237.00	183.00	315.11	115	370
HLM [min]	64	113.39	35.83	104.50	78.00	154.00	55	194
Abklemmzeit [min]	63	82.13	29.55	76.00	54.84	112.65	33	172

*MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall.*

Die Operationsdauer, berechnet als Schnitt-Naht-Zeit, betrug im Mittel für alle Operationen  $240.47 \pm 60.16$  Minuten, der Median lag bei 237 Minuten mit einem 68%-CI von 183.0-315.11 Minuten. Die Herzlungenmaschinentzeit betrug im Mittel  $113.39 \pm 35.83$  Minuten (Median 104,5 Minuten). Das 68%-CI lag zwischen 78.00-154.0 Minuten. Die Aortenabklemmzeit lag im Mittel bei  $82.13 \pm 29.55$  Minuten (Median 76.0 Minuten). Bei einem 68%-CI von 54.84-112.65 Minuten (siehe Tabelle 8).

#### **4.2.1 Operationsdauer, HLM Dauer und Abklemmzeit bezogen auf die Operationsart.**

Zwischen Aortenklappen- und Mitralklappeneingriffen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Operationsdauer ( $p = 0.43$ ), der Herzlungenmaschinentzeit ( $p = 0.67$ ) und der Abklemmzeit ( $p = 0.50$ ). Signifikante Unterschiede waren jedoch in allen drei Aspekten zwischen Bypass- und Herzklappeneingriff zu verzeichnen. Die Operationsdauer für eine Bypass Operation lag bei  $253.9 \pm 64.25$  Minuten, für eine Herzklappenoperation bei  $211.18 \pm 36.62$  Minuten ( $p = 0.008$ ). Genauso zeigten sich signifikante Unterschiede für die Herzlungenmaschinentzeit ( $p = 0.001$ ) und die Abklemmzeit ( $p = 0.001$ ) bezogen auf Bypass und Herzklappenoperationen. Ob der Eingriff bei einer Bypassoperationen mit oder ohne Herzlungenmaschine erfolgte machte keinen Unterschied (ohne  $223.7 \pm 73.1$  min, mit HLM:  $258.2 \pm 62.7$  min) ( $p = 0.32$ ) ( $p$  aus dem  $\square$ U-Test nach Mann und Whitney.).

#### **4.2.2 Alter, Geschlecht und Operationsverfahren**

Bezüglich des Alters und der Art der Operation ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Bypasspatienten waren  $68.4 \pm 8.8$  Jahre alt, die Aortenklappenpatienten  $64.4 \pm 12.6$  Jahre, und die Mitralklappenpatienten  $62.5 \pm 11.4$  Jahre ( $p = 0.29$ ). Hinsichtlich des Geschlechts zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### 4.3 H-FABP

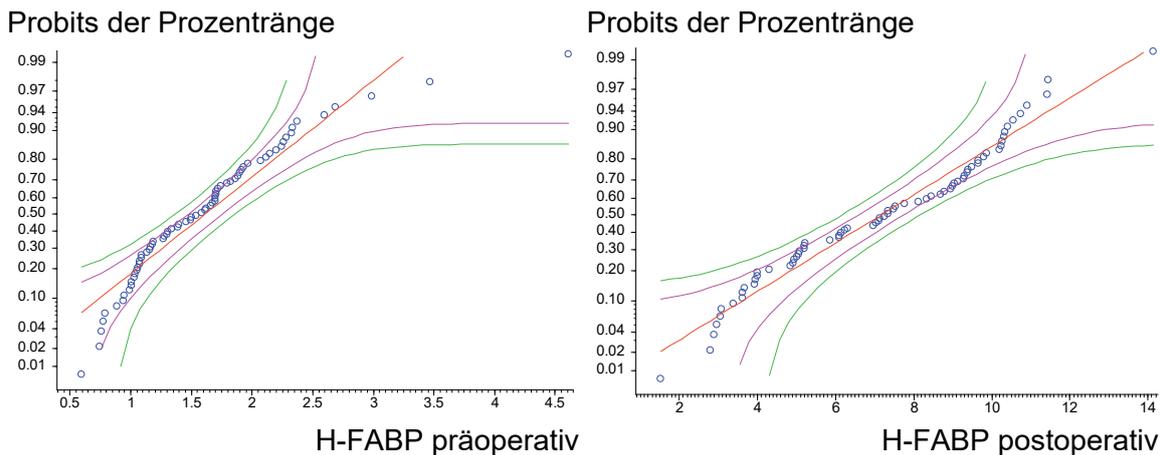
**Tabelle 9. H-FABP [ng/ml] prä- und postoperativ sowie dessen Anstieg.**

H-FABP	n	MW	ST	Median	68%-CI		Min	Max
präoperativ	70	1.61	0.68	1.56	1.03	2.20	0.5956	4.6104
postoperativ	70	7.16	2.76	7.30	3.96	10.21	1.5271	14.141
Anstieg	70	5.55	2.92	5.57	2.03	8.48	-0.594	13.4

*MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall.*

Der präoperative Mittelwert für H-FABP betrug  $1.61 \pm 0.68$  ng/ml (Median 1.56, 68%-CI 1.03-2.20 ng/ml), postoperativ lag er bei  $7.16 \pm 2.76$  ng/ml (Median 7.30, 68%-CI 3.96-10.21 ng/ml). Postoperativ war ein signifikanter ( $p < 0.001$ ) Anstieg im Wilcoxon-Test zu verzeichnen (siehe Tabelle 9).

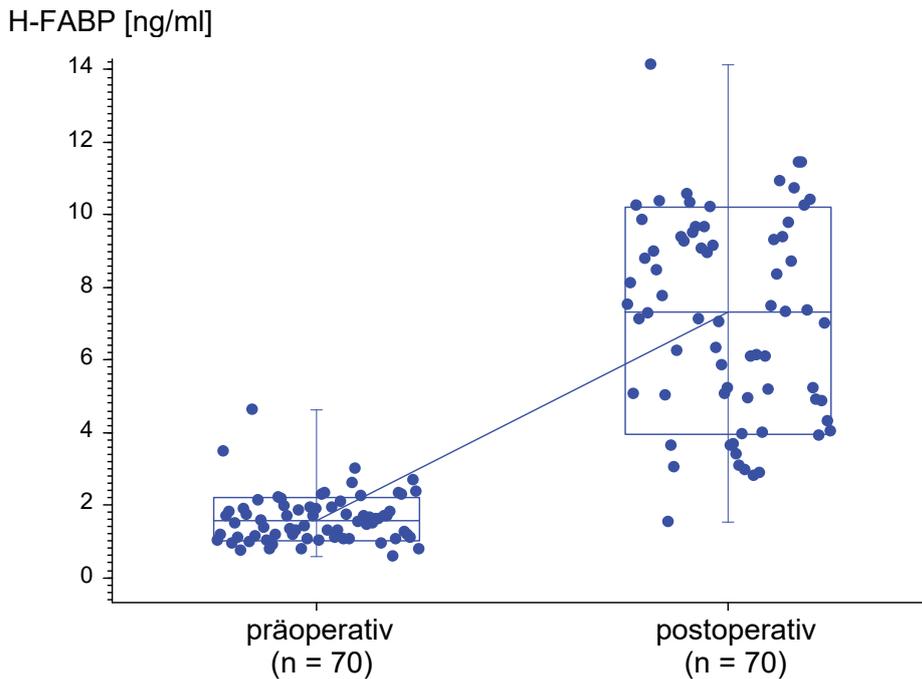
**Abbildung 5. Probitdarstellung und Test auf Normalverteilung für H-FABP.**



*Die mittlere rote Gerade zeigt den Verlauf eines ideal normalverteilten Parameters, die gekrümmten Linien begrenzen den 1%- und den 30%-Bereich für normalverteilte Werte gemäß dem Kriterium nach Lillefors.*

Abbildung 5 zeigt die Probitdarstellung mit einem Test auf Normalverteilung. Gemäß den Kriterien nach Lillefors wichen die H-FABP-Werte sowohl prä- als auch postoperativen nicht signifikant von einer Normalverteilung ab.

**Abbildung 6. Prä- und postoperative H-FABP Werte.**



*Boxplot, Die Box umfasst jeweils das 68%-CI, die Linie in der Box markiert den Median und die Whiskers zeigen die Spanne an.*

Postoperativ lag eine größere Spanne der H-FABP Werte vor als präoperativ (siehe Abbildung 6). Je höher die präoperativen H-FABP Werte waren, desto geringer war auch die postoperative Zunahme der H-FABP Werte (Zunahme:  $\tau = -0.71$ ,  $p < 0.001$ ).

#### 4.3.1 Alter, Geschlecht und H-FABP

**Tabelle 10. Alter und H-FABP.**

Korrelation des Alters mit		n	tau	p
H-FABP	Präoperativ	70	0.3	<0.001
H-FABP	Postoperativ	70	0.12	0.15
H-FABP	Anstieg bei der Operation	70	0.04	0.59

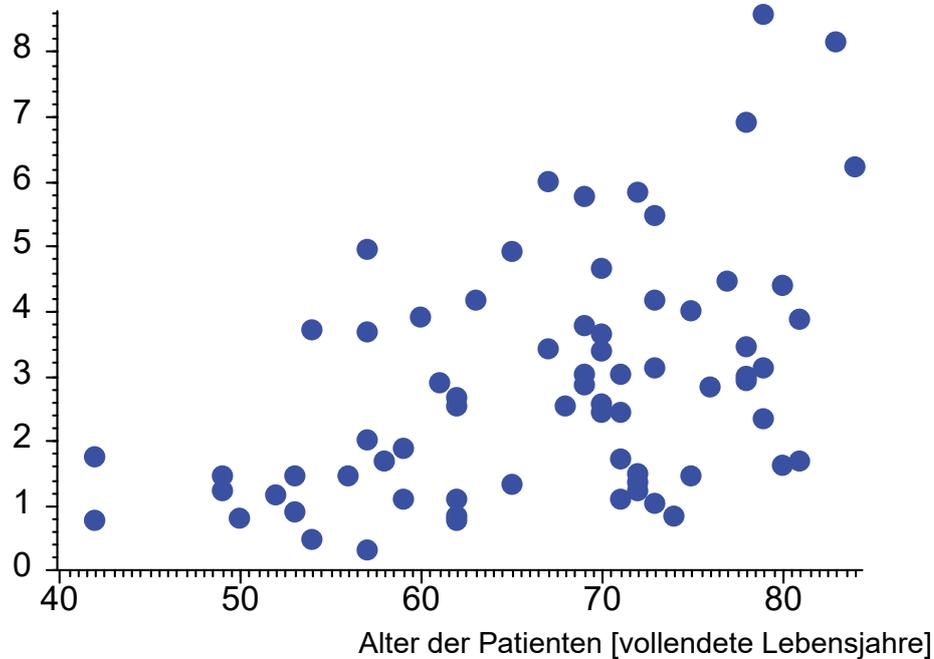
*Tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.*

Das präoperative H-FABP korrelierte signifikant mit dem Alter (siehe Tabelle 10). Je älter die Patienten waren, desto höher war der Ausgangswert für H-FABP (siehe Abbildung 7). Bis 50 Jahre hatten alle Patienten ein H-FABP unter 2 ng/ml, über 75 Jahren gab es dann Patienten mit Werten über 6 ng/ml. Für postoperative Werte und einen pe-

rioperativen Anstieg ist diese Korrelation nicht auszumachen. Bezogen auf das Geschlecht konnten ebenso keine Unterschiede verzeichnet werden ( $p > 0.27$ ).

**Abbildung 7. Präoperatives H-FABP in Abhängigkeit vom Lebensalter.**

H-FABP [ng/ml]



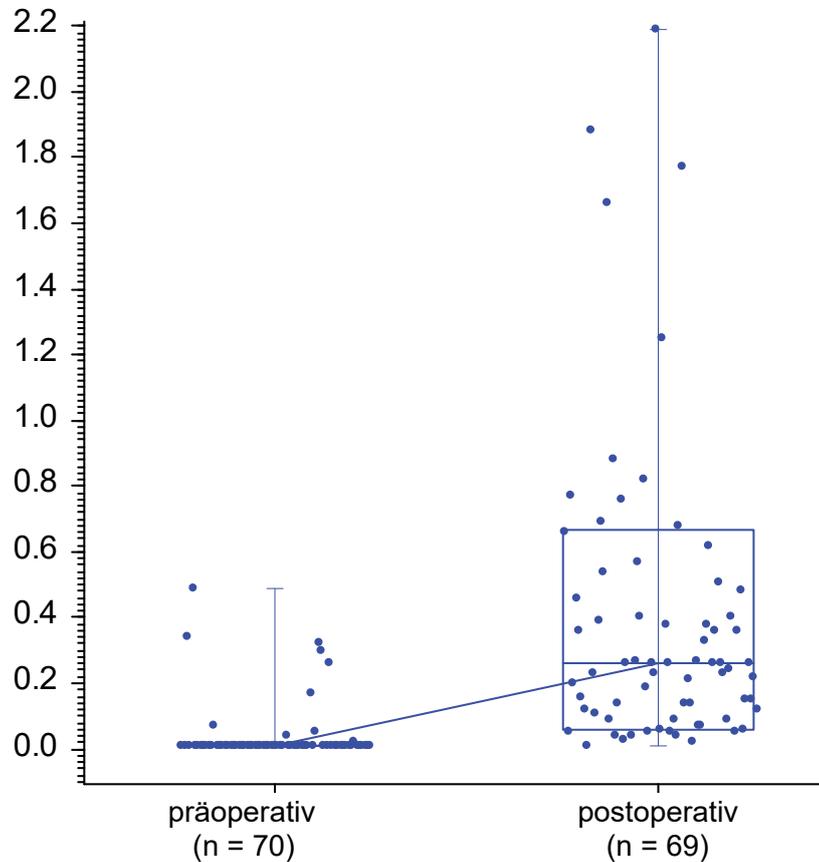
#### 4.3.2 Operationsverfahren, Operationszeiten und H-FABP

Die Operationsverfahren, die Operationszeiten sowie die Herzlungenmaschinenzeit waren mit dem postoperativen H-FABP Wert nicht assoziiert. Für das präoperative H-FABP ergab sich ebenfalls keine signifikante Korrelation zur Abklemmzeit ( $\tau = -0.04$ ,  $p = 0.68$  aus der Kendallschen Rangkorrelation) oder auf die Beatmungsdauer.

#### 4.4 Klassische kardiale Marker (Myoglobin, CK, Troponin T)

Abbildung 8. Prä- und postoperatives Troponin T.

