

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

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. R. Leyh

**Geschlechtsspezifische Unterschiede der myokardialen Kontraktilität,
Geschlechtshormonspiegel und NT-proBNP-Spiegel bei
koronarchirurgischen Patienten**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

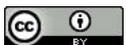
der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Jonathan F. Yaqub

aus Cleveland, OH, USA



Würzburg, April 2021

Referent bzw. Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. Constanze Bening

Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. med. Ulrich Hofmann

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2022

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. Grundlagen	1
1.1. Einleitung	1
1.2. Das Modell der gehäuteten Fasern	5
1.3. Testosteron und myokardiale Kraftentwicklung	6
1.4. Estradiol und myokardiale Kraftentwicklung	11
1.5. NT-proBNP und myokardiale Kraftentwicklung	14
1.6. Hypothesen	18
2. Material und Methoden	19
2.1. Studiendesign	19
2.2. Chirurgische Vorgehensweise	21
2.3. Experimenteller Ansatz	24
2.4. Hormonanalytik	29
2.5. Statistik	31
3. Ergebnisse	33
3.1. Vergleichbarkeit der Gruppen	33
3.2. Intraoperative Variablen	37
3.3. Hormonspiegel	38
3.4. Kraftwerte	42
3.5. Kraftwerte und Hormonspiegel	48
3.6. Kraftwerte und NT-proBNP	52
4. Diskussion	54
4.1. Allgemeine Diskussion	54

4.2. Limitationen	63
4.3. Ausblick	65
5. Zusammenfassung	68
6. Literaturverzeichnis	69

Appendix

I	Abkürzungsverzeichnis
II	Abbildungsverzeichnis
III	Tabellenverzeichnis
IV	Danksagung
V	Lebenslauf
VI	Eigene Veröffentlichungen

1. Grundlagen

1.1. Einleitung

Der Komplex der kardiovaskulären Krankheitsbilder, wie die ischämische Herzerkrankung, die chronische Herzinsuffizienz wie auch zerebrovaskuläre Erkrankungen, ist bis heute die führende Ursache gesamtgesellschaftlicher Morbidität und Mortalität. Die multifaktorielle Genese ist mitverantwortlich für die Schwierigkeit, universelle und kausale Therapiekonzepte zu entwickeln. Ein essentieller Faktor, der sowohl die Ätiologie, aber auch den natürlichen Verlauf, das Risiko und die Prognose bestimmt, ist das biologische Geschlecht (1–3). Obwohl im klinischen Alltag die geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich Krankheitsrisiko, Verlauf und Prognose bekannt und bewusst sind, fehlen Studien, die diesen Aspekt der Erkrankung konkretisieren. Dies liegt zum Einen an der Schwierigkeit, den Einfluss des Geschlechts zu objektivieren, zum Anderen aber auch an der Tatsache, dass Frauen in solchen Untersuchungen insgesamt unterrepräsentiert sind (4).

Kontraktilitätsstudien mit „*skinned myocardial fibers*“, also unter Verwendung von vom Zellmembrankomplex isolierten, quasi „gehäuteten“ Herzmuskelfasern, zumeist am Tiermodell vollzogen, lieferten bisher in der Regel inkongruente Ergebnisse. Einige Studien zeigten eine ausgeprägtere Kontraktionsantwort in weiblichen verglichen mit männlichen Muskelproben, wenn diese durch ein Bad in einer Kalziumlösung stimuliert wurden; andere wiederum demonstrierten eine

herabgesetzte Kalziumsensitivität von weiblichen Myofilamenten (5–10). Die Übertragbarkeit dieses ohnehin schon widersprüchlichen Wissenschaftsstands auf den Menschen ist a priori zweifelhaft, da es sich hier ausnahmslos um Versuche am Nagetiermodell (vor allem an der Ratte) handelt und es experimentell gut belegt ist, dass die Empfindlichkeit von Kardiomyozyten gegenüber Kalzium in hohem Maße Speziesabhängig ist (11). In voneinander unabhängigen Arbeiten lieferten sowohl Thawornkaiwong als auch Wattanapermpool Daten für die Hypothese der im weiblichen Organismus reduzierten kontraktile Kapazität, indem sie einen steilen Anstieg der myofilamentären Kalziumsensitivität nach Ovariectomie zu verzeichnen in der Lage waren (allerdings hier auch am Rattenmodell) (12). Die Untersucher zogen den Schluss, dass ihren Beobachtungen der Entzug weiblicher Geschlechtshormone zugrunde läge (12–14).

Die Situation wird zusätzlich verkompliziert durch die Daten von Curl, der zeigen konnte, dass eine Verringerung des Testosteronspiegels in männlichen Ratten ebenfalls zu einer Reduktion der myokardialen Ansprechbarkeit auf Kalzium führte; diese konnte mittels einer supplementären Gabe von Testosteron rückgängig gemacht werden (15). Interessanterweise war die Kraftentwicklung der in dieser Arbeit untersuchten Muskeltrabekel aus weiblichen Exemplaren im Vergleich zu den männlichen nicht in demselben Maß ausgeprägt. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied war ebenfalls unter experimentell herbeigeführten pathophysiologischen Bedingungen, zum Beispiel im Rahmen einer kardiozirkulatorischen Volumenüberladung,

nachweisbar: hier entwickelten Myofilamente von weiblichen Ratten ein höheres Kraftniveau im Vergleich zu den männlichen Tieren (16,17).

Bei der genaueren Betrachtung der verschiedenen Ergebnisse treten eine Vielzahl methodischer Aspekte in Erscheinung, die aller Wahrscheinlichkeit nach zumindest für einen Teil der vorhin dargestellten Widersprüche verantwortlich sein könnten. Zu allererst gibt es mehrere, sich gravierend voneinander unterscheidende experimentelle Ansätze, um die myofilamentäre Funktion zu untersuchen. Es finden zunächst entweder intakte zelluläre Präparate oder die oben genannten, demembranisierten Zellen Verwendung. Dann wurden, wie schon angemerkt, Untersuchungen an verschiedenen Spezies durchgeführt, jedoch ist die myokardiale Kalziumsensitivität nicht zwischen einzelnen Spezies, oder sogar zwischen verschiedenen Altersgruppen innerhalb derselben Spezies, vergleichbar (18). Ferner wurde, je nach Studie, Vorhof- oder Kammermuskulatur untersucht. Betrachtungen unterschiedlicher atrialer und ventrikulärer Isoenzyme des Myosins sowie Proteinisoformen der leichten Ketten des Myosins mögen die Vergleichbarkeit der einzelnen Untersuchungen in Frage stellen (19). Jedoch zeigen experimentelle Daten, dass die die biochemischen und mechanischen Prozesse von atrialem und Ventrikelmyokard hinsichtlich der Kontraktilität vergleichbar sind, sodass eine Repräsentativität von Ergebnissen aus dem Atrium für den Ventrikel vorhanden ist (20).

Auch im Hinblick auf das Remodellingverhalten des Myokards bei Aortenklappenstenose und Herzinsuffizienz scheint es geschlechtsspezifische Aspekte zu geben. Östrogen wird hierbei verdächtigt, einen inhibierenden Einfluss auf die kardiale Kollagensynthese auszuüben (21) und möglicherweise auch inhibierend mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zu interferieren (22). Auch eine Zügelung von proinflammatorischen Kaskaden (23) und sowie direkte vasodilatatorische Effekte auf das Koronargefäßbett werden Östrogenen zugeschrieben (24). Daraus erwächst der Ansatz, dass postmenopausale Frauen möglicherweise von einer Hormonersatztherapie profitieren könnten (25). Bisher ist nicht geklärt, ob diese oder ähnliche hormonelle Einflüsse im Rahmen der chronisch ischämischen Herzerkrankung zur Geltung kommen.

Die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse aus der Literatur mit unterschiedlichen experimentellen Ansätzen lassen kein konklusives, objektives Bild zu geschlechtsspezifischen Unterschieden der kardialen Kontraktilität zu. Dies betont die Notwendigkeit von zuverlässigen und reproduzierbaren Ergebnissen bezüglich der geschlechtsspezifischen Unterschiede der Herzfunktion im Menschen. Um dieser Frage nachzugehen, werden im Folgenden das Modell der gehäuteten Muskelfasern und die Ergebnisse von Messungen der myokardialen Kontraktilität sowie mehrerer Geschlechtshormonspiegel aus einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv präsentiert.