Troponin T [ $\mu\text{g/L}$ ]

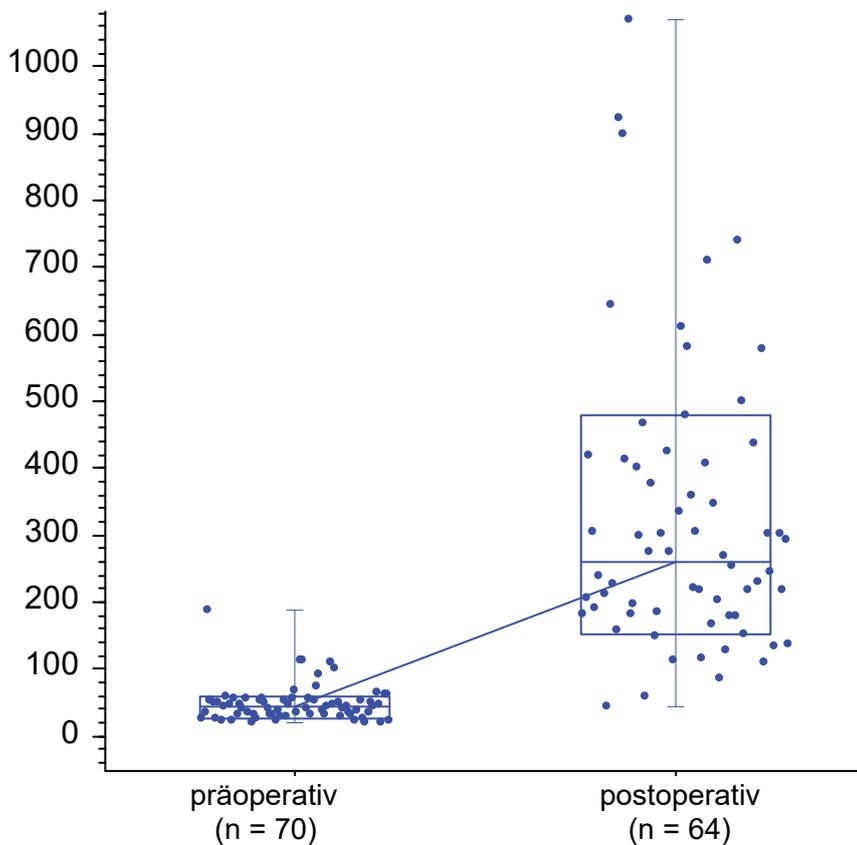


*Boxplot, Die Box umfasst jeweils das 68%-CI, die Linie in der Box markiert den Median und die Whiskers zeigen die Spanne an.*

Troponin T stieg von einem präoperativen Mittelwert von  $0.04 \pm 0.09 \mu\text{g/L}$  (Median  $0.01 \mu\text{g/L}$ , 68%-CI  $0.01-0.01$ ) auf einen Mittelwert von  $0.39 \pm 0.45 \mu\text{g/L}$  (Median  $0.26 \mu\text{g/L}$ , 68%-CI  $0.06-0.66$ ) an. Der maximale Mittelwert lag bei  $0.49 \mu\text{g/L}$  präoperativ, postoperativ lag er bei  $2.19 \mu\text{g/L}$ .

**Abbildung 9. Prä- und postoperatives Myoglobin.**

Myoglobin [ $\mu\text{g/L}$ ]

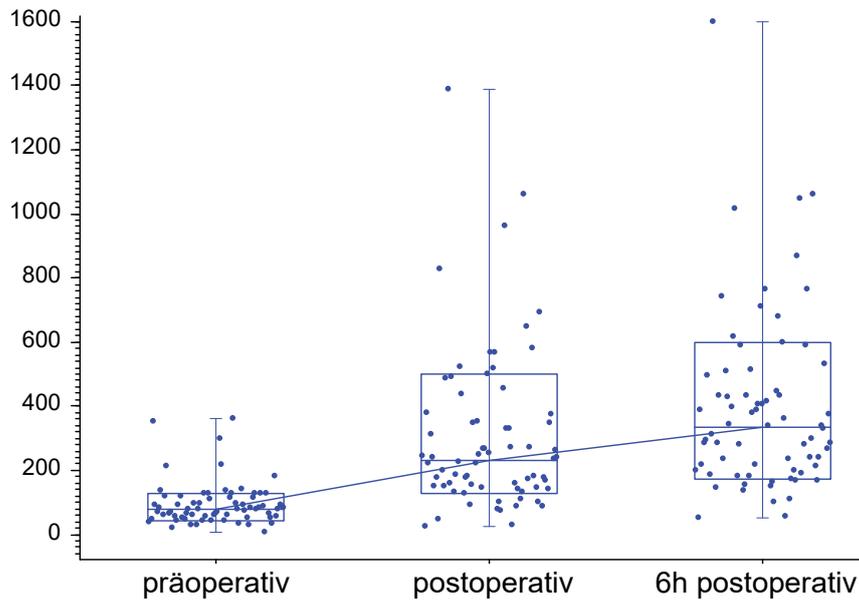


*Boxplot, Die Box umfasst jeweils das 68%-CI, die Linie in der Box markiert den Median und die Whiskers zeigen die Spanne an.*

Myoglobin verzeichnete ebenfalls einen Anstieg. Der präoperative Mittelwert betrug  $48.11 \pm 27.04 \mu\text{g/L}$  (Median  $43.50 \mu\text{g/L}$ , 68%-CI  $27.00\text{-}59.21 \mu\text{g/L}$ ), postoperativ stieg er auf  $321.64 \pm 212.49 \mu\text{g/L}$  (Median  $260.50 \mu\text{g/L}$ , 68%-CI  $150.99\text{-}480.1$ ).

**Abbildung 10. Verlauf der Creatinkinase (CK).**

CK [ $\mu\text{g/L}$ ]



*Boxplot, Die Box umfasst jeweils das 68%-CI, die Linie in der Box markiert den Median und die Whiskers zeigen die Spanne an.  $n = 70$ .*

Der präoperative CK-Mittelwert erhöhte sich von  $93.35 \pm 66.44$  U/L (Median 80.0 U/L, 68%-CI 43.95-128.00 U/L) auf  $302.16 \pm 248.99$  U/L (Median 230.0 U/L, 68%-CI 127.00-500.95 U/L). Sechs Stunden postoperativ lag der Mittelwert bei  $394.90 \pm 273.07$ .

Die Creatinkinase verzeichnete einen signifikanten Anstieg über alle drei Messzeitpunkte (siehe Abbildung 10 und Tabelle 11). Sowohl der Anstieg von prä- zu postoperativ also auch von prä- zu 6 h postoperativ und von postoperativ zu 6 h postoperativ waren signifikant.

**Tabelle 11. Vergleich der CK-Werte zwischen den verschiedenen Entnahmezeiten.**

Zeitpunkte	n	MW	ST	Differenz		Wilcoxon p
				MW	ST	
<b>Creatinkinase (CK) [<math>\mu\text{g/L}</math>]</b>						
präoperativ	70	93.35	66.44	-208.81	243.29	<0.001
postoperativ	70	302.16	248.99			
präoperativ	70	93.35	66.44	-301.55	263.03	<0.001
6 Stunden nach Op	70	394.90	273.07			
postoperativ	70	302.16	248.99	-92.74	193.29	<0.001
6 Stunden nach Op	70	394.90	273.07			

*MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem Wilcoxon-Test.*

Von den 70 Patienten wurden bei 63 eine Zunahme der CK postoperativ gefunden, bei sieben Patienten eine Abnahme. 6 Stunden nach der Operation war dann bei allen 70 Patienten die CK höher als präoperativ. Bei 55 Patienten hatte es zwischen dem direkt postoperativ bestimmten Wert und 6 Stunden nach der Operation nochmals eine Erhöhung der CK gegeben.

#### **4.4.1 Alter, Geschlecht und klassische kardiale Marker**

Zwischen Alter und Geschlecht und den etablierten kardialen Markern konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Es zeichneten sich auch keine Tendenzen ab.

#### 4.4.2 Operationsverfahren, Herzlungenmaschinenzeit, Abklemmzeit und klassische kardiale Marker

**Tabelle 12. Klassische kardiale Marker bei Patienten mit einer Operation mit und ohne Verwendung der HLM.**

	HLM	n	MW	ST	p(U)
	<b>kardialer Marker</b>				
Troponin T präoperativ [ $\mu\text{g/L}$ ]	ja	64	0.04	0.09	0.97
	nein	6	0.02	0.01	
Troponin T postoperativ [ $\mu\text{g/L}$ ]	ja	63	0.42	0.46	<0.001
	nein	6	0.05	0.02	
Troponin T Zunahme [ $\mu\text{g/L}$ ]	ja	63	0.38	0.47	<0.001
	nein	6	0.03	0.03	
Myoglobin präoperativ [ $\mu\text{g/L}$ ]	ja	64	48.8	28.1	0.74
	nein	6	40.83	8.7	
Myoglobin postoperativ [ $\mu\text{g/L}$ ]	ja	58	336.33	216.81	0.04
	nein	6	179.67	79.47	
Myoglobin Zunahme [ $\mu\text{g/L}$ ]	ja	58	286.41	218.2	0.065
	nein	6	138.83	77.74	
CK präoperativ [U/L]	ja	64	96.74	67.61	0.043
	nein	6	57.17	39.86	
CK postoperativ [U/L]	ja	64	324.33	249.00	<0.001
	nein	6	65.67	30.72	
CK Zunahme [U/L]	ja	64	227.58	246.06	<0.001
	nein	6	8.50	36.13	

*MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem  $\square$ U-Test nach Mann und Whitney.*

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der postoperativen Werte von Troponin T, Myoglobin und CK, je nachdem ob mit oder ohne Herzlungenmaschine operiert wurde. Ebenso war die Zunahme des Troponin T und CK Wertes von prä- zu postoperativ im Vergleich signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 12).

##### 4.4.2.1 Operationsdauer, Zahl der Bypässe, klassische kardiale Marker und deren Zunahme.

Das postoperative Troponin T korrelierte signifikant mit der Anzahl der verwendeten Bypässe ( $\tau = 0.2$ ,  $p = 0.045$  aus der Kendallschen Rangkorrelation). Für die anderen Marker ergab sich sowohl prä- als auch postoperativ keine signifikante Korrelation mit der Anzahl der verwendeten Bypässe.

Betrachtet man die Operationsdauer zeigte sich für das postoperative Troponin T eine signifikante Korrelation ( $\tau = 0.22$ ,  $p = 0.008$ ) mit der Dauer der Operation. Ebenso die

Zunahme von prä- nach postoperativ korrelierte signifikant mit der Operationsdauer ( $\tau = 0.27$ ,  $p = 0.001$ ). Auch die Zunahme des CK-Wertes war signifikant ( $\tau = 0.18$ ,  $p = 0.031$ ). Für die anderen Marker konnten sowohl prä- als auch postoperativ und für deren Zunahme keine signifikanten Korrelationen mit der Operationsdauer ausgemacht werden.

Die postoperative Höhe der klassischen kardialen Marker hing signifikant mit der HLM-Dauer zusammen. Eine längere intraoperative Anwendung der Herzlungenmaschine korrelierte sowohl mit dem präoperativen Troponin T ( $\tau = -0.2$ ,  $p = 0.02$ ), mit dem postoperativen Troponin T Wert ( $\tau = 0.29$ ,  $p < 0.001$ ), als auch mit der Zunahme von prä- zu postoperativ ( $\tau = 0.36$ ,  $p < 0.001$ ). Aber auch Myoglobin und CK korrelierten postoperativ. Der postoperative Myoglobin ( $\tau = 0.24$ ,  $p = 0.007$ ) und CK Wert ( $\tau = 0.27$ ,  $p = 0.001$ ) sowie deren Zunahme waren signifikant (Myoglobin  $\tau = 0.27$ ,  $p = 0.003$ , CK  $\tau = 0.28$ ,  $p = 0.001$ ). Für die anderen Marker ergaben sich sowohl prä- als auch postoperativ keine signifikanten Korrelationen mit der HLM-Dauer.

Bei der Abklemmzeit waren vor allem die präoperativen Troponin T Werte ( $\tau = -0.26$ ,  $p = 0.003$ ) sowie deren Zunahme ( $\tau = 0.24$ ,  $p = 0.006$ ) signifikant. Myoglobin postoperativ ( $\tau = 0.2$ ,  $p = 0.027$ ), die Myoglobinzunahme ( $\tau = 0.22$ ,  $p = 0.016$ ), CK postoperativ ( $\tau = 0.22$ ,  $p = 0.01$ ) und die CK Zunahme ( $\tau = 0.2$ ,  $p = 0.022$ ) waren ebenfalls signifikant erhöht (Tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation). Für die anderen prä- und postoperativen Marker ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zur Abklemmzeit.

#### 4.4.2.2 Operationsart und klassische kardiale Marker.

Der Vergleich zwischen den drei Operationsverfahren (Bypass, Aorten-/ Mitralklappenoperation) zeigte zum postoperativen Messzeitpunkt signifikante Unterschiede der klassischen kardialen Marker (Myoglobin, CK und Troponin). Ebenso war die Zunahme dieser drei kardialen Marker signifikant unterschiedlich zwischen den drei Operationsverfahren.

#### 4.4.3 H-FABP und klassische kardiale Marker

**Tabelle 13. Korrelation des H-FABP mit den gleichzeitig gewonnenen etablierten kardialen Markern.**

H-FABP	Klassische kardiale Marker	n	tau	p
<b>präoperativ</b>				
H-FABP präoperativ	Troponin T	70	0.25	0.002
	Myoglobin	70	0.53	<0.001
	CK	70	0.03	0.75
<b>postoperativ</b>				
H-FABP postoperativ	Troponin T	69	0.03	0.68
	Myoglobin	64	0.06	0.48
	CK	70	-0.04	0.60
<b>Zunahme</b>				
H-FABP-Zunahme	Troponin T	69	0.02	0.76
	Myoglobin	64	0.11	0.21
	CK	70	0.06	0.45

*Tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.*

Das präoperative H-FABP zeigte eine starke Korrelation mit dem präoperativen Troponin T (tau = 0.25, p = 0.002). Dies gilt ebenso für Myoglobin. Die Zunahme der klassischen kardialen Marker betrachtet als Differenz postoperativ – präoperativ zeigte keine Beziehung zu H-FABP (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 14. Assoziation der postoperativen klassischen kardialen Marker von den präoperativen H-FABP-Werten.**

präoperativ	postoperativ	n	tau	p
H-FABP präoperativ	Troponin T postoperativ	69	0.08	0.30
	Myoglobin postoperativ	64	0.13	0.13
	CK postoperativ	70	-0.03	0.76

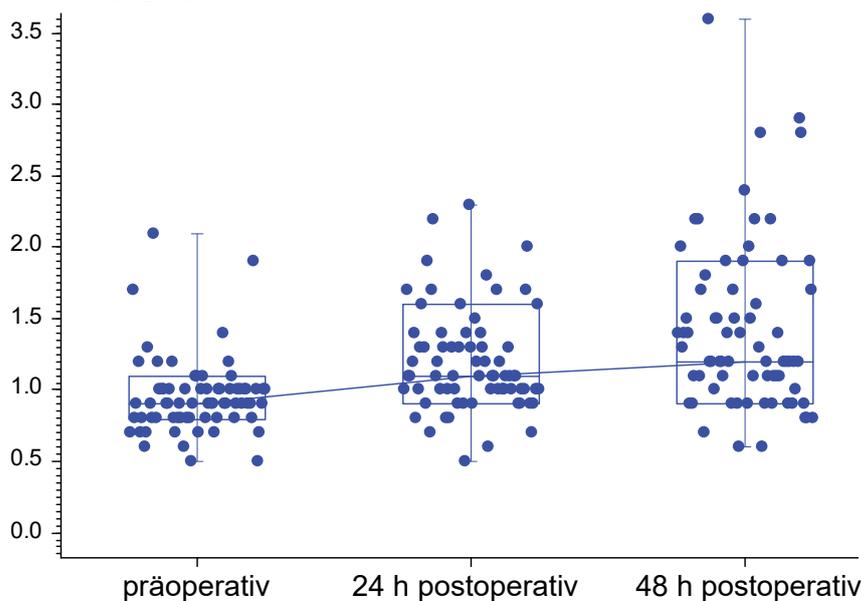
*Tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.*

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem präoperativen H-FABP und dem postoperativen Troponin T, sowie Myoglobin. Dieser Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant (TroponinT  $p = 0.30$ , Myoglobin  $p = 0.13$ ) (siehe Tabelle 14).

#### 4.5 Kreatininverlauf – Acute Kidney Injury

**Abbildung 11. Verlauf Kreatinin.**

Kreatinin [mg/dl]



*Boxplot, Die Box umfasst jeweils das 68%-CI, die Linie in der Box markiert den Median und die Whiskers zeigen die Spanne an.  $n = 70$ .*

Kreatinin stieg postoperativ kontinuierlich an. Präoperativ betrug der Mittelwert  $0.95 \pm 0.27$  mg/dl (Median 0.9 mg/dl, 68%-CI 0.8-1.1 mg/dl). Nach 24 h stieg der Mittelwert auf  $1.19 \pm 0.36$  mg/dl (Median 1.1 mg/dl, 68%-CI 0.9-1.6 mg/dl) an. Nach 48 h lag er bei  $1.42 \pm 0.59$  mg/dl (Median 1.2 mg/dl, 68%-CI 0.9-1.91 mg/dl).