1.2. Das Modell der gehäuteten Fasern

Das in dieser Studie angewandte Modell der „gehäuteten“ Muskelfasern (englisch „skinned muscle fibers“), im Methodenteil der vorliegenden Arbeit seinem Ablauf nach detailliert beschrieben, erscheint eine für die Untersuchung der kontraktiven Eigenschaften des Myokards ideale Methode zu sein, weil hierbei jegliche Beeinflussung durch membranassoziierte Prozesse, die extrem schwierig experimentell abbildbar sind, a priori eliminiert werden.

Membranabhängige Prozesse in ihrer undifferenzierten Gesamtheit modulieren zweifelsohne die kontraktile Kinetik myokardialer Zellen, zum Beispiel im Rahmen von enzymatischen Modifikationen von Kardiomyozyten bei diabetischen Patienten (26) oder natürlich rezeptorassoziierten Effekten, zum Beispiel durch Katecholamine. Indem solche experimentell nur schwer abbildbaren Störgrößen exkludiert werden, erlaubt diese Methode den ungehinderten Blick in die Biomechanik des Kontraktionszyklus. Die Leichtigkeit, mit der die Methode bei aus dem klinischen Setting gewonnenen Proben angewandt werden kann und die jahrzehntelange Erfahrung mit dieser Methode als „surrogat des intrinsischen myokardialen regulatorischen Komplex“ (27) und den beinahe identischen mechanischen Eigenschaften von isolierten Fasern und intaktem Muskel in vivo (28) belegen ihre Legitimität und Repräsentabilität als eine valide Untersuchungsmethode.

Unter der gut begründbaren Annahme, dass atriale Myoproteine im Allgemeinen vergleichbare kontraktile Eigenschaften aufweisen wie ihre

ventrikulären Analoga, erscheint es legitim von den Ergebnissen der Untersuchungen an isoliertem atrialen Gewebe auf das Herz als Ganzes zu schließen und somit klinische relevante Rückschlüsse zu ziehen. Vannier und Kollegen untersuchten die kontraktiven Eigenschaften von erwachsenen und infantilen menschlichen Myofilamenten und konnten keine signifikanten Unterschieden in Kontraktionskraft, Relaxation und Kalziumsensitivität zwischen beiden feststellen (20). Damit ist das Modell der geschnittenen Muskelfasern eine „anerkannte funktionelle Untersuchungsmethode, um den myokardialen Apparat“ zu untersuchen (27). Verständlicherweise existieren auch Unterschiede in der biochemischen Zusammensetzung des Kontraktionsapparats der beiden Myokardtypen, die sich zum Beispiel unter anderem in einem unterschiedlichen Verhältnis des Auftretens von Myosin-Schwere-Ketten-Proteinen (MHC) und der daraus resultierenden Energiebilanz zugunsten des Ventrikelmyokards zeigen. Für die Zwecke dieser Untersuchung, nämlich die kontraktile Myokardfunktion auf zellulärer Ebene abzubilden und auf verschiedene determinative Faktoren zu untersuchen, erscheint die Methode der isolierten Fasern jedoch ideal.

1.3. Testosteron und myokardiale Kraftentwicklung

Testosteron ist ein Androstansteroid, das als das primäre männliche Geschlechtshormon gilt und hauptsächlich im männlichen Hoden, und in geringerem Maße im weiblichen Ovar, produziert wird. Die Biosynthese des

Testosterons geht von Cholesterol aus und beinhaltet mehrere biochemische Konversionsschritte. Metabolisiert wird es überwiegend in hepatischen Zellen durch Glucuronidierung und Exkretion in Gallensekreten und im Urin. Die produzierte Menge an Testosteron ist im männlichen Organismus um ein vielfaches höher als im weiblichen, jedoch fallen die Testosteronspiegel in beiden Geschlechtern mit fortschreitendem Alter ab (29). Über seine vielfältigen biologischen Funktionen, als da wären seine anabolen Effekte auf Muskel- und Knochenmetabolismus (30), die Regulation der Expression von sekundären Geschlechtsmerkmalen, die Steuerung der Sexualfunktion und die mögliche geschlechtliche Determination in der Fetalentwicklung (31), hinaus, scheint das Steroid eine wichtige Regulationsfunktion bezüglich des kardialen Kalziumgleichgewichts und den daraus resultierende kontraktile Eigenschaften des Myokards zu besitzen, die im Folgenden diskutiert werden soll.

Ein stetig wachsender Fundus an wissenschaftlicher Evidenz, die die Relevanz von Testosteron für das Herz untermauert, entstammt der experimentellen Forschung am Tiermodell. Bereits vor einiger Zeit konnte ein geschlechtsbedingter Unterschied von myokardialen intrazellulären Kalziumkonzentrationsgradienten und -flüssen als Erwiderung auf diverse Stimuli bei Ratten beobachtet werden, der in Bezug auf die Kraftentwicklung deutlich das männliche Geschlecht bevorzugte (32). Dies führte zu der Hypothese, dass möglicherweise eine durch männliche Geschlechtshormone beeinflusste kardiomyozytäre Kalziumprozessierung stattfindet. Ähnliches postulierten auch Petre et al, die die Krafftantwort von isolierten

Kardiomyosyncytien in einem Katzenmodell untersuchten. Obwohl die Gruppe keine geschlechtsbedingten Unterschiede unter Basalbedingungen feststellen konnten, fanden sie doch relevante Kontraktilitätsunterschiede im Rahmen von physiologischen Stresssituationen, worauf sie auf höhere sarkoplasmatische Kalziumreserven im männlichen Organismus, diese wiederum geschlechtshormonell bedingt, rückschlossen (33). Golden et al untersuchten ein Modell von isolierten, intakten Kardiomyozyten aus kastrierten Ratten und verzeichneten ein signifikant herabgesetztes Vorkommen von L-Typ Kalziumkanälen, eine niedrigere Genexpression für kardiale Natrium-Kalzium-Austauscher, eine geringere Dihydropyridinrezeptordichte und eine schwächere kardiomyozytäre Kontraktionsantwort im Vergleich zu unkastrierten Tieren (34). Diese Beobachtungen waren auf eine Testosteronsupplementierung hin vollständig reversibel, was der Theorie der Beteiligung von Androgenen an der Regulation der kardialen Kalziumsensitivität zusätzlich Gewicht verleiht und zudem eine plausible Erklärung für die geschlechtsbasierten Unterschiede im natürlichen Verlauf von kardiovaskulären Erkrankungen zu liefern vermag.

Auf diesen grundlegenden Erkenntnissen aufbauend machten sich Curl et al es zum Ziel, direkte Beobachtungen der regulatorischen Funktion des Testosterons auf Kalziumstoffwechsel im Myokard durchzuführen (35). In einem gonadektomierten Rattenmodell ermittelten sie die intrazellulären Kalziumkonzentrationen und das Kontraktionsverhalten von enzymatisch isolierten Kardiomyozytenbündeln und verglichen dabei die Tiere mit

Hormonentzug mit einer weiteren Gruppe, der sie einem Hormonersatz unterzogen. Auch hier waren die nach Gonadektomie nachweisbare Hypokontraktilität und das gestörte Relaxationsverhalten auf exogene Testosterongaben gänzlich reversibel. Das Team schloss daraus, dass Testosteron Kalziumfluktuationen innerhalb der Kardiomyozyten beeinflusst und man mutmaßte infolgedessen über die potentielle ursächliche Rolle männlicher Geschlechtshormone in der unterschiedlichen Ausprägung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen zwischen Frauen und Männern. Nichtsdestotrotz zeigen andere Ergebnisse klar das Ausmaß der pathologischen Auswirkungen einer anabolen Steroidhormonersatztherapie auf das Herz, insbesondere im Sinne von beschleunigten kardialen Remodellingvorgängen und verfrühter Fibrosierung (36).