Bei 44 Patienten (63%) stieg der Kreatininspiegel 48 Stunden postoperativ um 0.3 mg/dl oder mehr an. Das heißt, bei 63% der Patienten wurde postoperativ ein akuter Nierenschaden, entsprechend der verwendeten Definition (siehe Kapitel 3.4.1), festgestellt.

**Tabelle 15. Kreatinin-Status zu den drei Untersuchungszeiten.**

präoperativ	Kreatinin-Status		männlich	Anzahl Patienten	
	24 h	48 h		weiblich	gesamt
norm	norm	norm	16	3	19
norm	norm	path	12	0	12
norm	path	norm	2	2	4
norm	path	path	19	6	25
path	norm	norm	1	0	1
path	norm	path	0	1	1
path	path	path	6	2	8

Normwert *m*: 1.1, *w*: 0.9. Anzahl der Patienten insgesamt und getrennt nach Geschlecht.

Bei 25 Patienten stieg der präoperativ normwertige Kreatininstatus auf einen postoperativ nach 24 h und 48 h pathologischen Wert an. Bei weiteren 12 Patienten war er ausschließlich nach 48 h pathologisch erhöht.

**Tabelle 16. Kreatinin und Kreatinin-Anstieg.**

Korrelation Kreatinin mit Kreatinin-Anstieg		n	tau	P
Kreatinin präoperativ	Anstieg 24 h postoperativ	70	-0.16	0.049
	Anstieg 48 h postoperativ	70	0.16	0.045
	Anstieg 24h bis 48h	70	0.02	0.84
Kreatinin 24 h postoperativ	Anstieg 24 h postoperativ	70	0.55	<0.001
	Anstieg 48 h postoperativ	70	0.2	0.015
	Anstieg 24h bis 48h	70	0.52	<0.001
Kreatinin 48 h postoperativ	Anstieg 24 h postoperativ	70	0.4	<0.001
	Anstieg 48 h postoperativ	70	0.57	<0.001
	Anstieg 24h bis 48h	70	0.72	<0.001
Anstieg 24 h postoperativ	Anstieg 48 h postoperativ	70	0.61	<0.001

*Tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.*

Der präoperative Kreatininwert zeigte eine signifikante positive Beziehung zu dem Anstieg nach 48 h (tau = 0.16, p = 0.045). Auch der 24 h postoperative Wert zeigte wiederum eine signifikante Korrelation zum Anstieg nach 48 h und zum Anstieg von 24 h zu

48 h postoperativ ( $\tau = 0.52$ ,  $p < 0.001$ ). Das selbige gilt für den Kreatininanstieg nach 48 h postoperativ (siehe Tabelle 16).

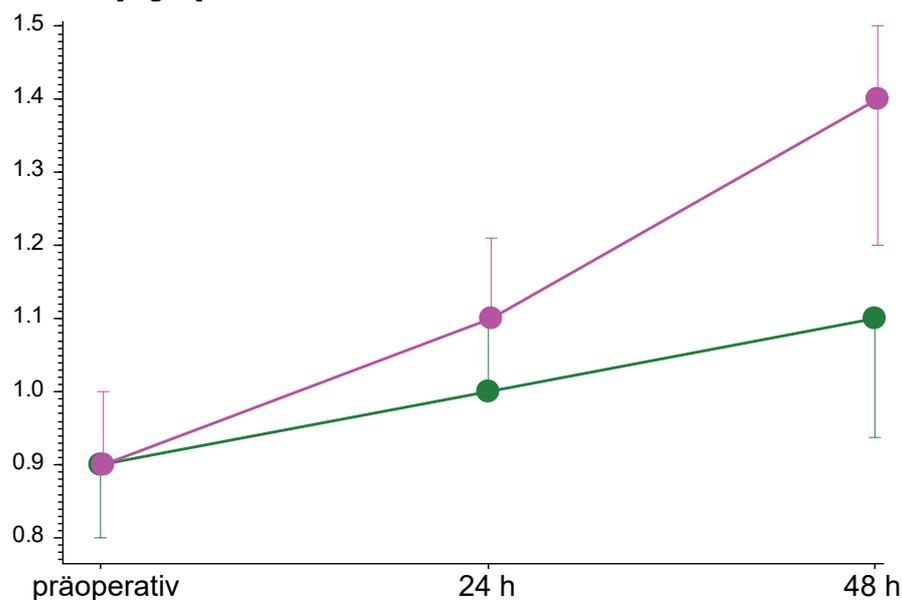
#### 4.5.1 Alter, Geschlecht und Kreatininverlauf

Männliche Patienten hatten präoperativ tendenziell einen leicht höheren Kreatininwert  $0,98 \pm 0,27$  mg/dl als die Patientinnen ( $0,84 \pm 0,22$  mg/dl) (Median: männlich: 0.9 mg/dl 68%-CI 0.8-1.1 mg/dl; weiblich: 0.8 mg/dl, 68%-CI 0.61-1.09 mg/dl). Dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ( $p = 0.059$ ).

Die Kreatininwerte nach 48 Stunden und die Zunahme der Kreatininwerte gegenüber präoperativ waren bei älteren Patienten höher ( $\tau = 0.23$ ,  $p = 0.005$  und  $\tau = 0.17$ ,  $p = 0.042$  in der Kendallschen Rangkorrelation).

**Abbildung 12. Verlauf des Kreatinin getrennt nach Altersgruppen.**

Kreatinin [mg/dl]



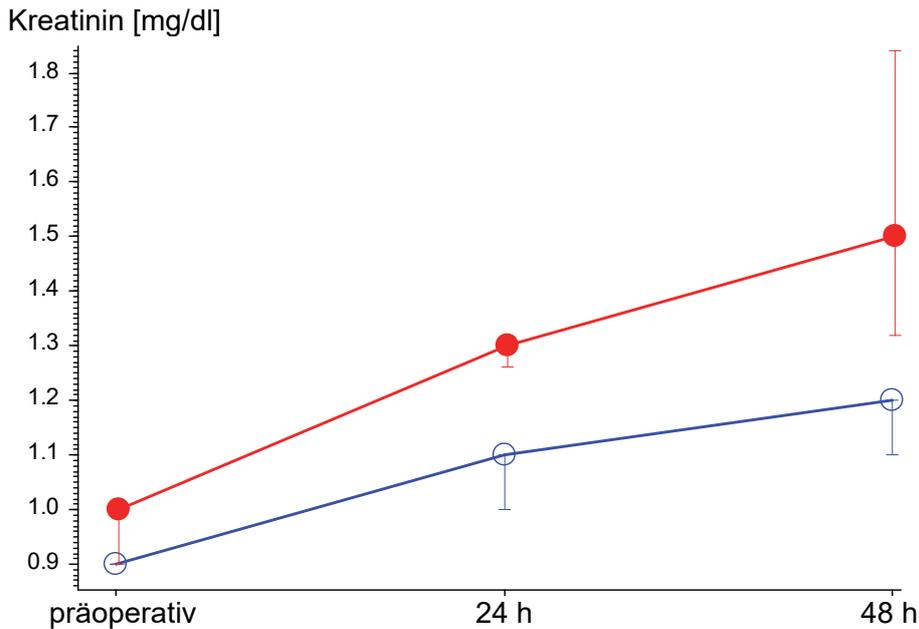
● = 42-59 Jahre ( $n = 18$ ), ● = 60-84 Jahre. Dargestellt ist der Median mit dem 68%-CI des Medians.

Ältere Patienten hatten einen höheren Anstieg des Kreatininwertes im Rahmen der Operation. Eine Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen zeigte global signifikante Unterschiede ( $p_{\text{Gruppen}} = 0.006$  im Test nach Puri und Sen) zwischen den beiden Altersgruppen, das Kreatinin für die Altersgruppe 60-84 Jahre stieg jedoch im Vergleich zu der Altersgruppe von 42-59 Jahren signifikant stärker an ( $p_{\text{Interaktion}} = 0.008$  im Test nach Puri und Sen) (siehe Abbildung 12).

#### 4.5.2 Operationsverfahren, Operationsdauer und Kreatininverlauf

Bei der Betrachtung der Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die drei Operationsverfahren im Bezug zum Kreatininanstieg (Bypass-, Mitral-, Aortenklappenoperation) ( $p_{\text{Gruppen}} = 0.34$ ,  $p_{\text{Interaktion}} = 0.79$  im Test nach Puri und Sen).

**Abbildung 13. Verlauf des Kreatinin getrennt nach Operationsdauer.**



○ = 115-259 Minuten ( $n = 23$ ), ● = 260-370 Minuten ( $n = 47$ ). Dargestellt ist der Median mit dem 68%-CI des Medians.

In der Gruppe der Patienten mit einer längeren Operationsdauer (260-370 min) stieg der Kreatininwert stärker an, als in der Gruppe mit der geringeren Dauer von 115-259 Minuten (siehe Abbildung 13). Eine Rangvarianzanalyse ergab für die Operationsdauer keinen signifikanten globalen Unterschied ( $p_{\text{Gruppen}} = 0.082$ ) aber einen signifikanten Verlaufsunterschied ( $p_{\text{Interaktion}} = 0.017$  im Test nach Puri und Sen). Präoperativ war zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied im Kreatininspiegel zu erkennen ( $p = 0.35$ ), 24 Stunden nach der Operation war der Kreatininspiegel der länger operierten Patienten signifikant höher ( $p = 0.029$ ) und nach 48 Stunden war der Unterschied noch deutlicher ( $p = 0.01$  im  $\square$ U-Test nach Mann und Whitney).

### 4.5.3 H-FABP und Acute Kidney Injury

Tabelle 17. H-FABP und Kreatinin.

<b>Korrelation</b>				
<b>H-FABP</b>	<b>Kreatinin</b>	<b>n</b>	<b>Tau</b>	<b>P</b>
H-FABP präoperativ	präoperativ	70	0.31	<0.001
	24 h postop.	70	0.23	0.005
	48 h postoperativ	70	0.34	<0.001
	Anstieg bis 24 h postop	70	0.04	0.62
	Anstieg bis 48 h postop	70	0.31	<0.001
	Anstieg 24h bis 48 h	70	0.21	0.011
H-FABP postoperativ	präoperativ	70	-0.05	0.52
	24 h postop.	70	-0.08	0.32
	48 h postoperativ	70	-0.01	0.88
	Anstieg bis 24 h postop	70	-0.09	0.27
	Anstieg bis 48 h postop	70	0.04	0.62
	Anstieg 24h bis 48 h	70	-0.02	0.84
H-FABP Anstieg	präoperativ	70	-0.12	0.13
	24 h postop.	70	-0.12	0.14
	48 h postoperativ	70	-0.08	0.33
	Anstieg bis 24 h postop	70	-0.07	0.37
	Anstieg bis 48 h postop	70	-0.01	0.90
	Anstieg 24h bis 48 h	70	-0.04	0.65

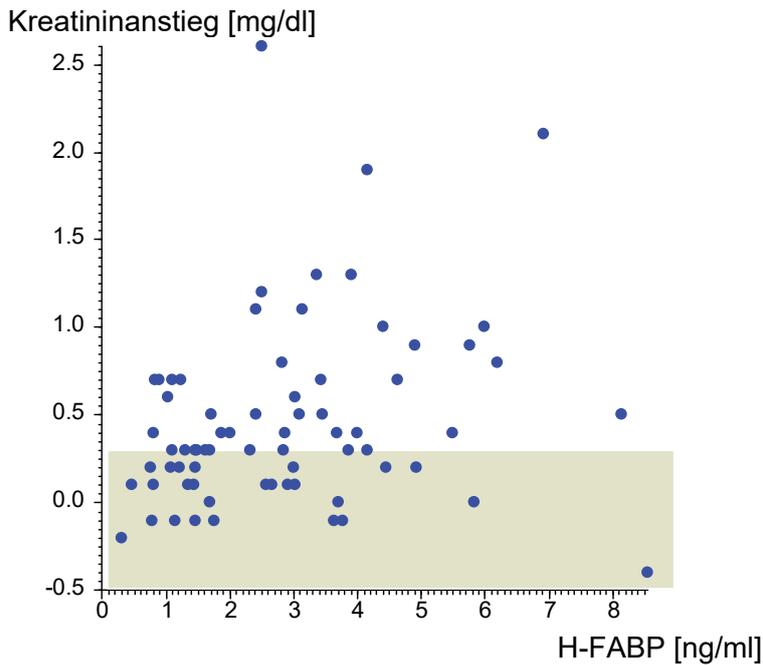
*Tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.*

Es zeigte sich eine positive Korrelation ( $\tau = 0.31$ ) zwischen dem präoperativen H-FABP und dem Kreatininanstieg innerhalb von 48 Stunden. Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant ( $p < 0.001$ ) (siehe Tabelle 17).

Der präoperative H-FABP Wert korrelierte sowohl signifikant mit dem präoperativen Kreatininwert ( $\tau = 0.31$ ,  $p < 0.001$ ), als auch mit dem Kreatinin 24 h postoperativ ( $\tau = 0.23$ ,  $p = 0.005$ ) und dem 48 h postoperativen Wert ( $\tau = 0.34$ ,  $p < 0.001$ ).

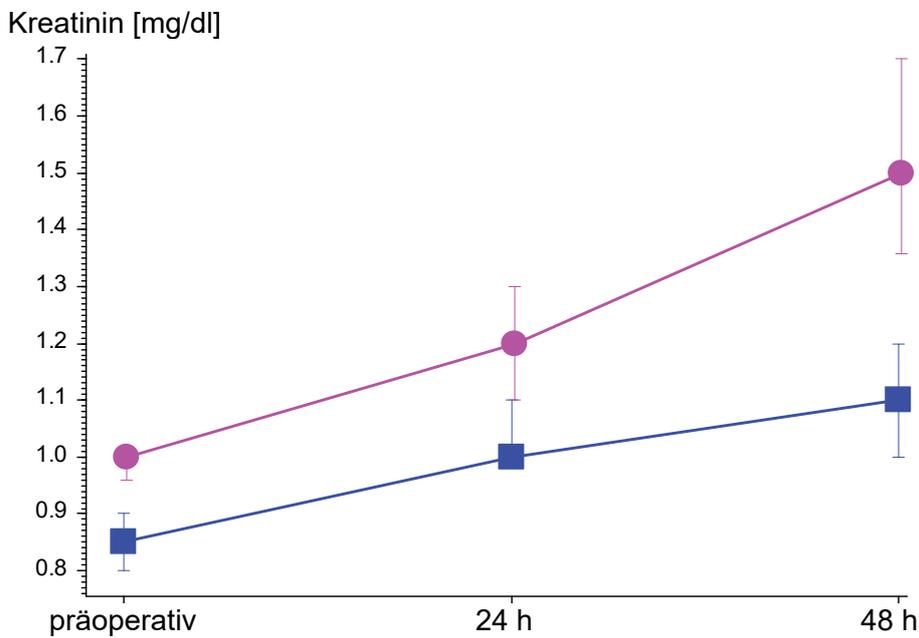
Für das postoperative H-FABP und den H-FABP Anstieg gab es keine signifikanten Korrelationen mit Kreatinin.

**Abbildung 14. Präoperatives H-FABP und Acute Kidney Injury.**



Der Kreatininanstieg wurde für 48 h postoperativ bestimmt. Die grau schattierte Fläche stellt den Normbereich für die Patienten ohne postoperative Nierenschädigung dar.