Verschiedene Mechanismen auf molekularer Ebene sind bisher postuliert worden, um die Rolle des Testosterons in kardialer Funktion und kardiovaskulären Erkrankungen zu erklären. Kardiale Sigma-Rezeptoren sind eine Klasse von Proteinen, die als Chaperone am endoplasmatischen Reticulum fungieren und zusammen mit Inisitol-Triphosphat-Rezeptoren (IP-3) Kalziumflüsse regulieren. Es wurde demonstriert, dass sie mit hoher Affinität männliche Geschlechtshormone binden, vor allem Dehydroepiandrosteron, aber zu einem geringeren Grad auch Testosteron (37). Patch-clamp Untersuchungen an isolierten intrakardialen Neuronen zeigten eine dosisabhängige, reversible Hemmung von *delayed inward-rectifying* Kaliumkanälen und hochleitfähigen kalzium-aktivierten Kaliumkanälen (*BK*

channels) durch eine Vielzahl von Sigma-Liganden, wie zum Beispiel Tryptamine, Antipsychotika aus der Klasse der Butyrophenone, Opioide und weitere, wie auch Androgene (38). Frühere Untersuchungen hatte bereits einen direkten Effekt von Sigma-Aktivatoren auf elektrisch schrittmacherstimulierte kardiomyozytäre Kulturen in vitro nachgewiesen (39,40). Hier hatte die Applikation von nanomolaren Mengen mehrerer Sigma-1-Liganden eine signifikante Verringerung in zytosolischer Zellbewegung, einem einfach zu bestimmenden Surrogatparameter für myozytäre Kontraktilität, herbeigeführt. Diese Beobachtungen korrespondieren gut mit den ebenfalls in diesem Zusammenhang nachgewiesenen Veränderungen des intrazellulären Kalziumgleichgewichts. Zellpopulationen unter sonst identischen Untersuchungsbedingungen, die jedoch nicht elektrischer Stimulation unterlagen, wiesen starke Schwankungen in ihrer Kontraktionsfrequenz und irreguläre Schlagrhythmen auf. Dies verdeutlicht einen testosteronabhängigen Effekt auf die kardiale Kontraktilität, der jedoch bisher nicht systematisch objektiviert wurde.

Obwohl Untersuchungen in vivo am Menschen fehlen, scheint Testosteron also in der Summe innerhalb enger physiologischen Serumkonzentrationen einen protektiven und kraftsteigernden Effekt am Herzen zu haben, indem das Kalziumgleichgewicht an mehreren biochemischen Stellschrauben reguliert und optimiert wird, und zwar unabhängig von rezeptorbedingten, klassisch inotropen Mechanismen. Für die Zwecke der vorliegenden Untersuchung wurde postuliert, dass am untersuchten menschlichen Patientengut interindividuelle

Schwankungen der Testosteronkonzentration mit dem experimentell ableitbaren Kontraktionsverhalten linear korrelieren würden, d.h. das ein erniedrigtes Testosteronniveau mit einer verringerten Kraftantwort einhergehend würde.

1.4. Estradiol und myokardiale Kraftentwicklung

Unter den Geschlechtshormonen nimmt Estradiol, ein Estrogensteroid, seinen Platz als zentrales weibliches Hormon ein. Seine Biosynthese ausgehend von Cholesterol, mit Androstenedion als wichtigem Intermediärprodukt, findet unter anderem in weiblichen und männlichen Gonaden, sowie bei beiden Geschlechtern im Fettgewebe, dem zentralen Nervensystem, den Nebennieren und Blutgefäßen statt (41). Das Hormon steuert die Ausprägung der primären und sekundären weiblichen Geschlechtsorgane, reguliert den weiblichen Menstruations- und Reproduktionszyklus und hat zentrale Bedeutung im Rahmen der Schwangerschaft (42). Im männlichen Organismus spielt Estradiol eine Rolle in der Spermaproduktion und unterstützt die Langlebigkeit der Spermien (43). Analog zum Testosteron wird Estradiol durch hepatische Biotransformation metabolisiert, allerdings unterliegt es einer erheblichen enterohepatischen Zirkulation (44).

Über jahrzehntelange Forschung hat es sich im Rahmen von epidemiologischen Studien herausgestellt, dass an kardiovaskulären Erkrankungen und chronischer Herzinsuffizienz leidende Frauen im

Durchschnitt einen wesentlich günstigeren Verlauf und eine insgesamt günstigere Prognose bezüglich ihres Überlebens aufweisen als ihre männlichen Pendants, die mit einer erheblich höheren kardiovaskulären Mortalität behaftet sind (45,46). Gleichzeitig findet epidemiologisch ein signifikanter Anstieg an kardiovaskulären Ereignissen statt, sobald Frauen die Menopause überschreiten (47,48). Aus diesen Erkenntnissen erwuchs die wissenschaftliche Stoßrichtung, weiblichen Geschlechtshormonen eine kardioprotektive Rolle zusprechen zu wollen und weitere epidemiologische, aber vor allem auch experimentelle Belege dafür zu suchen. Dies soll im Folgenden thematisiert werden.

Populationen beider Estrogenrezeptor-Typen, ER α und β , sind auf menschlichen Myozyten und denen von Nagetieren nachgewiesen worden (49). Als Steroidrezeptoren, die sowohl auf weiblichen als auch auf männlichen Herzmuskelzellen Expression finden, zeigen sie, wie bei Steroidrezeptoren üblich, auf Stimulation sowohl latente genomische wie auch rapide, nicht-genomische Wirkungen (50). Zusätzlich interferieren Estrogenhormone auch mit einer Vielzahl weiterer Rezeptorsysteme, insbesondere als Dämpfer der myokardialen β 1-adrenergen Antwort, wie an einem Model ovariektomierter Mäuse gezeigt werden konnte (51). Die Abschwächung inotroper Wirkungen durch Estradiol ist ebenfalls am Kaninchenherz (52) und an isolierten menschlichen ventrikulären und atrialen Zellmembrankomplexen gezeigt worden (53). Um diese Beobachtungen mit molekularbiologischen Vorgängen am Herzen in Einklang zu bringen, proponierten McIntosh et al einen

geschlechtsbasierten Dimorphismus kardialer Adenosinrezeptoren (A1AR) (54), und tatsächlich sind biochemische Interferenzen (ein sogenannter „crosstalk“) zwischen Adenosinrezeptoren und ER β in der Literatur beschrieben worden (55). Allerdings existieren ebenso Hinweise, die eine augmentierende oder sogar analoge Funktion von Estradiol und Testosteron zu beweisen scheinen. So waren an einem weiteren orchietomierten Rattenmodell die Untersucher in der Lage, die oben genannte, durch Androgenentzug bewirkte systolische und diastolische Dysfunktion durch eine kurzfristige Ersatztherapie mit Estradiol rückgängig zu machen und diese Tatsache mit einer Reihe von echokardiographischen Messungen zu belegen (56).

Kararigas et al stellten die Hypothese, dass Estradiol einen geschlechtsspezifischen Einfluss auf die Kontraktionskraft der Herzens hat und zeigten am Mausmodell und an menschlichen Kardiomyozyten, dass allein in männlichen Exemplaren nach Estradiolexposition eine Störung der kontraktilen Funktion nachweisbar war, nicht jedoch in weiblichen (57). Die Beobachtung einer Estradiol-abhängigen Hochregulation von „myosin regulatory light chain interacting protein“ und dessen mRNA, ebenso wie ein Rückgang desselben Proteins in männlichen Zellen, legt die Vermutung nahe, dass daraus eine gestörte Kontraktilität resultiert und in dieser Form auch im natürlichen Alterungsprozess des Mannes vonstattengehen könnte. Gleichzeitig weisen alternde Männer höhere Estradiolspiegel im Serum auf (58). Eine Plethora an anderen, teilweise weniger gut charakterisierten Genexpressionen werden ebenfalls durch die Wirkung von Estradiol auf Kardiomyozyten in eben diesen induziert (57).

Obwohl sich das Gesamtbild der Literatur zum Geschlechtsaspekt der kardialen Kontraktilität noch uneinheitlich zeigt, liegen die Vermutungen nahe, dass sowohl weibliche als auch männliche Geschlechtshormone in physiologischen Konzentrationen einen Einfluss auf die kardiale Kontraktilität haben und dass eben diese Zusammenhänge sehr wohl in der Lage sein könnten, die beobachteten geschlechtsbasierten Unterschieden in der Ausprägung kardiovaskulärer Erkrankungen hinreichend zu erklären. An dieser Stelle wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit postuliert, dass auch der Estradiolserumspiegel bei den untersuchten Studienteilnehmern mit der myokardialen Kraftentwicklung linear korreliert.

1.5. NT-proBNP und myokardiale Kraftentwicklung

Das n-terminale Prohormon des brain natriuretic peptide, NT-proBNP, ist ein biologisch inertes, aus 76 Aminosäuren bestehendes Spaltprodukt, das bei der Konversion von dem Prohormon proBNP zum vollwertigen Hormon BNP („*brain natriuretic peptide*“) anfällt. BNP, seinerseits ein 32 Aminosäuren betragendes Polypeptid, wird durch die ebengenannte Konversion im Ventrikelmyokard gebildet und von dort aus in die Zirkulation abgegeben. Stimulus für eine vermehrte BNP Produktion ist in erster Linie mechanischer Stress im Sinne einer myokardialen (Über-) Dehnung (59). Die Bindung von BNP an den seinen Rezeptoren (NPRA und NPRB) in der Niere, Nebenniere, den Gefäßen und am Herzen selber bewirkt eine Hemmung des

Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, eine Vasodilatation und eine Hemmung von fibrotischen Umbauvorgängen im Myokard (59). Somit kann die Ausschüttung von BNP auf einen physiozellulären Stressreiz nicht nur als Signal, sondern auch als Adaptationsmechanismus verstanden werden, denn die von BNP vermittelten Effekte wirken der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz in vielen Punkten direkt entgegen.

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, aber auch bei diastolischer Herzinsuffizienz, das heißt in einer Situation, in der die Auswurfleistung des Herzens noch erhalten ist, aber bereits erhöhte Wandspannungen vorliegen, beziehungsweise bereits myokardiale Umbauvorgänge fibrotischer Natur (sogenanntes „remodelling“) begonnen haben, können erhöhte Serumspiegel von BNP und NT-proBNP nachgewiesen werden (59–61). Aus diesen pathophysiologischen Vorstellungen ergibt sich denn auch die Rationale für die Herzinsuffizienzbehandlung mit Nesiritide, einem rekombinanten BNP-Präparat (62). Hauptsächlich spielen BNP und NT-pro-BNP in der aktuellen medizinischen Versorgung jedoch eine Rolle als Laborbestimmungen, mit deren Hilfe die Sicherheit der Diagnose Herzinsuffizienz gestützt (63), die Herzinsuffizienztherapie überwacht und gesteuert sowie akute Koronarsyndrome und andere Herzerkrankungen schneller erkannt und bezüglich ihrer Risikokonstellation stratifiziert werden können (64) – zum Verfassungszeitpunkt dieser Arbeit allerdings noch mit nicht vollständig umrissenem Stellenwert (63,64). Aufgrund des hohen negativ prädiktiven Werts der NT-proBNP Assays eignet sich das Verfahren hervorragend als

Screeninguntersuchung (65) und um eine Herzinsuffizienz auszuschließen (66). Die Bestimmung von NT-proBNP im Vergleich zu BNP hat den Vorteil, dass NT-proBNP präanalytisch stabiler ist und daher das robustere Nachweisverfahren darstellt (67).

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Auftreten von NT-proBNP sowie der Ausprägung seiner biologischen Funktionen sind beschrieben worden: In einer retrospektiven Analyse von Daten der Framingham Heart Study, also ein einem allgemeinen kardiologischen Patientengut, wurde eine eindeutige Korrelation zwischen Serumspiegeln von NT-proBNP und gemessenen Hormonserumspiegeln sowie biologischem Geschlecht demonstriert (68). Hier bestand ein inverser Zusammenhang zwischen den gemessenen Testosteronkonzentrationen und den Konzentrationen von NT-proBNP. Das Vorliegen des weiblichen Geschlechts ging mit höheren Konzentrationen von NT-proBNP einher, und eine begleitende Ersatztherapie mit Östrogenen war mit noch höheren NT-proBNP-Werten vergesellschaftet. Die Möglichkeit, die beobachteten geschlechtsbedingten Unterschiede bei Herzerkrankungen durch hormonassoziierte Schwankungen im biochemischen Haushalt des NT-proBNP zu erklären, wurde diskutiert (69). Bereits zu diesem Zeitpunkt existierte eine Datenlage, die auf eine Begünstigung der NT-proBNP-Expression durch Östrogenwirkungen hinwies (69,70). Ebenfalls belegen experimentelle Arbeiten und Daten aus Querschnittsstudien einen konzentrationsmindernden Effekt von Androgenen auf NT-proBNP (71,72). Hwu et al untersuchten Ratten, die nach Kastration einen deutlich Anstieg ihrer NT-pro-BNP-Serumkonzentration

aufwiesen (73). Zudem wurde die Beobachtung, dass viele Frauen einen postmenopausalen Anstieg ihrer Serumandrogene durchleben, epidemiologisch untersucht und mit der invers abfallenden Konzentration von NT-proBNP in derselben Population in Zusammenhang gebracht (74). Eine weitere Untersuchung an einem undifferenzierten, allgemeinmedizinischen Patientengut konnte ebenfalls zeigen, dass das weibliche Geschlecht, sowie auch viele weitere klinische Variablen wie Alter, Vorhandensein von Dyspnoe und ein koinzidenter Diabetes mellitus, signifikant mit einer höheren Serumkonzentration von NT-proBNP vergesellschaftet ist (75). Hier wurde, ohne den Endpunkt Herzinsuffizienz oder Herzauswurfleistung erfasst zu haben, betont, dass allgemeingültige Referenzwerte für NT-proBNP problematisch sind und die Interpretation der gemessenen Konzentrationen stark vom klinischen Kontext abhängen muss.

NT-proBNP wirkt im klinischen Setting der Herzinsuffizienz und möglicherweise auch vor Eintritt einer klinisch apparenten Herzinsuffizienz kardioprotektiv (76). Dabei wird seine Konzentration maßgeblich von Konzentrationen und dem Gleichgewicht von Androgenen und Östrogenen mitbestimmt. Die hier vorliegende Studie versucht zu demonstrieren, dass die Serumkonzentrationen von NT-proBNP der teilnehmenden Patienten mit Ihren experimentell bestimmten myokardialen Kraftwerten sowie ebenfalls mit weiblichem Geschlecht und Serumkonzentrationen von Estradiol positiv korrelieren. Es wird eine negative Korrelation zwischen Testosteronkonzentrationen und NT-proBNP-Spiegeln erwartet.

1.6. Hypothesen

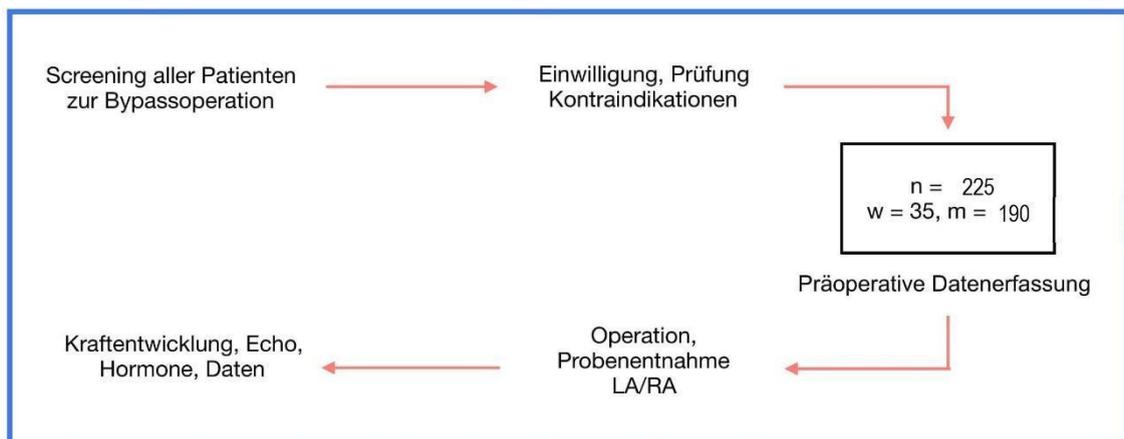
Diese Arbeit wurde konzipiert, um zwei Hypothesen zu untersuchen: erstens, eine potentielle Korrelation zwischen myokardialer, kalziuminduzierter Kraftentwicklung im oben genannten Modell der geskinnten Myokardfasern und dem Patientengeschlecht, unter Berücksichtigung der Serumkonzentrationen von Estradiol und Testosteron, nachzuweisen; und zweitens, eine Korrelation zwischen der Höhe der Konzentration des NT-proBNP im Serum und eines möglichen geschlechterbasierten Unterschieds in der myokardialen, kalziuminduzierten Kraftentwicklung nachzuweisen.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die hier präsentierte Arbeit wurde als randomisierte, nicht verblindete, prospektive, klinisch-experimentelle Studie entworfen.

Abbildung 1: Studiendesign



n: Stichprobenumfang; w: Anzahl weiblicher Studienteilnehmer; m: Anzahl männlicher Studienteilnehmer; LA/RA: linkes/rechtes Atrium

Vor Beginn wurde das Studiendesign durch die Ethikkommission des Universitätsklinikum Würzburg geprüft und ein positives Ethikvotum (Nummer 143/17) eingeholt. Die Studie steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki

und den dort festgelegten ethischen Grundsätzen zur medizinischen Forschung am Menschen.