**Abbildung 15. Verlauf des Kreatinin getrennt nach dem präoperativen H-FABP.**

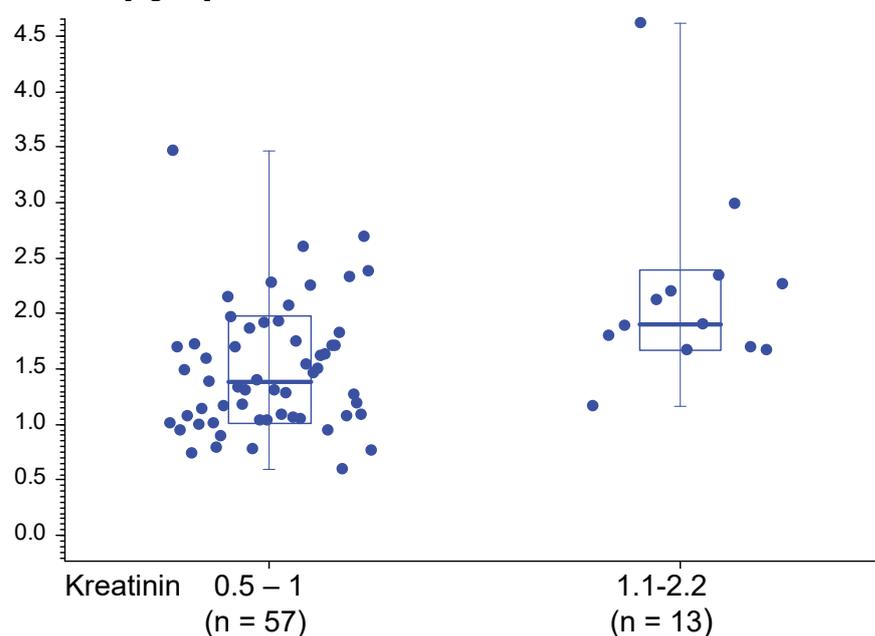


■ = H-FABP 0.60-1.59 ng/ml (n = 36), ● = H-FABP 1.6-4.61 ng/ml (n = 34). Dargestellt ist der Median mit dem 68%-CI des Medians.

Wenn H-FABP präoperativ unter 1.68 ng/ml lag, dann hatten 6/24 Patienten (25%) eine Acute Kidney Injury, definiert als Kreatininanstieg über 0.3 mg/dl. Lag H-FABP aber über dieser Grenze, dann hatten 31/46 Patienten (67%) eine Acute Kidney Injury ( $p < 0.001$  im Chi-Quadrat-Test). Der Grenzwert wurde mittels der nichtparametrischen Diskriminanzanalyse nach Dirschedl gewonnen (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15).

**Abbildung 16. Präoperatives H-FABP bei niedrigem und bei hohem präoperativen Kreatinin.**

H-FABP [ng/ml]



*Boxplot.*

Bei präoperativ hohen Kreatininwerten waren die H-FBAP Werte ebenfalls erhöht (siehe Tabelle 17).

#### 4.5.4 Klassische kardiale Marker und Acute Kidney Injury

**Tabelle 18. Kreatinin und die klassischen kardialen Marker im Verlauf.**

<b>Korrelation</b>				
<b>Kreatinin</b>	<b>kardiale Marker</b>	<b>n</b>	<b>tau</b>	<b>P</b>
präoperativ	Troponin T präoperativ	70	0.22	0.007
	Myoglobin präoperativ	70	0.22	0.006
	CK präoperativ	70	-0.05	0.52
24h	Troponin T postoperativ	69	0.18	0.031
	Myoglobin postoperativ	64	0.24	0.005
	CK postoperativ	70	0.09	0.3
48h	Troponin T postoperativ	69	0.18	0.032
	Myoglobin postoperativ	64	0.21	0.015
	CK postoperativ	70	0.06	0.44
Anstieg bis 24h	Troponin T Zunahme	69	0.21	0.011
	Myoglobin Zunahme	64	0.18	0.031
	CK Zunahme	70	0.11	0.17
Anstieg bis 48h	Troponin T Zunahme	69	0.07	0.41
	Myoglobin Zunahme	64	0.02	0.77
	CK Zunahme	70	0.003	0.97
Anstieg 24 bis 48h	Troponin T Zunahme	69	0.18	0.032
	Myoglobin Zunahme	64	0.16	0.06
	CK Zunahme	70	0.09	0.27

*Tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.*

Das präoperative Kreatinin zeigte signifikante, positive Korrelationen zum präoperativen Troponin T ( $\tau = 0.22$ ,  $p = 0.007$ ) und zu Myoglobin ( $\tau = 0.22$ ,  $p = 0.006$ ).

Der Kreatininwert nach 24 h korrelierte signifikant mit dem postoperativen Troponin T ( $\tau = 0.18$ ,  $p = 0.031$ ) und Myoglobin ( $\tau = 0.24$ ,  $p = 0.005$ ), genauso der 48 h Kreatininwert (für Troponin  $p = 0.032$  und für Myoglobin ( $p = 0.015$ )) (siehe Tabelle 18).

Der Anstieg bis 24 h zeigte Zusammenhänge zur Troponin T und Myoglobin Zunahme, für die Troponin T Zunahme auch zum Anstieg von 24-48 h.

Für die präoperativen Werte der klassischen kardialen Marker ergaben sich keine Signifikanzen zu einem postoperativen Kreatininanstieg und somit zum Auftreten eines Acute Kidney Injury.

## 4.6 HbA1c

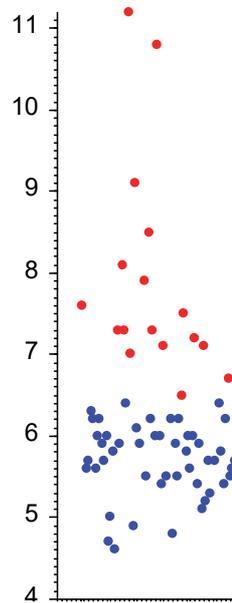
Die präoperativ bei 65 Patienten gemessenen HbA1c-Werte lagen zwischen 4.6% und 11.2% mit einem Mittelwert von  $6.280 \pm 1.23\%$ .

Der Median war 6.00% mit einem 68%-CI von 5.42 bis 7.29% .

Bei 17 Patienten (26%) lagen die Werte über 6.5% und damit über dem Normbereich, und für bei 48 (74%) darunter (Abbildung 17).

**Abbildung 17. Präoperativ gemessene HbA1c-Werte von 65 Patienten.**

HbA1c [%]



*rot = erhöht (über 6.5), blau = normal (unter 6.5).*

### 4.6.1 Alter, Geschlecht und HbA1c

Für Alter, Geschlecht und HbA1c ergaben sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

#### 4.6.2 Operation und HbA1c

**Tabelle 19. Operationsart und präoperative HbA1c Werte.**

Operation	n	HbA1c []		
		MW	ST	P
Bypass	43	6.5	1.33	
Aortenklappe	16	6.11	0.9	0.006
Mitralklappe	6	5.2	0.51	

*MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.*

Patienten, die eine Aortenklappenoperation erhielten wiesen einen HbA1c Mittelwert von 6.11%  $\pm$  0.9%, Mitralklappenpatienten einen Mittelwert von 5.2%  $\pm$  0.51% und Bypasspatienten von 6.5%  $\pm$  1.33% auf. Zwischen den einzelnen Gruppen herrschte ein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 19).

#### 4.6.3 H-FABP und HbA1c

Zwischen H-FABP und HbA1c ergaben sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

#### 4.6.4 Klassische Kardiale Marker und HbA1c

**Tabelle 20. HbA1c und klassische kardiale Marker prä- und postoperativ sowie deren Anstieg von prä- auf postoperativ.**

Marker	Korrelation von HbA1c mit						Anstieg		
	präoperativ			postoperativ					
	n	tau	p	n	tau	p	n	tau	P
Troponin T	65	-0.15	0.087	64	-0.16	0.062	64	-0.15	0.073
Myoglobin	65	-0.14	0.11	60	-0.24	0.008	60	-0.2	0.026
CK	65	-0.23	0.006	65	-0.15	0.07	65	-0.04	0.62

*Tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.*

HbA1c wies eine signifikante, positive Korrelation mit dem postoperativen Myoglobin (tau = -0.24, p = 0.008) und dem Myoglobin Anstieg (tau = -0.2, p = 0.026) auf. Außerdem korrelierte das HbA1c mit dem präoperativen CK (tau = -0.23, p = 0.006). Das präoperative Troponin T war nicht mit HbA1c assoziiert (siehe Tabelle 20).

#### 4.6.5 Kreatinin-Verlauf und HbA1c

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Am ehesten zwischen HbA1c und dem Kreatinin-Anstieg 24 h postoperativ bis 48 h postoperativ ( $\tau = 0.14$ ,  $p = 0.099$  in der Kendallschen Rangkorrelation).

#### 4.7 Komplikationen: Herzrhythmusstörungen, inotrope Therapie, vasodilatativer Schock

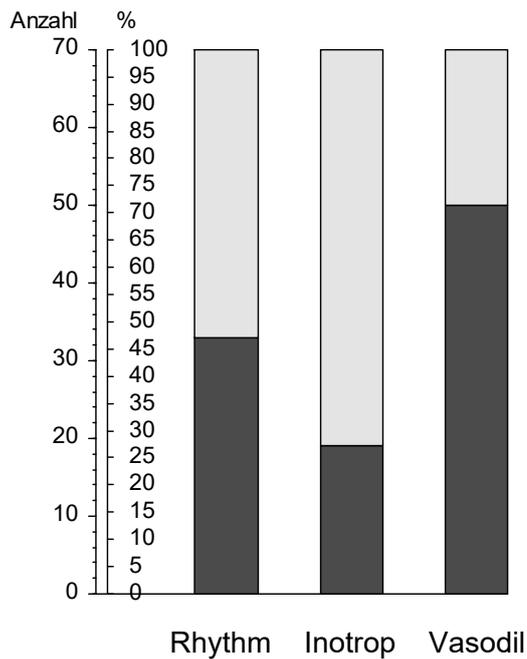
**Tabelle 21. Postoperative Komplikationen.**

<b>Komplikationen</b>		<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
Herzrhythmusstörungen	ja	33	47.14
	nein	37	52.86
Inotrope Therapie erforderlich	ja	19	27.14
	nein	51	72.86
Vasodilatativer Schock	ja	50	71.43
	nein	20	28.57

*Anzahl und Prozentsatz der 70 Patienten.*

Bei 47% der Patienten traten Herzrhythmusstörungen auf, bei 27% war eine inotrope medikamentöse Therapie erforderlich. Auffällig war, dass bei 71% ein vasodilatativer Schock auftrat (siehe auch Abbildung 18).

**Abbildung 18. Komplikationen.**



Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit den drei genannten Komplikationen. Rhythm = Herzrhythmusstörungen, Inotrop = Inotrope Therapie, Vasodil = Vasodilatativer Schock.

**Tabelle 22. Konfiguration der Komplikationen.**

Komplikationen			n	%
Rhythmusstörungen	Inotrope Therapie	Vasodilatativer Schock		
1	1	1	4	5.71
1	1	0	2	2.86
1	0	1	18	25.71
1	0	0	9	12.86
0	1	1	12	17.14
0	1	0	1	1.43
0	0	1	16	22.86
0	0	0	8	11.43

Anzahl und Prozentsatz der Patienten. n = 70.

Nur bei 8 Patienten wurde keine dieser Komplikationen beobachtet. 26 Patienten hatten eine Komplikation, 32 hatten zwei Komplikationen und 4 Patienten litten an allen drei Komplikationen.

#### 4.7.1 Alter, Geschlecht und Komplikationen

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den oben genannten Komplikationen und dem Alter oder Geschlecht.

#### 4.7.2 Operationsverfahren, Operationsdauer, Herzlungenmaschinentzeit und Komplikationen

**Tabelle 23. Zahl der Bypässe sowie Operationsdauer und Komplikationen.**

		n	MW	ST	p(U)
<b>Bypass-Zahl</b>					
Herzrhythmusstörungen	ja	23	3.26	1.1	0.009
	nein	24	3.17	0.96	
Inotrope Therapie erforderlich	ja	12	3.08	1.31	0.5
	nein	35	3.26	0.92	
Vasodilatativer Schock	ja	38	3.05	1.01	0.015
	nein	9	3.89	0.78	
<b>Operationsdauer [min]</b>					
Herzrhythmusstörungen	ja	33	228.85	60.20	0.16
	nein	37	250.84	59.00	
Inotrope Therapie erforderlich	ja	19	253.37	68.22	0.5
	nein	51	235.67	56.85	
Vasodilatativer Schock	ja	50	249.56	58.56	0.027
	nein	20	217.75	59.47	
<b>HLM-Dauer [min]</b>					
Herzrhythmusstörungen	ja	30	109.17	33.98	0.42
	nein	34	117.12	37.5	
Inotrope Therapie erforderlich	ja	18	115.39	33.71	0.64
	nein	46	112.61	36.96	
Vasodilatativer Schock	ja	44	114.3	37.32	0.88
	nein	20	111.40	33.15	
<b>Abklemmzeit [min]</b>					
Herzrhythmusstörungen	ja	29	78.28	30.21	0.27
	nein	34	85.41	29.03	
Inotrope Therapie erforderlich	ja	17	72.29	24.98	0.093
	nein	46	85.76	30.52	
Vasodilatativer Schock	ja	43	81.35	30.73	0.62
	nein	20	83.80	27.54	

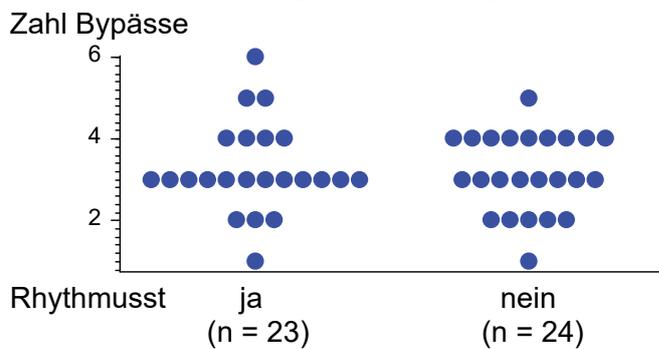
*MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem  $\chi^2$ -U-Test nach Mann und Whitney. n = 70 bzw. n = 47 bei Zahl der Bypässe.*

Bei 23 Patienten, die einen Bypass erhielten traten auch Herzrhythmusstörungen auf. 38 Patienten mit Herzbybpassoperation erlitten einen postoperativen vasodilatativen Schock. 50 Patienten mit einer mittleren Operationsdauer von 249.56 Minuten  $\pm$  58.56 min hat-

ten ebenfalls einen vasodilatativen Schock. Je länger die Operation gedauert hatte, desto höher war in diesem Patientenkollektiv das Risiko für einen vasodilatativen Schock (Gruppenunterschied Ja/Nein  $p = 0.027$ ). Je höher die Bypassanzahl war, desto höher war in diesem Patientenkollektiv das Risiko für Herzrhythmusstörungen (Gruppenunterschied Ja/Nein  $p = 0.009$ ) und/oder einen vasodilatativen Schock (Gruppenunterschied Ja/Nein  $p = 0.015$ ).

Die Patienten mit Herzrhythmusstörungen hatten signifikant mehr Bypässe erhalten und Patienten mit einem vasodilatativen Schock zeichneten sich durch weniger Bypässe bei einer längeren Operationsdauer aus. Die Patientengruppe die eine inotrope Therapie benötigte hatte eine geringere, aber nicht signifikant geringere Abklemmzeit.