Im Zeitraum August 2016 bis März 2018 wurden in der herzchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums alle Patienten, die für elektive koronarchirurgische Eingriffe unter Einsatz extrakorporaler Zirkulation (sogenannte „Herz-Lungen-Maschine“) geplant waren, unabhängig vom Geschlecht, gescreened. Ausgeschlossen wurden notfallmäßige und dringliche Eingriffe, Eingriffe bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen, Kombinationseingriffe (mit weiteren herzchirurgischen Teileingriffen über die Bypassoperation hinaus), minimalinvasive Eingriffe, Eingriffe mit Beteiligung der großen herznahen Gefäße, Herzklappenoperationen, Zweit-, beziehungsweise Mehrfacheingriffe, sowie Patienten, die nach dem Ermessen des behandelnden Operationsteams als ungeeignet oder mit unverhältnismäßig hohem Risiko behaftet eingestuft wurden (beispielsweise aufgrund von hoher Gewebefragilität oder gravierenden Begleiterkrankungen). Eine schriftliche Einwilligung wurde nach ausführlicher studienärztlicher Aufklärung von jedem Teilnehmer eingeholt und dokumentiert (Abbildung 1). Die Randomisierung erfolgte durch die natürlich auftretende, zufällige Verteilung von männlichen und weiblichen Patienten in dem betrachteten Kollektiv, die die Einschlusskriterien erfüllten und ihr Einverständnis gaben. Letztendlich wurden 225 Patienten als Studienteilnehmer eingeschlossen. Das übergreifende Kollektiv aller gescreenten Patienten wurde nicht weiter verfolgt; nur Patienten ohne Ausschlusskriterien und mit vollständigen Datensätzen flossen schlussendlich

in die Auswertung ein. Es wurden demographische und klinische Werte (Tabelle 2) gesammelt und eine präoperative echokardiographische Untersuchung durchgeführt (Tabelle 3). Patientenscreening und -aufklärung sowie alle studienassoziierten Blutentnahmen wurden eigenständig durchgeführt.

Jegliche erfassten Daten wurden unter Verwendung von Pseudonymen in einer abteilungseigenen Datenbank gesichert und verwaltet. Die Operationen verliefen dem Klinikstandard entsprechend wie im folgenden Abschnitt dargestellt. Postoperativ wurden die intraoperativ gewonnenen Myokardproben prozessiert und die entsprechenden Messungen vollzogen. Ebenfalls wurden weitere klinische und echokardiographische Daten gesammelt, die im Ergebnisteil dieser Arbeit präsentiert werden.

2.2. Chirurgische Vorgehensweise

Nach Einleitung einer Allgemeinanästhesie nach Klinikstandard und Abnahme der präoperativen Studienblutproben wurde die Operation begonnen und in üblicher Weise durchgeführt. Der Zugang zum Herzen erfolgte ausnahmslos durch eine mediane Sternotomie. Eine bilaterale Gewinnung der A. thoracicae internaе war bei einem Großteil der Studienteilnehmer möglich, die Anlage der übrigen Bypässe wurden durch die Verwendung einer V. saphena magna ermöglicht. Eine Verwendung der A. radialis als Graft kam in dieser Serie nicht vor. Die Revaskularisationsstrategie wurde im Studienprotokoll nicht speziell

vorgeschrieben, sondern der klinischen Entscheidungsfindung des Operateurs überlassen. Eine Vollheparinisierung erfolgte in körperrgewichtsadaptierter Dosierung vor Anschluss an die extrakorporale Zirkulation. Die Aorta ascendens wurde mit einer flexiblen Kanüle instrumentiert (Easyflow Duo Cannulae, Sorin Group, Italien). Die venöse Blutrückführung der extrakorporalen Zirkulation geschah durch Amputation des rechten Vorhofohrs und das Einführen einer zweistufigen Kanüle (MC2, Medtronic, Minneapolis, USA) in das rechte Atrium. Kein Patient in dieser Serie erforderte eine alternative Kanülierungstechnik. Alle Eingriffe erfolgten unter moderater Hypothermie (32°C) und unter Verwendung von kalter Blutkardioplegie nach Buckberg (Initialbolus vier Minuten, gefolgt von repetitiven Dosen alle 20 Minuten für jeweils zwei Minuten). Im Allgemeinen wurde die rechte Koronararterie zuerst bypassiert, gefolgt von koronaren Zielgefäßen an der Lateral- und Vorderwand des Herzens. Die Resektion des linken Vorhofohrs zur Thrombembolieprophylaxe erfolgte unmittelbar nach der Kardioplegiegabe. Die zentralen Venenbypassanastomosen zur Aorta ascendens wurden nach jeder peripheren Anastomose noch während der Aortenklammzeit angefertigt. Nach Komplettierung aller Anastomosen wurde das Herz mit warmer, kaliumreicher Lösung für drei Minuten kontrolliert reperfundiert (sogenannter „hot shot“), wonach die Aortenklamme geöffnet wurde. Epikardiale Schrittmacherdrähte wurden am rechten Vorhof und rechten Ventrikel aufgesteppt. Nach Trennung des Patienten von der extrakorporalen Zirkulation und dem Verschluss des Thorax erfolgte der Transport des beatmeten Patienten auf die Intensivstation.

Um eine möglichst schonende Entnahmetechnik der Herzohren zu gewährleisten und die Proben vor der Kraftmessung dem geringstmöglichen mechanischen Stress auszusetzen, erfolgte die Gewebegewinnung in einer standardisierten und mit äußerster Sorgfalt angewandten, atraumatischen „*no touch*“ Technik. Dazu wurden die Vorhofohren jeweils zunächst mit einer Haltenaht versehen und danach an ihrer Basis mittels Stichskalpell separiert. Anhand der Haltenaht, das heißt ohne weitere chirurgische Manipulation, wurden sie aus dem Situs geborgen und unmittelbar in das bereitstehende, eisgekühlte, mit Krebs-Henseleit-Lösung (siehe 2.3. Experimenteller Ansatz) befüllte Transportgefäß eingelegt. Der durch die Absetzung des linken Herzohres resultierende Defekt wurde mit einer Blalocknahtreihe verschlossen und mit Fibrinkleber versiegelt. Die venöse Kanülierungsstelle wurde in der üblichen Weise mittels einer doppelten Tabaksbeutelnaht verschlossen.

Abbildung 2: Intraoperatives Vorhofohrresektat

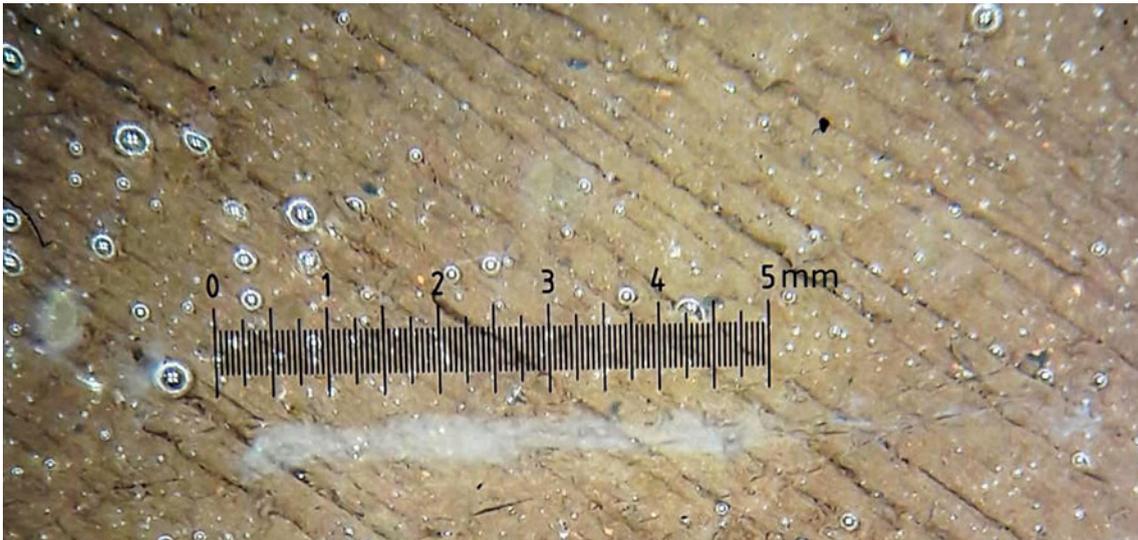


2.3. Experimenteller Ansatz

Während der Operation wurden Gewebeproben beiden Herzvorhöfen entnommen. Rechtsatriale Proben wurden im Rahmen der venösen Kanülierung für die extrakorporale Zirkulation gewonnen, hier muss aus operationstechnischen Gründen immer eine Inzision des Herzens erfolgen. Die Resektion des linken Vorhofohrs, das vor allem im klinischen Setting des Vorhofflimmerns als Nidus für Gerinnselbildung gilt, zur langfristigen Senkung der kardiothrombembolischen Ereignisrate ist eine etablierte therapeutische Maßnahme (77).