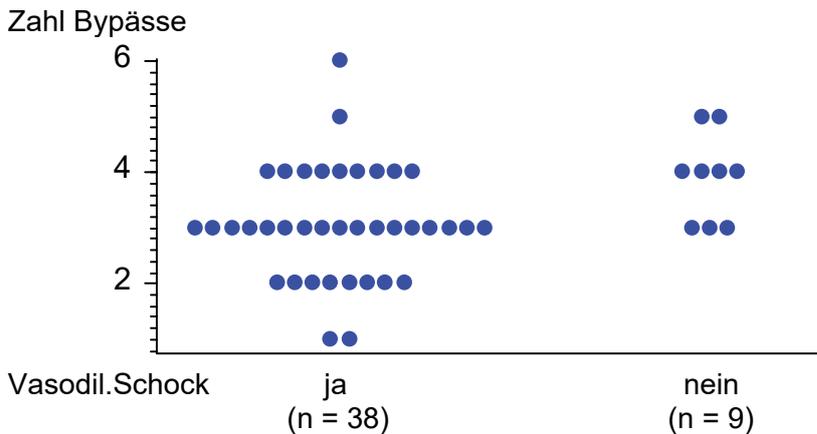
**Abbildung 19. Zahl Bypässe und Komplikation Herzrhythmusstörungen.**



*Jeder Punkt stellt einen Patienten dar.*

Mit der Anzahl der Bypässe stieg auch das Risiko an Herzrhythmusstörungen zu erleiden (siehe Tabelle 23).

**Abbildung 20. Zahl Bypässe und Komplikation vasodilatativer Schock.**



Jeder Punkt stellt einen Patienten dar.

Die meisten Patienten mit einem vasodilatativen Schock hatten einen drei-, vier- oder fünffachen Bypass erhalten. Das Auftreten eines vasodilatativen Schocks hing signifikant von der Bypassanzahl ab ( $p = 0.015$ ) (siehe Tabelle 23).

#### 4.7.3 H-FABP und Komplikationen

**Tabelle 24. H-FABP bei Patienten mit und ohne vasodilatativen Schock.**

		n	MW	ST	Median	68%-CI	p(U)
vasodilatativer Schock		H-FABP [ng/ml]					
präoperativ	ja	50	1.63	0.73	1.52	1.03 - 2.16	0.99
	nein	20	1.57	0.55	1.62	1.07 - 2.26	
postoperativ	ja	50	6.84	2.76	7.08	3.62 - 9.66	0.087
	nein	20	7.98	2.65	8.52	4.84 - 10.74	
Zunahme	ja	50	5.21	2.97	5.25	1.83 - 8.38	0.085
	nein	20	6.41	2.65	7.26	3.26 - 9.25	

MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem  $\square$ U-Test nach Mann und Whitney. n = 70.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen H-FABP und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen, dem Vorkommen eines vasodilatativen Schocks und einer notwendigen inotropen Therapie. Bei der Betrachtung des postoperativen H-FABP Wertes und der Zunahme von H-FABP in Zusammenhang mit dem Auftreten eines vasodilatativen Schocks blieb die Korrelation knapp statistisch nicht signifikant ( $p = 0.087$  für das postoperative H-FABP).

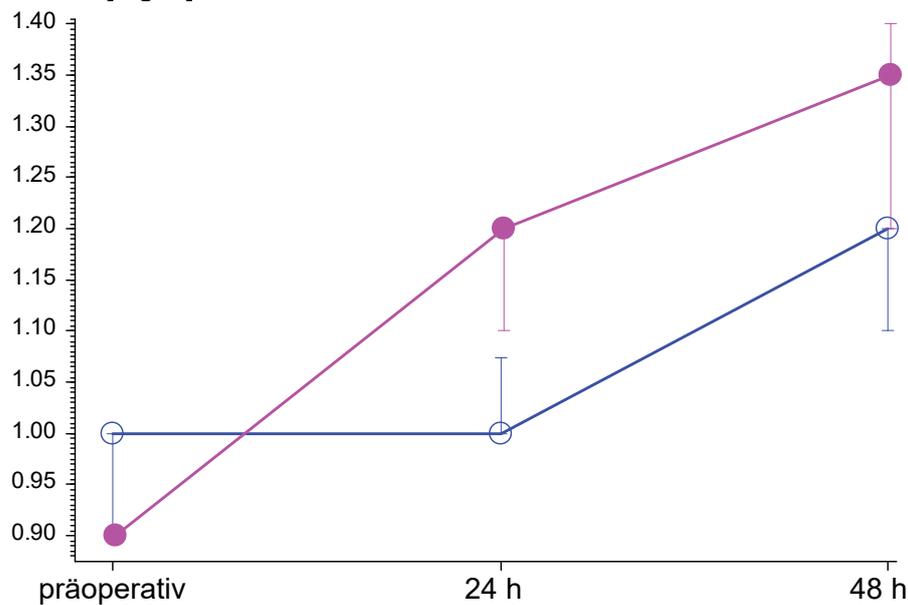
#### 4.7.4 Klassische kardiale Marker und Komplikationen

Es zeigte sich kein Zusammenhang für CK, CK-MB und Troponin T und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen, dem Vorkommen eines vasodilatativen Schocks und einer notwendigen inotropen Therapie.

#### 4.7.5 Verlauf Kreatinin und Komplikationen

Abbildung 21. Verlauf des Kreatinin getrennt nach vasodilatativem Schock.

Kreatinin [mg/dl]



○ = nein (n = 20), ● = ja (n = 50). Dargestellt ist der Median mit dem 68%-CI des Medians.

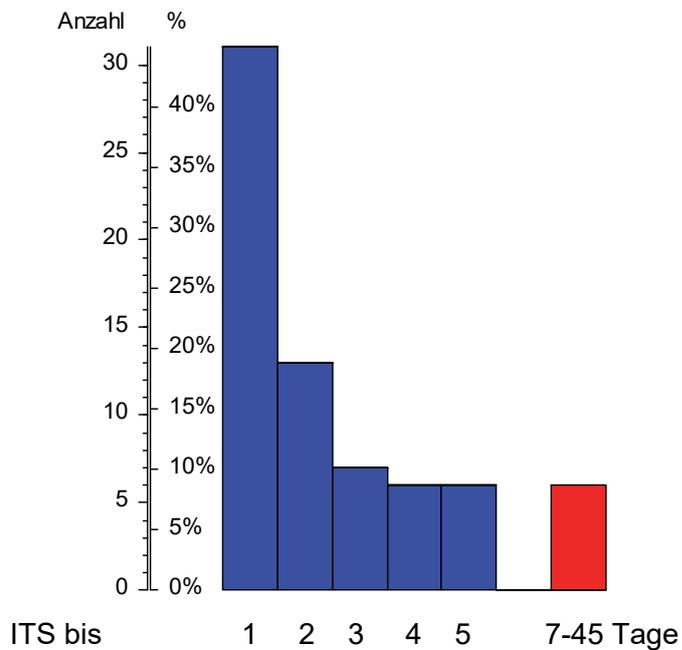
Abbildung 21 zeigt die Höhe der Kreatininkonzentration in den Patientengruppen mit und ohne vasodilatativen Schock. In der Gruppe mit vasodilatativem Schock war die präoperative Kreatininkonzentration sogar etwas niedriger, postoperativ aber deutlich höher als in der Gruppe ohne vasodilatativen Schock. Dieser Zusammenhang ist jedoch knapp nicht signifikant ( $p_{\text{Gruppen}} = 0.075$ ,  $p_{\text{Interaktion}} = 0.057$ ).

#### 4.7.6 HbA1c und Komplikationen

Es konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge für HbA1c und die oben genannten Komplikationen aufgezeigt werden.

## 4.8 Postoperativer Verlauf: Intensivstationsaufenthaltsdauer, Beatmungszeit, Klinikaufenthaltsdauer

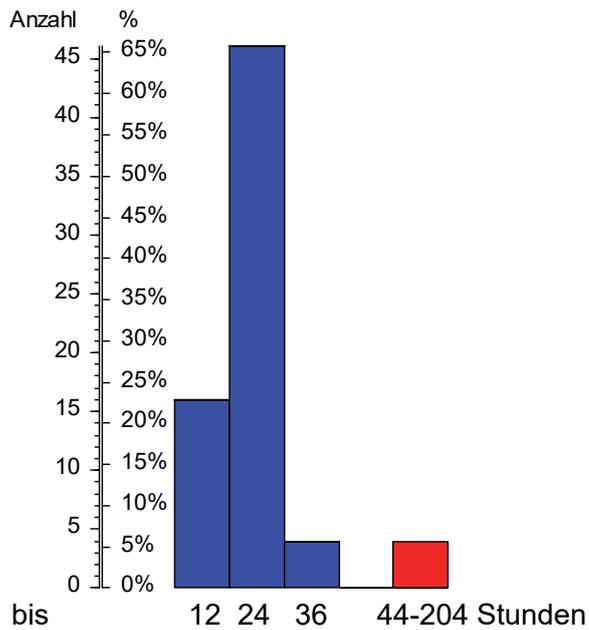
Abbildung 22. Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in Tagen.



Anzahl und Prozentsatz der Patienten.  $n = 69$ .

Die mittlere Intensivstationsaufenthaltsdauer betrug 73 Stunden (im Median 44 h). Die kürzeste Dauer 10 h, der längste Intensivaufenthalt war 1075.3 h oder 45 Tage. Die meisten Patienten blieben 1-2 Tage auf der Intensivstation,  $n = 44$  (64%). 19 Patienten (28%) brauchten 3 bis 5 Tage Intensivpflege und 6 Patienten (9%) länger (7-45 Tage) (Abbildung 22).

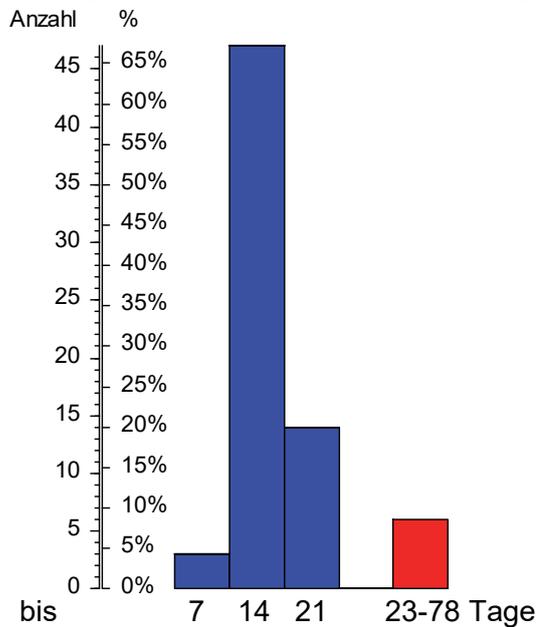
**Abbildung 23. Beatmungsdauer in Stunden.**



*Anzahl und Prozentsatz der Patienten. n = 70.*

Die mittlere Beatmungszeit lag bei 22.31 Stunden (Median 16.13 Stunden). 65% der Patienten wurden 13-24 h beatmet. Fast 25% der Patienten höchstens 12 h.

**Abbildung 24. Klinikaufenthaltsdauer in Tagen.**



*Anzahl und Prozentsatz der Patienten. n = 70.*

Für die Klinikaufenthaltsdauer in Tagen ergab sich eine kürzeste von 5 Tagen, während die längste Aufenthaltsdauer bei 78 Tagen lag. Der Mittelwert betrug 15 Tage (Median 12 d, 68%-CI 10-16 d). 65% der Patienten blieben 14 Tage postoperativ im Krankenhaus.

#### 4.8.1 Alter, Geschlecht und Intensivstationsaufenthaltsdauer, Beatmungszeit, Klinikaufenthaltsdauer

Die Beatmungsdauer, die Intensivstationsaufenthaltsdauer sowie die Aufenthaltsdauer in der Klinik korrelierten nicht mit dem Alter. Es zeichneten sich auch keine Tendenzen ab.

**Tabelle 25. Geschlecht und Aufenthaltsdauer sowie Beatmungsdauer.**

	Geschlecht	n	Dauer			p(U)
			MD	68%-CI		
Intensivstation [h]	männlich	56	44.00	18.86	113.91	0.55
	weiblich	13	23.00	19.43	57.89	
Beatmung [h]	männlich	56	15.00	11.00	22.00	0.056
	weiblich	14	18.50	14.16	23.41	
Krankenhaus [Tage]	männlich	56	12.00	9.00	15.27	0.002
	weiblich	14	15.00	12.06	18.81	

*MD = Median, CI = Konfidenzintervall. p aus dem  $\square$ U-Test nach Mann und Whitney.*

Zwischen den Geschlechtern gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Intensivstationsaufenthaltsdauer ( $p = 0.55$ ). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer von Männer und Frauen ( $p = 0.002$ ). Die Beatmungsdauer war knapp nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Geschlechtern ( $p = 0.056$ ) (siehe Tabelle 25).

#### 4.8.2 Operationszeiten und Intensivstationsaufenthaltsdauer, Beatmungszeit, Klinikaufenthaltsdauer

**Tabelle 26. Klinik- sowie Intensivaufenthalt und Dauer der Operation für alle Patienten und für die Untergruppe in der ausschließlich die HLM eingesetzt wurde.**

<b>Korrelation</b>		alle Patienten			nur mit HLM		
Dauer	Dauer	n	tau	p	n	tau	p
Intensivstation	Operation	69	0.18	0.031	63	0.2	0.024
	HLM	63	0.05	0.54	63	0.05	0.54
	Abklemmzeit	62	-0.04	0.64	62	-0.04	0.64
Beatmung	Operation	70	0.06	0.46	64	0.13	0.14
	HLM	64	-0.09	0.31	64	-0.09	0.31
	Abklemmzeit	63	-0.15	0.076	63	-0.15	0.076
Krankenhaus	Operation	70	-0.03	0.68	64	-0.03	0.74
	HLM	64	0.04	0.64	64	0.04	0.64
	Abklemmzeit	63	0.04	0.62	63	0.04	0.62

*Tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.*

Die Intensivstationsaufenthaltsdauer korrelierte signifikant mit der Dauer der Operation, sowohl für alle Patienten ( $p = 0.031$ ), als auch für die Untergruppe der Patienten, die mit Herzlungenmaschine operiert worden sind ( $p = 0.024$ ).

#### 4.8.3 H-FABP und Intensivstationsaufenthaltsdauer, Beatmungszeit, Klinikaufenthaltsdauer

**Tabelle 27. Prä- und postoperatives H-FABP und Dauer der Intensivtherapie, der Beatmung und des Klinikaufenthaltes.**

<b>Korrelation H-FABP mit postoperativem Verlauf</b>		n	tau	P
H-FABP präoperativ	Intensivstation	69	0.19	0.024
	Beatmung	70	0.11	0.20
	Klinikaufenthalt	70	0.23	0.005
H-FABP postoperativ	Intensivstation	69	-0.03	0.75
	Beatmung	70	-0.03	0.73
	Klinikaufenthalt	70	0.04	0.59

*Tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.*

Es lag eine signifikante Korrelation des präoperativen H-FABP mit der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ( $\text{tau} = 0.19$ ,  $p = 0.024$ ) vor (siehe Tabelle 27). Eine signifikante Korrelation ergab sich für die Klinikaufenthaltsdauer und das präoperative H-FABP

(tau = 0.23, p = 0.005). Für den postoperativen H-FABP-Wert ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

#### **4.8.4 Klassische kardiale Marker und Intensivstationsaufenthaltsdauer, Beatmungszeit, Klinikaufenthaltsdauer**

Betrachtet man die kardialen Marker und die Zusammenhänge zur Intensivstationsaufenthaltsdauer, Beatmungszeit und zur Klinikaufenthaltsdauer, ergaben sich für CK keine signifikanten Zusammenhänge.

Der postoperative Troponin T Wert korrelierte signifikant mit der Intensivstationsaufenthaltsdauer (tau = 0.21, p = 0.012), dies galt ebenfalls für den Troponin T Anstieg, der signifikant mit der Intensivstationsaufenthaltsdauer (tau = 0.18, p = 0.032) und der Beatmungszeit (tau = 0.17, p = 0.034) korrelierte. Es ergaben sich keine signifikanten Übereinstimmungen mit den präoperativen Troponin Werten (Troponin T präoperativ und Intensivstationsaufenthaltsdauer tau = 0.07, p = 0.39; Beatmungszeit tau = -0.02, p = 0.78; Klinikaufenthaltsdauer tau = -0.01, p = 0.17).

Für Myoglobin ergab sich eine Korrelation des postoperativen Wertes (tau = 0.2, p = 0.02) und des Anstiegs (tau = 0.18, p = 0.032) mit der Klinikaufenthaltsdauer (Tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation).

#### **4.8.5 Acute Kidney Injury und postoperativer Verlauf**

Die Patienten mit einem Kreatinin-Anstieg von präoperativ bis 48 h postoperativ bis 0.3 mg/dl blieben im Mittel  $36 \pm 26.5$  Stunden auf der Intensivstation, die Patienten mit einem Anstieg von mehr als 0.3 mg/dl, was als Acute Kidney Injury definiert wurde, verblieben im Mittel  $93.4 \pm 164.2$  Stunden (p = 0.039 im  $\chi^2$ -U-Test nach Mann und Whitney).

Betrachtet man das Kreatinin und seine Korrelation zur Intensivstationsaufenthaltsdauer ergaben sich signifikante Korrelationen für den 24 h postoperativen Wert (tau = 0.24, p = 0.003) und den 48 h Wert (tau = 0.28, p <0.001). Der Anstieg von Kreatinin bis 48 h (tau = 0.25, p = 0.002) und über 24-48 h war ebenfalls signifikant (tau = 0.27, p <0.001) in der Korrelation mit der Intensivstationsaufenthaltsdauer.

Für die Beatmungszeit und Kreatinin zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Die Klinikaufenthaltsdauer korrelierte mit dem Anstieg des Kreatinin über 24-48 h ( $\tau = 0.16$ ,  $p = 0.048$ ). Der Kreatininanstieg bis 24 h korrelierte positiv mit dem Klinikaufenthalt, war jedoch nicht signifikant ( $\tau = 0.15$ ,  $p = 0.06$ ). Des Weiteren ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

#### **4.8.6 HbA1c und Intensivstationsaufenthaltsdauer, Beatmungszeit, Klinikaufenthaltsdauer**

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang für HbA1c und den Verbleib auf der Intensivstation, Krankenhausaufenthalts- oder Beatmungsdauer.

## 5 Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt, dass das präoperative H-FABP als prädiktiver Faktor für ein postoperatives Akute Kidney Injury gilt. Des Weiteren gilt es als prädiktiver Faktor für eine postoperative Intensivstations- sowie Krankenhausaufenthaltsdauer nach kardiochirurgischen Eingriffen. Es konnten keine Korrelationen zur Aortenabklemmzeit, Operationsdauer und Herzlungenmaschinenzeit nachgewiesen werden. Außerdem war es in dieser Studie nicht geeignet um postoperative Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, einen vasodilatativen Schock oder eine ventrikuläre Dysfunktion vorherzusagen. Korrelationen zu den anderen kardialen Biomarkern (Troponin T, CK und Myoglobin) wurden nicht nachgewiesen.

### 5.1 H-FABP als prädiktiver Faktor für das Acute Kidney Injury, die Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eine Assoziation zwischen dem präoperativen H-FABP und der postoperativen Inzidenz des Acute Kidney Injury (siehe Kapitel 3.4.1) [48]. 63% der Patientin wiesen ein postoperatives Acute Kidney Injury der Definition der Akute Kidney Injury Network Arbeitsgruppe und der KDIGO (Kidney Disease: Improves Global Outcomes) entsprechend auf (siehe Kapitel 3.4.1) [19]. Insgesamt liegt die Auftretswahrscheinlichkeit zwischen 20 und 50%, womit das Acute Kidney Injury zu einer der häufigsten Komplikationen gehört [36, 44, 49]. Unterschiede liegen darin begründet, dass in verschiedenen Studien jeweils andere Kriterien für die Definition des akuten Nierenschadens herangezogen werden. Die RIFLE Kriterien (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease) beispielsweise haben weichere Einschlusskriterien und diagnostizieren somit weniger Patienten in frühen Stadien einer Akute Kidney Injury [50, 51]. Studien konnten jedoch zeigen, dass bereits ab einem Serumkreatininanstieg von 0,3 mg/dl ein deutlicher Anstieg der Mortalität innerhalb des Krankenhausaufenthaltes vorliegt, des Weiteren steigt aber auch das Risiko für Myokardinfarkte, Herzinsuffizienz und Schlaganfälle wodurch die Wahl eng gefasster Einschlusskriterien gerechtfertigt erscheint [52-54]. Neuere Studien fassen die Kriterien sogar noch enger und definieren das AKI anhand der Serumkreatininveränderungen über einen definierten Zeitraum (Kreatininanstieg von 0,3 mg/dl über 24h) [51]. Trotz

der hohen Rate an AKI war es postoperativ bei keinem der Patienten notwendig eine Dialyse durchzuführen, des Weiteren wurde keine erhöhte Mortalität verzeichnet. Als Baseline Serumkreatininwert wurde das Kreatinin bei Krankenhausaufnahme verwendet. Die Aufnahme erfolgte während der Sommermonate, eine präoperative Erfassung des Volumenstatus und somit eine mögliche Exsikose wurde als möglicher Einflussfaktor auf eine Serumkreatininerhöhung nicht erfasst.

Als Risikofaktoren für das Acute Kidney Injury gelten laut der KDIGO das Alter, Diabetes mellitus, das metabolische Syndrom, eine Herzinsuffizienz oder das Vorhandensein einer chronischen Nierenerkrankung [10, 14-17, 22]. Es ist bekannt, dass H-FABP bei Patienten mit diesen Risikofaktoren erhöht ist [16, 22]. Als Determinanten für ein Acute Kidney Injury bestätigten sich in der vorliegenden Studie ein erhöhtes Alter (siehe Tabelle 10) sowie eine verlängerte Operationsdauer (siehe Kapitel 4.5.1 und 4.5.2) [48, 54]. Patienten mit einem chronischem Nierenschaden oder einer Herzinsuffizienz sind aus dieser Studie ausgeschlossen worden. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder eines metabolischen Syndroms wurde nicht explizit erfasst (lediglich das präoperative HbA1c, siehe Kapitel 5.1.1). Des Weiteren wurden Patientin mit anderen Gründen für präoperativ erhöhte H-FABP Werte ausgeschlossen (Myokardinfarkt, chronischer Niereninsuffizienz, Reanimation oder Kardioversion siehe Kapitel 2.2). Eine signifikante Korrelation des präoperativen H-FABP Wertes zu präoperativ hohen Kreatininwerten wurde bestätigt (siehe Abbildung 16). Dies kann mit der renalen Elimination (siehe Kapitel 1.2) von H-FABP zusammenhängen (eine verminderte renale Clearance bedingt erhöhte H-FABP Werte) [14]. Nicht außer Acht gelassen werden sollte das Vorkommen von H-FABP in den Glomeruli der Niere entlang der kapillären Membran [15, 28, 29, 55]. In einer aktuellen Studie die sich mit H-FABP und der Pathogenese von Adipositas assoziiertem Nierenschäden beschäftigt, zeigt sich, dass H-FABP bei adipösen Patienten in den Glomeruli hochreguliert wird und mit einer Adipositas assoziierten Glomerulopathie assoziiert ist [29].

Wie zuvor berichtet wurden Patienten die Determinanten für ein erhöhtes H-FABP aufwiesen präoperativ ausgeschlossen (siehe Kapitel 2.2). Es bestätigte sich ein signifikanter Zusammenhang für präoperativ erhöhte H-FABP Werte und das Alter, womit sich die Frage nach der Unabhängigkeit von H-FABP als Biomarker für das Akute Kidney Injury stellt, da das Kreatinin mit dem Alter ebenso ansteigt (siehe Kapitel 4.5.1). Für post-

operative Werte lag jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen H-FABP und dem Alter der Patienten vor (siehe Kapitel 4.3.1). Dies ist dadurch begründet, dass H-FABP postoperativ natürlicherweise im Rahmen der myokardialen Ischämie des kardiochirurgischen Eingriffs ansteigt, die präoperative Varianz der Werte wird somit hierdurch „überschattet“.

Es stellt sich nun die Frage, ob H-FABP nur als Zusammenfassender Biomarker für diese Risikofaktoren betrachtet werden kann oder ob seine Bedeutung weitreichender ist [48]. Da H-FABP in dieser Studie jedoch darüberhinaus mit der Intensivstationsaufenthaltsdauer und der Krankenhausverweildauer assoziiert ist (siehe Kapitel 4.8.5) erscheint die Annahme berechtigt, dass seine Rolle weitreichender sein könnte (siehe Tabelle 27) [48].

In keiner Studie konnte bisher ein Zusammenhang für das präoperative H-FABP und den postoperativen Verlauf mit der Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer nach herzchirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden. Lediglich das postoperative H-FABP war Gegenstand diverser Studien [56-58]. Kein anderer präoperativer Biomarker der bereits etablierten kardialen Marker wie CK, Myoglobin oder Troponin T konnte als Vorhersagewert dienen (siehe Kapitel 4.8.4). Bei der Bewertung stellt sich nun die Frage ob das präoperative H-FABP die Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer unabhängig von anderen Kofaktoren anzeigt. Wie oben beschrieben ist H-FABP beispielsweise bei älteren Patienten erhöht, wodurch man schließen könnte, dass ältere Patienten im Durchschnitt evtl. längere Aufenthalte aufweisen könnten und H-FABP nur aufgrund des Alters erhöht ist. Es zeigte sich jedoch, dass das Alter und die Intensivstationsaufenthaltsdauer in dieser Studie nicht korrelierten (siehe Kapitel 4.8.1) im Gegensatz zu anderen Studien die dieses Ergebnis so nicht bestätigen und sehr wohl einen Zusammenhang sahen [59, 60]. Diese Studien schlossen jedoch nicht explizit Erkrankungen aus die ebenfalls zu einem längeren Intensiv-/Krankenhausaufenthalt führen können (Chronische Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz usw.). Somit könnten diese Komorbiditäten ebenfalls Grund für einen längeren Intensivstationsaufenthalt in diesen Studien gewesen sein [59]. Es besteht somit die Möglichkeit, dass H-FABP ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Akute Kidney Injury anzeigt und der verlängerte Intensivaufenthalt über das Auftreten der Akute Kidney Injury zustande gekommen ist (siehe Kapitel 4.8.5).

Betrachtet man die postoperativen Werte ergab sich für das postoperative H-FABP innerhalb dieser Studie keine Korrelation zur Intensivstationsaufenthaltsdauer oder zur Länge des Krankenhausaufenthaltes (siehe Tabelle 27). Lediglich das postoperative Myoglobin korrelierte mit der Klinikaufenthaltsdauer. Das postoperative Troponin T korrelierte mit der Intensivstationsaufenthaltsdauer (siehe Kapitel 4.8.4). Dies kann jedoch eventuell dadurch begründet sein, dass ein höheres postoperatives Troponin als Ischämie marker dazu geführt hat, dass eine Verlegung auf eine periphere Normalstation noch nicht gerechtfertigt werden konnte. Die Ergebnisse für die postoperativen Biomarker wurden so schon auch in weiteren Studien bestätigt [7, 61]. Der Vergleich mit anderen Studien ist jedoch limitiert, da die Korrelation hier für H-FABP Werte ab dem ersten postoperativen Tag galt, in dieser Studie wurde H-FABP nur einmalig direkt postoperativ bestimmt. Für diesen Zeitpunkt lag in der Vergleichsstudie von Muehlschlegel et al. ebenfalls keine signifikante Korrelation vor [57].

Um H-FABP als unabhängigen Marker bestätigen zu können sollten in Folgestudien weitere mögliche Kofaktoren und weitere Biomarker untersucht werden, die an der Pathogenese des Akute Kidney Injury beteiligt sind. Hier gehören zum aktuellen Forschungsstand beispielsweise L-FABP, NGAL, KIM-1 und IL-18 die als Biomarker für das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz untersucht werden mit dem Ziel die aktuellen Kriterien für das Auftreten eines akuten Nierenschadens zu optimieren [32, 34-36]. Eine aktuelle Studie von 2013 beschreibt beispielsweise L-FABP und NGAL als frühzeitige postoperative Marker für die Diagnose eines AKI [36]. Bisher hat jedoch keine Studie den Zusammenhang von präoperativen Markern wie zum Beispiel H-FABP und dem postoperativen Auftreten eines akuten Nierenschadens untersucht. Des Weiteren fehlen Studien zur Korrelation vom präoperativen H-FABP und dem postoperativen Kurz- und Langzeitzeit Outcome nach herzchirurgischen Operationen.

### **5.1.1 HbA1c, H-FABP und Acute Kidney injury**

H-FABP ist bei Patienten mit Diabetes Mellitus und chronischen Nierenerkrankungen sowie dem metabolischen Syndrom auch ohne eine akute Ischämie erhöht (siehe Kapitel 1.1). Diese Erkrankungen gelten als Risikofaktoren für das Acute Kidney Injury. In der vorliegenden Studie wurde nicht explizit auf einen Diabetes mellitus oder ein metabolisches Syndrom geachtet, jedoch das HbA1c bestimmt um das Patientengut herauszufil-

tern, das schon präoperativ eine schlechte Glucoseutilisation zeigte und somit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Acute Kidney Injury beispielsweise aufwies. Zudem ist ein erhöhtes HbA1c stark mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität korreliert [62]. Das HbA1c steht dabei Rückblickend für die durchschnittliche Glucoseverwertung der ca. letzten 8 Wochen, also der durchschnittlichen Lebenszeit eines Erythrozyten [63]. In dieser Studie korrelierte das präoperative HbA1c positiv, wenn auch nicht signifikant, mit dem Kreatinin Anstieg von 24h – 48h postoperativ (siehe Kapitel 4.6.5). Ein HbA1c über dem Cut-off Wert von 6,5% korrelierte also mit dem Risiko ein Acute Kidney Injury zu erleiden. Dieses Ergebnis zeigten auch andere Studien [64]. Da jedoch keine Korrelationen zwischen HbA1c und H-FABP aufgezeigt werden konnten (siehe Kapitel 4.6.3) bestätigt sich wiederum der Gedanke, dass H-FABP als unabhängiger Marker geeignet ist postoperative Komplikationen anzuzeigen.

## **5.2 H-FABP im Vergleich zu Myoglobin, Troponin T und CK**

Bisherige Arbeiten in der Literatur diskutieren H-FABP als eine Alternative zu den bereits etablierten myokardialen Ischämie markern wie Myoglobin, Troponin T und CK. Vorteile gegenüber den anderen Markern in der Ischämiediagnostik zeichnen sich vor allem durch die frühzeitige und spezifische Myokardischämiediagnostik ab, wobei diverse Studien H-FABP als frühzeitigen Marker hierfür bestätigen. Hier hat sich H-FABP vor allem in komplexen diagnostischen Situationen (Re-Infarkte etc.) bewiesen [3, 4]. Kardiochirurgisch wurde seine Wertigkeit vor allem postoperativ mit den anderen Markern verglichen und kristallisiert sich auch hier aufgrund seiner Spezifität und frühzeitigen Kinetik als besser geeignet ab frühzeitig Komplikationen anzuzeigen [6, 8, 14, 65]. Es wurde beim Einschluss darauf geachtet, dass kein Myokardinfarkt vorliegt und kein Zustand nach Kardioversion oder Reanimation vorliegt, damit die kardialen Biomarker vor Studienbeginn nicht erhöht waren. In dieser Arbeit zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem postoperativem H-FABP und den anderen Ischämie markern (siehe Tabelle 13, Tabelle 14). Ein Grund dafür, dass keine Korrelationen der postoperativen Werte gefunden werden konnten, ist am ehesten in den Blutentnahmezeitpunkten dieser Studie sehen. Alle Marker wurden unmittelbar postoperativ bestimmt (CK zusätzlich nach 6 h). Jedoch haben die verschiedenen Marker unterschiedliche Peak-Zeitpunkte, welche in dieser Studie nicht ermittelt wurden. Beim Vergleich mit anderen aktuellen Studien zeigt sich, dass alle Studien die Korrelationen von H-

FABP mit den anderen kardialen Biomarkern nachweisen konnten den jeweiligen postoperativen Peak-Wert der Marker ermittelten, da sich hier die Korrelationen am ehesten zeigten [3, 11, 13, 57]. Für die unmittelbar postoperativ bestimmten Werte zeigten sich in den oben genannten Studien ebenfalls keine Korrelationen.