Nach Entnahme der Gewebeproben durch den Operateur wurden sie umgehend in einer auf Eis liegenden Krebs-Henseleit-Lösung (50ml, Mengenangaben in mmol/l: NaCl 118,07, $C_6H_{12}O_6 + H_2O$ 11,1, KCL 4,7, $NAHCO_3$ 25, KH_2PO_4 1,2, $MGSO_4 \cdot 7H_2O$ 1,2, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 1,8) mit 30 mmol/l BDM (2,3-Butanedionemoxime) konserviert, woraufhin der zügige Transport ins Labor erfolgte. Dort wurden einzelne Trabekel der Gewebeproben isoliert (Abbildung 3) und in 9900 μ l eine Präparationslösung (Mengenangaben in mmol/L: $C_3H_4N_2$ 20, NaN_3 10, $C_{14}H_{24}N_2O_{10}$ 4, $C_4H_{10}O_2S_2 \cdot 2$, $MgCl_2 \cdot 6 H_2O$ 5, $C_{10}H_{14}N_5O_{13}P_3 Na_2$ 5) mit 100 μ l Triton X (Sigma Aldrich Chemie, Steinheim, Deutschland) eingelegt und für 24 Stunden gekühlt auf einem Schüttler rotiert.

Abbildung 3: Myokardtrabekel aus Herzvorhofohr



Nach 24 Stunden wurden die Proben in frische Präparationslösung platziert und dann mittels vorsichtigem Zug vom restlichen Sarkolemma befreit, das heißt „gehäutet“. Die daraus resultierenden Muskelfaserbündel wurden in die Messspizette des Untersuchungsgeräts (McMyoSkin, MyoTronic UG, Heidelberg, Deutschland) eingespannt (Abbildung 5). Die Probenlänge kann hierin mittels einer Mikrometerschraube exakt eingestellt werden. Die im Gerät integrierte Schiebepalette besitzt insgesamt elf Vertiefungen mit jeweils 400 μ L Fassungsvermögen. Hierin befinden sich die nachfolgend aufgeführten Lösungen. Ein Kraftaufnehmer (Force Transducer TR5S, MyoTronic UG, Heidelberg, Deutschland) zeichnete während der Kontraktion Änderungen der Muskelfilamentlänge über der Zeit auf. Der verwendete Kraftaufnehmer hat eine Detektionsspanne von 0 bis 0,1 mN. Die hierüber ermittelten Werte wurde mittels eines Datenaquisitionssystems (Myodat, MyoTronic UG, Heidelberg, Deutschland) aufgezeichnet und in eine graphische Kurvendarstellung der

Kalziumkonzentration in Bezug zur Kraftentwicklung konvertiert (Myoviewer, MyoTronic UG, Heidelberg, Deutschland). Hierbei werden die Kraft in Millinewton (mN) und die Kalziumkonzentration als negativer dekadischer Logarithmus (pCa) angegeben.

So aufgebockt wurden die Muskelfaserbündel zunächst in eine sogenannte Relaxationslösung (in mM: $C_3H_4N_2$ 68.08, $C_4H_8N_3O_5PNa_2 + 4H_2O$ 327.2, NaN_3 65.01, $C_{14}H_{24}N_2O_{10}$ 380.35, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 203.3, $C_4H_{10}O_2S_2$ 154.25 and $C_{10}H_{14}N_5O_{13}P_3Na_2$ 551.1) getaucht, um eine standardisierte Basismessung im erschlafften Zustand zu generieren. Vor Initiierung des Kontraktionszyklus wurde den Bündeln eine Kraft von 0.2 mN angelegt (dies entspricht einer Sarkomerlänge von 2 μ m), um gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus eine optimale Vorspannung der Aktin-Myosin-Filamente zu erreichen. Dieser Zustand wurde als Gleichgewichtsphase („steady state“) definiert, sodass an dieser Stelle die Kurvendarstellung (Kalziumkonzentration/Kraftentwicklung) genullt wurde.

Nun wurde der wässrigen Relaxationslösung Kalziumchlorid-Dihydrat in den folgenden ansteigenden Konzentrationen zugegeben (Angaben als dimensionsloser, dekadischer Logarithmus der Konzentrationen): pCa 7.0, 6.6, 6.0, 5.75, 5.5, 5.4, 5.3, 5.2, 5.1, 5.0, 4.75, 4.52.

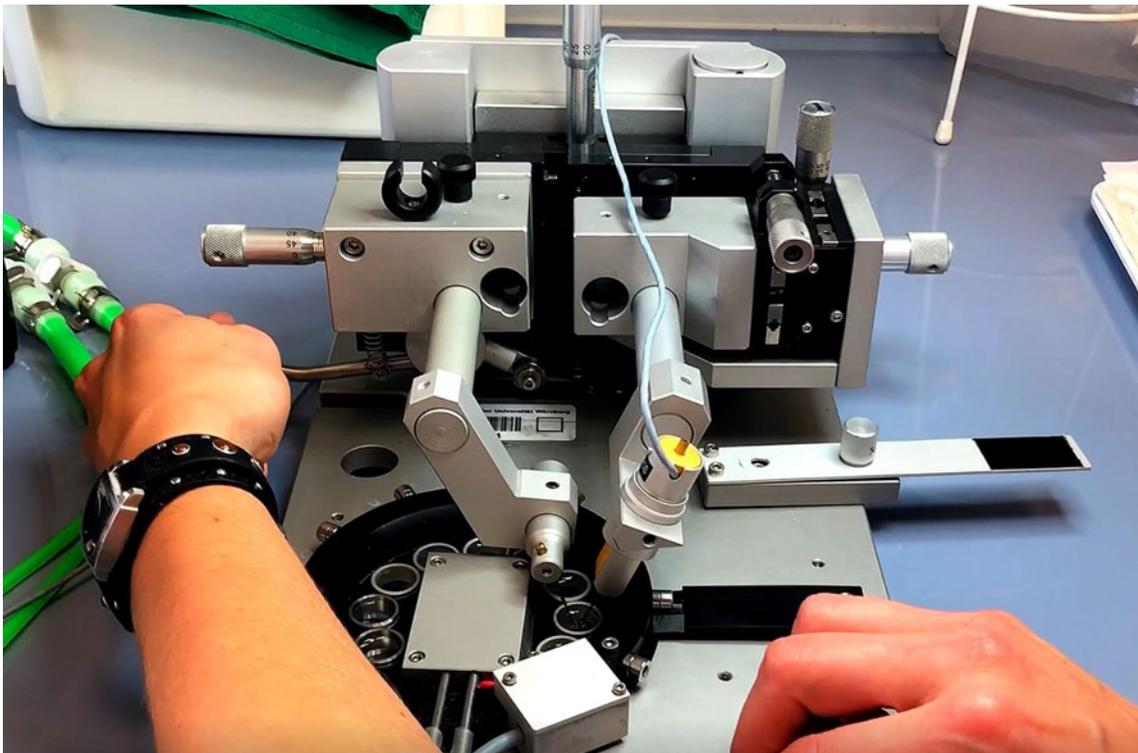
Abbildung 4: Eingespannte Probe



Trotz des begrenzten physiologischen Konzentrationsspektrums intrazellulären Kalziums (10^{-7} to 10^{-5} mol/L), wurde für die Zwecke dieser Untersuchung eine breitere Konzentrationsspanne gewählt, um eine maximale Kraftentwicklung hervorzurufen. Nach mehrminütiger Immersion auf einer bestimmten Konzentrationsstufe erreichte die Aufzeichnungskurve ein Plateau, das einem kontraktilem Gleichgewicht („steady state“) entsprach. Die daraus resultierenden Kraftwerte wurden erfasst, bevor die Probe in die nächsthöhere Kalziumkonzentration eingetaucht wurde. Um dies zu bewerkstelligen, kann der Kraftaufnehmer samt eingespannter Probe angehoben, die Schiebepatte in die nächste Position bewegt, und die gesamte Apparatur wieder abgesenkt werden, wobei die Probe dadurch in das nächste Lösungsbad gelangt. Es wurden von jedem Patienten drei Trabekel gemessen und daraus der Mittelwert gebildet.

Jeder Trabekel wurde nur ein Mal verwendet. Die oben beschriebenen Versuche wurden eigenständig durchgeführt.

Abbildung 5: Kalziumbäder



2.4. Hormonanalytik

Präoperativ wurden bei allen Studienteilnehmern Blutproben entnommen und daraus die Spiegel von Testosteron, Estradiol and NT-proBNP mittels in-vitro multiplex assays (Elektrochemilumineszenz-Verfahren, ECLIA) und dem jeweiligen Hormon entsprechenden Reagenzienkit quantitativ im Blutserum bestimmt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Details Hormonanalytik

Geräte und Reagenzienkits: Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland; ECLIA: Electro-chemi-lumineszenz immuno assay; AK: Antikörper.

Parameter	Material	Gerät	Methodik	Reagenzien
Testosteron gesamt	Serum	Cobas e601	ECLIA	Streptavidinbeschichtete Mikropartikel, monoklonaler Anti-Testosteron-AK, Testosteronpeptid markiert mit Rutheniumkomplex
Estradiol	Serum	Cobas e411	ECLIA	Streptavidinbeschichtete Mikropartikel, polyklonaler Anti-Estradiol-AK, Estradiolpeptid markiert mit Rutheniumkomplex
NT-proBNP	Serum	Cobas e411	ECLIA	Streptavidinbeschichtete Mikropartikel, Anti-NT-proBNP-AK, monoklonaler NT-proBNP-AK markiert mit Rutheniumkomplex

Um eine für das Assay ausreichende Stabilität zu gewährleisten, wurden die Patientenserumproben zunächst bei 5° Celsius gelagert. Die Laboranalytik wurde ausnahmslos am Tag der Blutentnahme durch das Zentrallabor des Uniklinikum Würzburg durchgeführt. Zur Durchführung der Hormonanalysen wurden die Serumproben mit dem jeweiligen spezifischen, enzymgekoppelten Antikörper in der vom Hersteller vorgeschriebenen Menge versetzt und im Analysator platziert, in dem mittels Zugabe eines Enzymsubstrats und enzymatischer Umsetzung dessen das Ergebnis als Konzentration im Serum ermittelt wurde. Für jede neu verwendete Reagenziencharge wurde eine Kalibrierung des Analysators durchgeführt.

2.5. Statistik

Für die statistischen Auswertungen wurde SPSS für Windows, Version 24.0 (SPSS Inc., U.S.A.) verwendet. Die Darstellung der metrischen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile (unteres Quartil = 25. Perzentil und oberes Quartil = 75. Perzentil) angegeben wurden. Es wurden in den deskriptiven Auswertungen der metrischen Variablen die Anzahl der betrachteten Werte, die Anzahl der nicht-fehlenden Werte („gültige“ Werte), Mittelwerte, Standardabweichungen, obere und die untere Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls der Mittelwerte, 25. Perzentile, Mediane (50. Perzentile), 75. Perzentile, sowie Minima und Maxima errechnet. Bei allen kategorischen Variablen wurden sowohl absolute, als auch relative Häufigkeiten in Prozent ermittelt.

Für metrische Variablen wurde mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests überprüft, ob eine Normalverteilung vorlag. Beinahe alle getesteten Variablen zeigten keine Normalverteilung (Kolmogorow-Smirnow-Test: $p < 0,05$, vier einzelne Variablen waren davon ausgenommen), das heißt die Normalverteilttheit wurde abgelehnt anhand des Tests nach Kolmogorow-Smirnow. Die überwiegende Mehrzahl der Datensätze wiesen keine Normalverteilung auf. Um klinische Parameter und rechts- sowie linksatriale Kraftwerte zwischen weiblichen und männlichen Patienten zu vergleichen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für unabhängige und

normalverteilte Stichproben angewendet. Die normalverteilten metrischen Variablen Aortenklemmzeit, prä- und postoperative glomeruläre Filtrationsrate und die echokardiographisch bestimmte rechtsatriale Fläche (RA Fläche) wurden mit dem t-Test kalkuliert. Im Vergleich von männlichen linken und rechten atrialen Kraftwerten sowie den analogen Werten für weibliche Patienten, kam der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige, nicht normalverteilte Proben zum Einsatz. Die Beziehung zwischen Hormon- und Kraftwerten wurde mit linearen Korrelationsanalysen getestet und als Pearson-Korrelation wiedergegeben.

Die grafischen Darstellungen (siehe Abbildungen) der statistische ermittelten Werte wurde ebenfalls mittels SPSS erstellt. Bei normalverteilten Daten wurden die Mittelwerte mit Fehlerbalken angegeben. Hierbei galten als Streumaß die Standardfehler. Mediane und Quartilsabstände bei den nicht normalverteilten Daten wurden als Boxplots veranschaulicht. Dabei entsprechen die Kästen den Medianen und den 25. - 75. Perzentilen, die Balken den Minima und Maxima. Wo extreme Ausreißer teilweise nicht dargestellt sind, wird dies entsprechend angegeben. Kategorisierte Daten wurden als nach Geschlecht gruppierte Balkendiagrammen dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Vergleichbarkeit der Gruppen

Die klinischen Ausgangsdaten finden sich in Tabelle 2. Abgesehen von signifikant höheren FEV1-Werten im weiblichen Kollektiv (99.25 ± 18.39 versus $88.85 \pm 20.61\%$, $p 0.03$, Abbildung 2), signifikant vergrößerten rechtsatrialen Flächenwerten bei Männern (15.85 ± 4.13 versus $13.07 \pm 3.02 \text{cm}^2$, $p 0.002$, Abbildung 3), einer höheren Prävalenz arterieller Hypertonie bei Frauen (97.1 versus 85.6%, $p 0.04$, Abbildung 4) und einem höheren MV E/A Verhältnis bei Männern (12.29 ± 1.35 versus 0.73 ± 0.22 , Abbildung 5), waren die klinischen und echokardiographischen (Tabelle 3) Charakteristika zwischen den beiden Geschlechtern vergleichbar. Die Krankenhaussterblichkeitsrate war insgesamt bei null, das heißt keiner der Patienten verstarb.

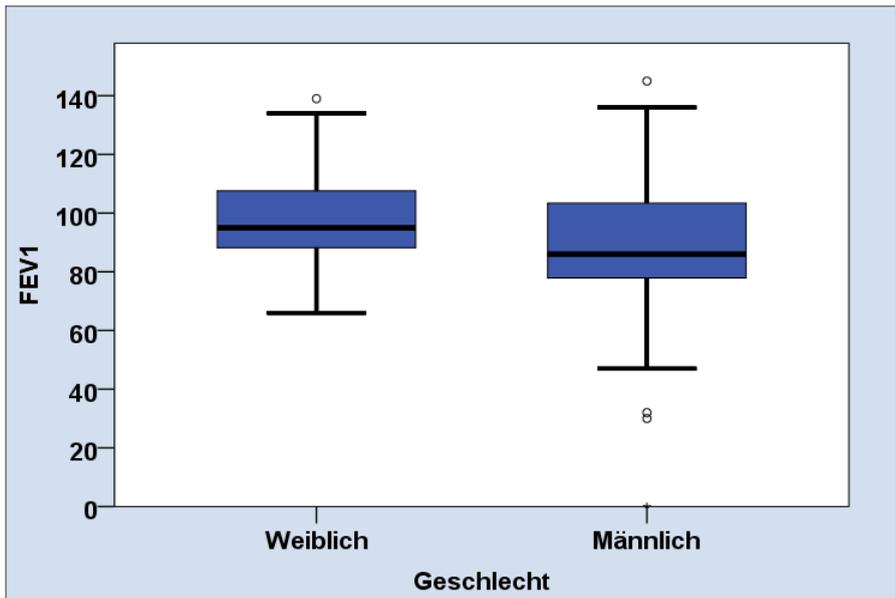
Tabelle 2: Demographische und klinische Patientendaten

BMI: Body Mass Index; FEV1: Einsekundenkapazität; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; GFR: glomeruläre Filtrationsrate. Angegeben werden Mittelwerte und Standardabweichung.