### **5.3 Intraoperativer Verlauf (Aortenabklemmzeit, Operationsdauer und Herzlungenmaschinentzeit)**

In der vorliegenden Studie ergaben sich keine Korrelationen für die prä- und postoperativen H-FABP-Werte mit der Aortenabklemmzeit, der Operationsdauer und der Herzlungenmaschinentzeit (siehe Kapitel 4.3.2). In der aktuellen Literatur konnten zumindest für die Aortenabklemmzeit signifikante Zusammenhänge mit dem postoperativen H-FABP Wert nachgewiesen werden [13, 65]. Vergleicht man diese beiden Studien mit der vorliegenden zeigt sich, dass bei ebenfalls kleiner Fallzahl signifikante Zusammenhänge nur für den H-FABP Peak Wert nachgewiesen werden konnten, jedoch nicht für den unmittelbar postoperativen Wert [13, 65]. Somit bedarf es einer Folgestudie, die den H-FAP Peak Wert ermittelt um einen Vergleich herstellen zu können. Es gibt keine Studienergebnisse die das präoperative H-FABP als prädiktiven Faktor für das Kurzzeit Outcome untersucht haben.

### **5.4 Postoperative Komplikationen**

#### **5.4.1 Herzrhythmusstörungen**

Die Freisetzung von freien Fettsäuren in die Blutbahn kann zu ventrikulären Arrhythmien, Myokardinfarkten und zum plötzlichen Herztod führen [14, 66, 67]. Das Auftreten dieser Komplikation ist beispielsweise mit einem erhöhten Verbrauch inotroper Medikamente, einer erhöhten Früh-, sowie einer erhöhten Spätmortalität nach Bypassoperationen und einem verlängerten Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt verknüpft [68].

In der vorliegenden Studie wiesen von 70 Patienten 47.14% Rhythmusstörungen auf. In einer Studie von Rader et al. wurden 63 Patienten untersucht, von denen 55% der Patienten postoperativ Herzrhythmusstörungen aufwiesen [69]. Bei der Betrachtung des Operationsart zeigte sich eine höhere Inzidenz von Rhythmusstörungen bei Patienten

mit einer Bypassoperation als bei Patienten nach einer Herzklappenoperation (siehe Tabelle 23), dies bestätigt sich in der aktuellen Literatur [69, 70].

Das präoperative H-FABP konnte in der vorliegenden Studie nicht als prädiktiver Faktor für postoperative Herzrhythmusstörungen dienen. Es ergaben sich des Weiteren keine Zusammenhänge für das postoperative H-FABP oder die anderen postoperativen kardialen Biomarker mit dem Auftreten von postoperativen Herzrhythmusstörungen (siehe Kapitel 4.7.3). Aufgrund der zuvor genannten Studien hätte jedoch einen Zusammenhang zwischen postoperativen Herzrhythmusstörungen und dem postoperativen, nicht jedoch mit dem präoperativen H-FABP erwartet werden können [69]. Da in diesen Studien das postoperative H-FABP zu mehreren Zeitpunkten bestimmt wurde und festgestellt wurde, dass nur das am nächsten zum Zeitpunkt der Herzrhythmusstörung gemessene postoperative H-FABP mit den Herzrhythmusstörungen korrelierte, ist ein Vergleich nicht möglich. Ist H-FABP 24h vor der Herzrhythmusstörung erhöht gewesen sahen sie ebenfalls keinen Zusammenhang [69]. In der vorliegenden Studie ist H-FABP nur zu einem Zeitpunkt postoperativ bestimmt worden, unabhängig vom Auftreten der Herzrhythmusstörungen.

#### **5.4.2 Ventrikuläre Dysfunktion**

Obwohl sich in der Literatur Hinweise finden, dass der postoperative H-FABP Wert mit der linksventrikulären Dysfunktion assoziiert sein könnte, konnten wir diese Beobachtung in unserem Kollektiv nicht machen [57]. Bei Muelschlegel et al. ergab sich eine Korrelation erst bei der Kontrolle am ersten postoperativen Tag sowie für den H-FABP Peak Wert. Einen Zusammenhang zwischen der Kontrolle direkt postoperativ und einer kardialen Dysfunktion konnte auch dort nicht beobachtet werden. Die Diskrepanz der Ergebnisse liegt vermutlich in den unterschiedlichen Blutentnahmezeitpunkten. H-FABP erreicht zwar schneller als alle anderen kardialen Marker seinen postoperativen Peak (noch vor dem ersten postoperativen Tag) und erscheint somit prädestiniert diese postoperative Komplikation anzuzeigen, der Peak wurde aber in dieser Studie aufgrund nur einer unmittelbaren postoperativen Blutentnahme nicht ermittelt [56, 65]. Des Weiteren unterschieden sich die Definitionen für kardiale Dysfunktion in beiden Studien. Beide Arbeitsgruppen lehnten ihre Definition für hämodynamische Instabilität an die SOFA-Kriterien (Sequential Organ Failure Assessment score) an, aber modifizierten

diese anders. Die Definition von Muehlschlegel war strenger als die der SOFA-Kriterien (siehe Kapitel 3.4.3.) [57]. Eine Verabreichung von zwei oder mehr inotropen Medikamenten sowie der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe bzw. eines Herzunterstützungssystems wurden als ventrikuläre Dysfunktion gewertet [57]. Die vorliegende Studie wertete einen generellen postoperativen Einsatz von Epinephrin oder Enoximon als ventrikuläre Dysfunktion (siehe Kapitel 3.4.3). Um eine Vergleichbarkeit zwischen diesen beiden Studien zu schaffen ist es notwendig den H-FABP Peak Wert zu ermitteln.

### **5.4.3 Vasodilatativer Schock**

Es gibt bisher keine Studien bezüglich einem möglichen prädiktiven Voraussagewert von H-FABP für das Auftreten eines vasodilatativen Schocks. Da jedoch 50 Patienten in dieser Studie, insgesamt 71% einen vasodilatativen Schock erlitten (siehe Tabelle 21) und eine Verabreichung solch hoch potenter Medikamente durchaus weitere Komplikationen nach sich ziehen kann, sollte es ein Ziel sein solche Komplikationen möglichst früh vorhersehen zu können. In der vorliegenden Studie konnte für H-FABP kein prädiktiver Voraussagewert für das Vorliegen eines vasodilatativen Schocks ermittelt werden (siehe Kapitel 4.7.3). Auch für das postoperative H-FABP bestand kein Zusammenhang. Es zeigte sich allerdings, dass bei Operationen mit mehrfachem Bypass und längerer Operationsdauer das Auftreten eines vasodilatativen Schocks stieg (siehe Tabelle 23). Außerdem zeigte sich, dass Patienten mit einem postoperativen vasodilatativen Schock postoperativ ebenfalls erhöhte Kreatininwerte aufwiesen (siehe Kapitel 4.7.5).

## **5.5 Limitationen**

Die Limitationen dieser Studie sind in der einmaligen unmittelbar postoperativen Bestimmung von H-FABP und den anderen kardialen Biomarkern zu sehen, wodurch sich die Dynamik des Anstieges sowie der Peak Werte der kardialen Biomarker nicht eindeutig nachvollziehen lassen. Dies macht einerseits einen Vergleich mit bisher stattgehabten Studien schwierig, die eindeutige Peak Wert ermittelt haben und somit Korrelationen unter den kardialen Biomarkern und den postoperativen Komplikationen beispielsweise nachweisen konnten. Des Weiteren liegt eine weitere Limitation darin, dass H-FABP nicht unabhängig vom Alter bestimmt worden ist, da sich das präoperative H-

FABP in dieser Studie als vom Alter abhängig erwiesen hat. Um weiterhin detaillierte Aussagen über die prädiktive Wertigkeit von H-FABP für postoperative Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen treffen zu können, sollten die anderen Biomarker die ein Akute Kidney Injury anzeigen können (L-FABP, NGAL, KIM-1 und IL-18) im Vergleich mit untersucht werden und zusätzlich deren Bestimmung im Urin mit angestrebt werden. Außerdem sollten weitere Determinanten (Herzinsuffizienz, Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus) des Akute Kidney Injury miteinbezogen werden. Diese Studie ist als Pilotstudie zu betrachten, welche Richtungsweisend Möglichkeiten für Folgestudien aufzeigt. Es wurde im Vorhinnein keine Fallzahlkalkulierung durchgeführt, da bisher keine Daten zu diesem Thema vorlagen. Die Studie ist somit limitiert durch eine kleine Fallzahl bei verschiedenen Operationsverfahren, so dass im Zuge einer erneuten Studienplanung Wert auf eine größere Fallzahl und eine ausgeweitete Selektion der Patientin, des Alters und der Komobititäten gelegt werden sollte.

## 6 Zusammenfassung

Postoperative Frühkomplikationen haben weitreichende Konsequenzen für die Morbidität und Mortalität des operierten Patienten. Im Klinikalltag treten bei vermehrten Komplikationen und verlängerten Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltszeiten organisatorische Probleme in den Vordergrund. Nicht zuletzt führen vermehrte Komplikationen zu steigenden Kosten.

Diese Studie hat 70 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 67 Jahren betreut. Hiervon erhielten 48 Patienten ein Herzbyassoperation, 16 eine Aortenklappenoperation und 6 Patienten eine Mitralklappenoperation. 42 Patienten wurden mit Herzlungenmaschine operiert. Es erfolgten prä- und postoperative Blutentnahmen zur Untersuchung kardialer Biomarker. Hierbei stand der kardiale Biomarker heart-fatty acid binding protein (H-FABP) im Vordergrund und wurde mittels eines ELISA Verfahrens detektiert.

Die Hypothese war, dass H-FABP als kardiospezifischer Biomarker mit einer frühzeitigen Freisetzungskinetik nach myokardialen Schädigungen als präoperativer Biomarker für postoperative Komplikationen, insbesondere für das Acute Kidney Injury, nach kardiochirurgischen Eingriffen dienen kann. Bisher existierten hierzu keine Daten.

Dies ist die erste Studie die nachweisen konnte, dass das präoperative H-FABP als prädiktiver Faktor für das Acute Kidney Injury, den Serumkreatininkriterien der Acute Kidney Injury Network und der KDIGO entsprechend, gilt. Des Weiteren bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativen H-FABP und der postoperativen Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer [48].

Da jedoch in der aktuellen Literatur Studien fehlen, die diese Ergebnisse bestätigen, bedarf es weiterer Untersuchungen, die das Akute Kidney Injury nach herzchirurgischen Eingriffen detaillierter untersuchen. In diesen Studien sollten des Weiteren auch L-FABP, NGAL, KIM-1 und IL-18 in Serum und Urin gemessen sowie die Urinausscheidung über 24h untersucht werden. Präoperativ sollte der Volumenstatus der Patienten erhoben werden sowie ein Vergleich früherer Serumkreatininwerte erfolgen. Außerdem sollte im Verlauf eine größere Studie mit einer größeren Patientenzahl durchgeführt werden und das Langzeitoutcome mituntersucht werden. Sollten sich in diesen Studien

die oben genannten Ergebnisse bestätigen wäre das nächste Ziel eine internationale Multicenter Studie [48].

## 7 Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol
AKI	Acute kidney injury
AKIN	Acute kidney injury Network Group
AKS	Akutes Koronarsyndrom
ATP	Adenosintriphosphat
B-FABP	Brain-type fatty acid binding protein
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
CK MB	Creatinkinase Myokardtyp
CK	Creatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme linked immunosorbend assaay
evtl.	eventuell
FABP	fatty acid binding protein
g	Gramm
h	Stunde(n)
H-FABP	Heart-type fatty acid binding protein
HLM	Herzlungenmaschine
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
I-FABP	Intestinal-type fatty acid binding protein
IL-18	Interleukin-18
kDa	Kilodalton
KDIGO	Kidney Disease: Improves Global Outcomes
KIM-1	Kidney injury molecule-1
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
L-FABP	Liver-type fatty acid binding protein
Max.	Maximum
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
min	Minute
Min.	Minimum
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
NG	Negativkontrolle
ng	Nanogramm
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NI	Niereninsuffizienz
nm	Nanometer

OPCAB	off pump coronary artery bypass
pg	picogramm
s.	siehe
sec	Sekunde(n)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment score
ST	Standardabweichung
s.u.	siehe unten
TMB	Tetramethylbenzidine
U	Unit
u. a.	unter anderem
V.a.	Verdacht auf
Vol.	Volumen
z. B.	zum Beispiel

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Konzentrationen von H-FABP unter physiologischen Bedingungen, Ischämie und Nekrose [14, 21-23].	2
Tabelle 2. Bekannte Risikofaktoren und Stressoren für die Entwicklung eines AKI nach Goldstein und Chawla [31, 32].	3
Tabelle 3. Herstellung der Standardreihe.	11
Tabelle 4. Testdurchführung mit Pipettierschema.	12
Tabelle 5. Klassifikation/ Stadieneinteilung AKI (a)	19
Tabelle 6. Geschlecht und Alter.	22
Tabelle 7. Art der Herzoperation und Zahl der Bypässe.	23
Tabelle 8. Bypassanzahl und Zeiten der Operation.	23
Tabelle 9. H-FABP [ng/ml] prä- und postoperativ sowie dessen Anstieg.	25
Tabelle 10. Alter und H-FABP.	26
Tabelle 11. Vergleich der CK-Werte zwischen den verschiedenen Entnahmezeiten.	31
Tabelle 12. Klassische kardiale Marker bei Patienten mit einer Operation mit und ohne Verwendung der HLM.	32
Tabelle 13. Korrelation des H-FABP mit den gleichzeitig gewonnenen etablierten kardialen Markern.	34
Tabelle 14. Assoziation der postoperativen klassischen kardialen Marker von den präoperativen H-FABP-Werten.	35
Tabelle 15. Kreatinin-Status zu den drei Untersuchungszeiten.	36
Tabelle 16. Kreatinin und Kreatinin-Anstieg.	36
Tabelle 17. H-FABP und Kreatinin.	39
Tabelle 18. Kreatinin und die klassischen kardialen Marker im Verlauf.	42
Tabelle 19. Operationsart und präoperative HbA1c Werte.	44
Tabelle 20. HbA1c und klassische kardiale Marker prä- und postoperativ sowie deren Anstieg von prä- auf postoperativ.	44
Tabelle 21. Postoperative Komplikationen.	45
Tabelle 22. Konfiguration der Komplikationen.	46
Tabelle 23. Zahl der Bypässe sowie Operationsdauer und Komplikationen.	47
Tabelle 24. H-FABP bei Patienten mit und ohne vasodilatativen Schock.	49
Tabelle 25. Geschlecht und Aufenthaltsdauer sowie Beatmungsdauer.	53
Tabelle 26. Klinik- sowie Intensivaufenthalt und Dauer der Operation für alle Patienten und für die Untergruppe in der ausschließlich die HLM eingesetzt wurde.	54
Tabelle 27. Prä- und postoperatives H-FABP und Dauer der Intensivtherapie, der Beatmung und des Klinikaufenthaltes.	54

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Prinzip des ELISA.....	10
Abbildung 2. Transformierte H-FABP-Werte.....	15
Abbildung 3. Darstellung der Eichkurve für die H-FABP Werte der Patienten. ....	17
Abbildung 4. Alter und Geschlecht der Patienten. ....	22
Abbildung 5. Probitdarstellung und Test auf Normalverteilung für H-FABP. ....	25
Abbildung 6. Prä- und postoperative H-FABP Werte. ....	26
Abbildung 7. Präoperatives H-FABP in Abhängigkeit vom Lebensalter. ....	27
Abbildung 8. Prä- und postoperatives Troponin T. ....	28
Abbildung 9. Prä- und postoperatives Myoglobin. ....	29
Abbildung 10. Verlauf der Creatinkinase (CK). ....	30
Abbildung 11. Verlauf Kreatinin.....	35
Abbildung 12. Verlauf des Kreatinin getrennt nach Altersgruppen. ....	37
Abbildung 13. Verlauf des Kreatinin getrennt nach Operationsdauer. ....	38
Abbildung 14. Präoperatives H-FABP und Acute Kidney Injury. ....	40
Abbildung 15. Verlauf des Kreatinin getrennt nach dem präoperativen H-FABP.....	40
Abbildung 16. Präoperatives H-FABP bei niedrigem und bei hohem präoperativen Kreatinin. ....	41
Abbildung 17. Präoperativ gemessene HbA1c-Werte von 65 Patienten.....	43
Abbildung 18. Komplikationen. ....	46
Abbildung 19. Zahl Bypässe und Komplikation Herzrhythmusstörungen. ....	48
Abbildung 20. Zahl Bypässe und Komplikation vasodilatativer Schock.....	49
Abbildung 21. Verlauf des Kreatinin getrennt nach vasodilatativem Schock.....	50
Abbildung 22. Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in Tagen.....	51
Abbildung 23. Beatmungsdauer in Stunden. ....	52
Abbildung 24. Klinikaufenthaltsdauer in Tagen. ....	52

## 10 Literaturverzeichnis

1. Bruins Slot, M.H., et al., *Heart-type Fatty acid-binding protein in Acute Myocardial infarction Evaluation (FAME): background and design of a diagnostic study in primary care*. BMC Cardiovasc Disord, 2008. **8**: p. 8.
2. Bruins Slot, M.H., et al., *Point-of-care tests in suspected acute myocardial infarction: A systematic review*. Int J Cardiol, 2013.
3. Alhadi, H.A. and K.A. Fox, *Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein*. QJM, 2004. **97**(4): p. 187-98.
4. Chan, C.P., et al., *A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein*. Z Kardiol, 2004. **93**(5): p. 388-97.
5. Petaja, L., et al., *Biochemical injury markers and mortality after coronary artery bypass grafting: a systematic review*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(6): p. 1981-92.
6. Fellahi, J.L., et al., *Short- and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting*. Anesthesiology, 2003. **99**(2): p. 270-4.
7. Oshima, K., et al., *Postoperative cardiac troponin I (cTnI) level and its prognostic value for patients undergoing mitral valve surgery*. Int Heart J, 2010. **51**(3): p. 166-9.
8. Lasocki, S., et al., *Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery*. Anesthesiology, 2002. **97**(2): p. 405-11.
9. Fransen, E.J., et al., *Peri-operative myocardial tissue injury and the release of inflammatory mediators in coronary artery bypass graft patients*. Cardiovasc Res, 2000. **45**(4): p. 853-9.
10. Hayashida, N., et al., *Plasma and urinary levels of heart fatty acid-binding protein in patients undergoing cardiac surgery*. Jpn Circ J, 2000. **64**(1): p. 18-22.
11. Petzold, T., et al., *Heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in the diagnosis of myocardial damage in coronary artery bypass grafting*. Eur J Cardiothorac Surg, 2001. **19**(6): p. 859-64.
12. Nakata, T., et al., *Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome*. Cardiology, 2003. **99**(2): p. 96-104.
13. Liu, H., et al., *Heart fatty acid binding protein in the rapid evaluation of myocardial damage following valve replacement surgery*. Clin Chim Acta, 2005. **356**(1-2): p. 147-53.
14. Azzazy, H.M., M.M. Pellers, and R.H. Christenson, *Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications*. Clin Chem, 2006. **52**(1): p. 19-29.
15. Kimura, H., et al., *Lipid-binding proteins in rat and human kidney*. Kidney Int Suppl, 1999. **71**: p. S159-62.
16. Setsuta, K., et al., *Elevated levels of both cardiomyocyte membrane and myofibril damage markers predict adverse outcomes in patients with chronic heart failure*. Circ J, 2008. **72**(4): p. 569-74.

17. Akbal, E., et al., *Serum heart type fatty acid binding protein levels in metabolic syndrome*. *Endocrine*, 2009. **36**(3): p. 433-7.
18. Brown, J.R., et al., *Determinants of acute kidney injury duration after cardiac surgery: an externally validated tool*. *Ann Thorac Surg*, 2012. **93**(2): p. 570-6.
19. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. *Crit Care*, 2007. **11**(2): p. R31.
20. Bathia, D.P., et al., *Serum 99th centile values for two heart-type fatty acid binding protein assays*. *Ann Clin Biochem*, 2009. **46**(Pt 6): p. 464-7.
21. Tambara, K., et al., *Pericardial fluid level of heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) is an indicator of severe myocardial ischemia*. *Int J Cardiol*, 2004. **93**(2-3): p. 281-4.
22. Pelsers, M.M., et al., *Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects*. *Clin Chem*, 1999. **45**(3): p. 441-3.
23. Young, A.C., et al., *Structural studies on human muscle fatty acid binding protein at 1.4 Å resolution: binding interactions with three C18 fatty acids*. *Structure*, 1994. **2**(6): p. 523-34.
24. Tanaka, T., et al., *Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction*. *Clin Biochem*, 1991. **24**(2): p. 195-201.
25. Wodzig, K.W., et al., *Estimation of myocardial infarct size from plasma myoglobin or fatty acid-binding protein. Influence of renal function*. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1997. **35**(3): p. 191-8.
26. Tsuji, R., et al., *Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in serum and urine during hyperacute myocardial infarction*. *Int J Cardiol*, 1993. **41**(3): p. 209-17.
27. Glatz, J.F. and G.J. van der Vusse, *Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance*. *Prog Lipid Res*, 1996. **35**(3): p. 243-82.
28. Maatman, R.G., et al., *Molecular identification of the liver- and the heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polymerase chain reaction*. *Biochem J*, 1992. **288** ( Pt 1): p. 285-90.
29. Chen, H.M., et al., *Heart-type fatty acid binding protein is associated with proteinuria in obesity*. *PLoS One*, 2012. **7**(9): p. e45691.
30. Waikar, S.S., K.D. Liu, and G.M. Chertow, *Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3**(3): p. 844-61.
31. Goldstein, S.L. and L.S. Chawla, *Renal angina*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. **5**(5): p. 943-9.
32. McCullough, P.A., et al., *Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference*. *Contrib Nephrol*, 2013. **182**: p. 13-29.
33. Lassnigg, A., et al., *Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(6): p. 1597-605.
34. Devarajan, P., *Biomarkers for the early detection of acute kidney injury*. *Curr Opin Pediatr*, 2011. **23**(2): p. 194-200.
35. Portilla, D., et al., *Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery*. *Kidney Int*, 2008. **73**(4): p. 465-72.

36. Liu, S., et al., *Urinary L-FABP and its combination with urinary NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adult patients*. Biomarkers, 2013. **18**(1): p. 95-101.
37. Ockner, R.K., et al., *A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues*. Science, 1972. **177**(43): p. 56-8.
38. Schroeder, F., et al., *Fatty acid binding protein isoforms: structure and function*. Chem Phys Lipids, 1998. **92**(1): p. 1-25.
39. Daikoku, T., et al., *Dramatic enhancement of the specific expression of the heart-type fatty acid binding protein in rat brown adipose tissue by cold exposure*. FEBS Lett, 1997. **410**(2-3): p. 383-6.
40. Das, T., G. Sa, and M. Mukherjea, *Purification and characterization of fatty acid-binding protein from human placenta*. Lipids, 1988. **23**(6): p. 528-33.
41. Fujii, S., H. Kawaguchi, and H. Yasuda, *Purification and characterization of fatty acid-binding protein from rat kidney*. Arch Biochem Biophys, 1987. **254**(2): p. 552-8.
42. van der Vusse, G.J., J.F. Glatz, and H.C. Stam, *Myocardial fatty acid homeostasis*. Mol Cell Biochem, 1989. **88**(1-2): p. 1-6.
43. Potter, B.J., D. Sorrentino, and P.D. Berk, *Mechanisms of cellular uptake of free fatty acids*. Annu Rev Nutr, 1989. **9**: p. 253-70.
44. Olivero, J.J., et al., *Acute kidney injury after cardiovascular surgery: an overview*. Methodist Debaquey Cardiovasc J, 2012. **8**(3): p. 31-6.
45. Peeters, R.A., M.A. in't Groen, and J.H. Veerkamp, *The fatty acid-binding protein from human skeletal muscle*. Arch Biochem Biophys, 1989. **274**(2): p. 556-63.
46. Berchthold, *Chirurgie*. 2008: Elsevier.
47. Bienholz, A., et al., [*Acute kidney injury*]. Dtsch Med Wochenschr, 2013. **138**(23): p. 1229-32.
48. Oezkur, M., et al., *Preoperative serum h-FABP concentration is associated with postoperative incidence of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery*. BMC Cardiovasc Disord, 2014. **14**(1): p. 117.
49. McIlroy, D.R., G. Wagener, and H.T. Lee, *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(2): p. 211-9.
50. Li, Z., et al., *Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN*. PLoS One, 2014. **9**(12): p. e114369.
51. Garrido, J.M., et al., *Impact of a new definition of acute kidney injury based on creatinine kinetics in cardiac surgery patients: a comparison with the RIFLE classification*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2015. **20**(3): p. 338-44.
52. Hansen, M.K., et al., *Acute Kidney Injury and Long-term Risk of Cardiovascular Events After Cardiac Surgery: A Population-Based Cohort Study*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2015.
53. Hansen, M.K., et al., *Post-operative acute kidney injury and five-year risk of death, myocardial infarction, and stroke among elective cardiac surgical patients: a cohort study*. Crit Care, 2013. **17**(6): p. R292.

54. Lassnigg, A., et al., *Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure?* Crit Care Med, 2008. **36**(4): p. 1129-37.
55. Glatz, J.F. and G.J. van der Vusse, *Nomenclature of fatty acid-binding proteins.* Mol Cell Biochem, 1990. **98**(1-2): p. 231-5.
56. Hasegawa, T., et al., *Evaluation of heart fatty acid-binding protein as a rapid indicator for assessment of myocardial damage in pediatric cardiac surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(6): p. 1697-702.
57. Muehlschlegel, J.D., et al., *Heart-type fatty acid binding protein is an independent predictor of death and ventricular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery.* Anesth Analg, 2010. **111**(5): p. 1101-9.
58. Muehlschlegel, J.D., et al., *Troponin is superior to electrocardiogram and creatinine kinase MB for predicting clinically significant myocardial injury after coronary artery bypass grafting.* Eur Heart J, 2009. **30**(13): p. 1574-83.
59. Tu, J.V., S.B. Jaglal, and C.D. Naylor, *Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery.* Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. Circulation, 1995. **91**(3): p. 677-84.
60. Wang, W., et al., *Association between older age and outcome after cardiac surgery: a population-based cohort study.* J Cardiothorac Surg, 2014. **9**(1): p. 177.
61. Salamonsen, R.F., et al., *Cardiac troponin I concentrations, but not electrocardiographic results, predict an extended hospital stay after coronary artery bypass graft surgery.* Clin Chem, 2005. **51**(1): p. 40-6.
62. Tennyson, C., R. Lee, and R. Attia, *Is there a role for HbA1c in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013. **17**(6): p. 1000-8.
63. Cohen, R.M., S. Haggerty, and W.H. Herman, *HbA1c for the diagnosis of diabetes and prediabetes: is it time for a mid-course correction?* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(12): p. 5203-6.
64. Gumus, F., *Use of a Lower Cut-Off Value for HbA1c to Predict Postoperative Renal Complication Risk in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting.* Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2013. **27**(6): p. 1167-1173.
65. Suzuki, K., et al., *Early detection of cardiac damage with heart fatty acid-binding protein after cardiac operations.* Ann Thorac Surg, 1998. **65**(1): p. 54-8.
66. Oliver, M.F., *Sudden cardiac death: the lost fatty acid hypothesis.* QJM, 2006. **99**(10): p. 701-9.
67. Makiguchi, M., et al., *Effect of palmitic acid and fatty acid binding protein on ventricular fibrillation threshold in the perfused rat heart.* Cardiovasc Drugs Ther, 1991. **5**(4): p. 753-61.
68. Attaran, S., et al., *Atrial fibrillation postcardiac surgery: a common but a morbid complication.* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011.
69. Rader, F., et al., *Perioperative heart-type fatty acid binding protein levels in atrial fibrillation after cardiac surgery.* Heart Rhythm, 2013. **10**(2): p. 153-7.
70. Bradley, D., et al., *Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery.* Chest, 2005. **128**(2 Suppl): p. 39S-47S.

## **Danksagung**

Danken möchte ich zu aller erst Dr. Mehmet Özkur für die konstante, engagierte und empathische Begleitung über den langen Zeitraum. Weiterhin danke ich von ganzen Herzen Frau Dr. Imme Haubitz für Ihre gute Seele und Ihr unfassbares Engagement. Dies gilt ebenso für Frau Dr. Maria Lazariotou, die mir sowohl wissenschaftlich als auch mit ihren lieben Worten immer bei Seite stand. Für den festen Glauben an mich, möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester Annkathrin bedanken. Außerdem gilt ein besonderer Dank Professor Dr. H.-R. Raab und Dr. T. Bohrer als besonderen Mentoren in meinem Leben. Danke auch Mareike Wellige für das immer wieder gegenseitige motivieren. Zu guter letzt mag ich mich bei meinem Mann Oliver für den Antrieb auf den letzten Metern sowie seine geduldige und liebevolle Unterstützung bedanken.

# Curriculum Vitae

## Persönliche Daten

---

Name Jennifer Tengler, geb. Peltz  
Geboren am 26.01.1984, Herford

## Werdegang

---

07/2014 – Aktuell **Gynäkologie und Geburtshilfe**, Universitätsklinikum Aachen  
02/2013 – 06/2014 **Gynäkologie**, Medizinisches Zentrum Städteregion Aachen  
Würselen  
05/2012 – 01/2013 **Allgemein- und Viszeralchirurgie**, Universitätsklinikum  
Oldenburg  
12/2011 **Staatsexamen Humanmedizin**, RWTH Aachen  
10/2010 – 07/2011 **Klinisch Praktisches Jahr**, RWTH Aachen  
10/2007 – 09/2010 **Klinisches Studium der Humanmedizin**, Universität  
Würzburg  
08/2007 **Physikum**, Universität Hamburg  
10/2005 – 09/2007 **Vorklinisches Studium der Humanmedizin**, Universität  
Hamburg  
04/2005 – 09/2005 Studium der Zahnmedizin, Universität Göttingen  
01/2005 – 02/2005 Sprachschule EF in Boston (USA); Abschluss: TOEFL  
04/2004 – 10/2004 Vorsemesterkurs Medizin, Institut für Biologie und Medizin,  
Köln  
10/2003 – 03/2004 Studium Sozialwissenschaften und Erziehungswissenschaften,  
Universität Bielefeld  
1994 – 2003 Friedrichsgymnasium, Herford; Abschluss: Abitur  
1990 – 1994 Grundschule an der Diebrockerstrasse, Herford