Variable	Frauen (n=35)	Männer (n=190)	p
Alter (Jahre)	69.86 ± 7.44	68.13 ± 9.78	0.46
BMI	29.92 ± 4.58	29.41 ± 4.1	0.38

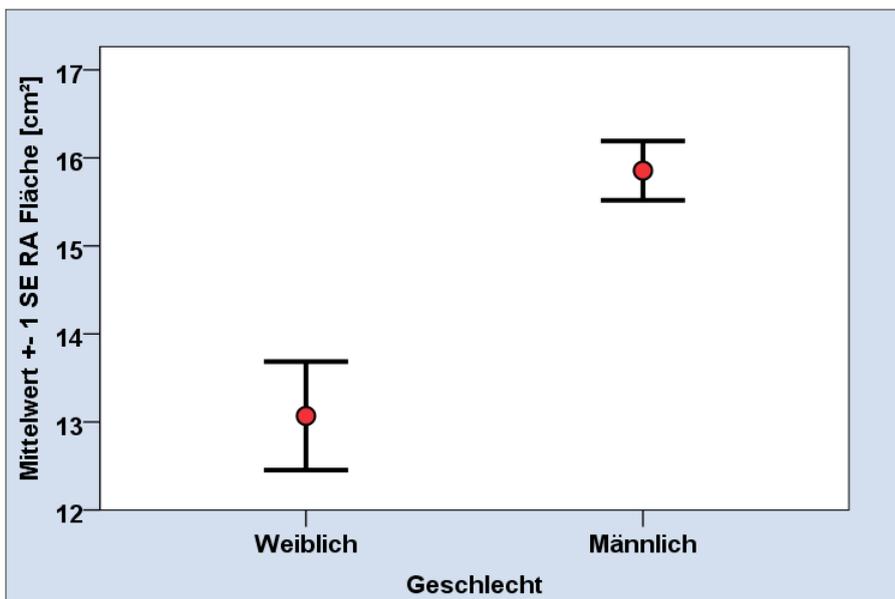
FEV1 (%)	99.25±18.39	88.85±20.61	0.03
PAVK (%)	2 (5.71)	36 (18.94)	0.64
Arterielle Hypertonie; % (n)	34 (97.1)	154 (85.6)	0.04
Diabetes mellitus; % (n)	15 (42.8)	78 (41)	0.11
Chron. Vorhofflimmern; % (n)	6 (17.1)	41 (21.5)	0.51
HbA1c (%)	6.124±0.761	6.128±1.044	0.5
Präop. Kreatinin (mg/dl)	0.987±0.409	1.206±0.804	0.001
Präop. GFR (ml/min)	70.20±29.87	73.77 ±22.08	0.412
Präop. NT-proBNP (pg/ml)	972.97±1235.23	1020.96±3044.55	0.043
Postop. Kreatinin (mg/dl)	0.919±0.392	1.13±0.575	0.0001
Postop. GFR (ml/min)	75.46±27.18	79.89±26.68	0.371
17β-Estradiol (pg/ml)	9.964±3.99	41.582±1.289	0.0001
Testosteron (ng/ml)	0.495±1.191	4.170±2.015	0.0001
EuroScore II	2.046±1.778	3.375±1.602	0.237
Aortenklammzeit (min)	81.77±29.07	80.08±27.38	0.74
Bypasszeit (min)	112.17±36.11	109.15±36.68	0.47

Abbildung 6: Verteilung der FEV-1



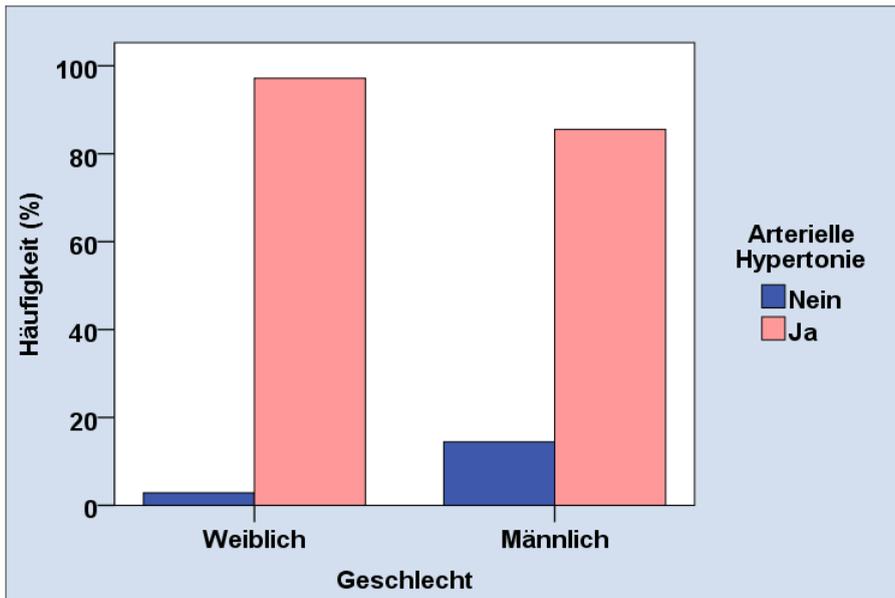
FEV-1: expiratorische Einsekundenkapazität. 99.25 ± 18.39 versus $88.85 \pm 20.61\%$, $p 0.03$.

Abbildung 7: Rechtsatriale Flächenwerte



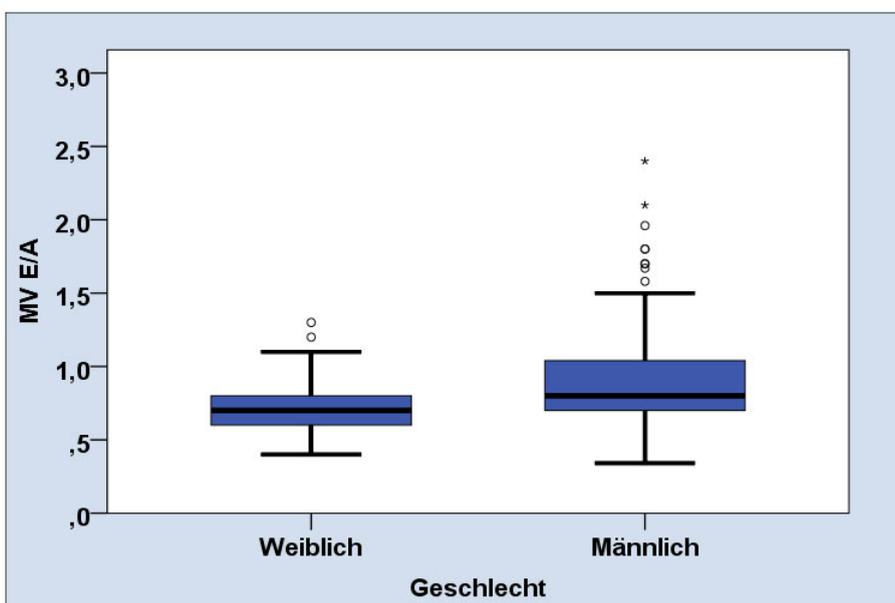
RA: rechtes Atrium. 15.85 ± 4.13 versus $13.07 \pm 3.02 \text{ cm}^2$, $p 0.002$.

Abbildung 8: Inzidenz arterieller Hypertonie



97.1 versus 85.6%, p 0.04.

Abbildung 9: MV E/A Verhältnis



12.29±1.35 versus 0.73±0.22, p 0.007 (zwei Extremausreißer >20 graphisch nicht dargestellt, aber statistisch inkludiert).

Tabelle 3: Präoperative echokardiographische Daten

LA: linkes Atrium; RA: rechtes Atrium; MV: Mitralklappe; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion.

Angegeben werden Mittelwerte und Standardabweichung.

Variable	Frauen (n=35)	Männer (n=190)	p
LA Fläche (cm ²)	18.27±5.29	20.17±5.21	0.07
RA Fläche (cm ²)	13.07±3.02	15.85±4.13	0.002
LVEF (%)	52.81±16.0	54.83 ±8.76	0.8
E/lat E'	9.43±4.85	8.33±3.52	0.5
MV E/A	0.73±4.85	1.23±0.13	0.007
sPAP (mmHg)	28.5±7.79	28.24±8.5	0.89
TAPSE (mm)	22.03±3.06	23.33±4.34	0.096

3.2. Intraoperative Variablen

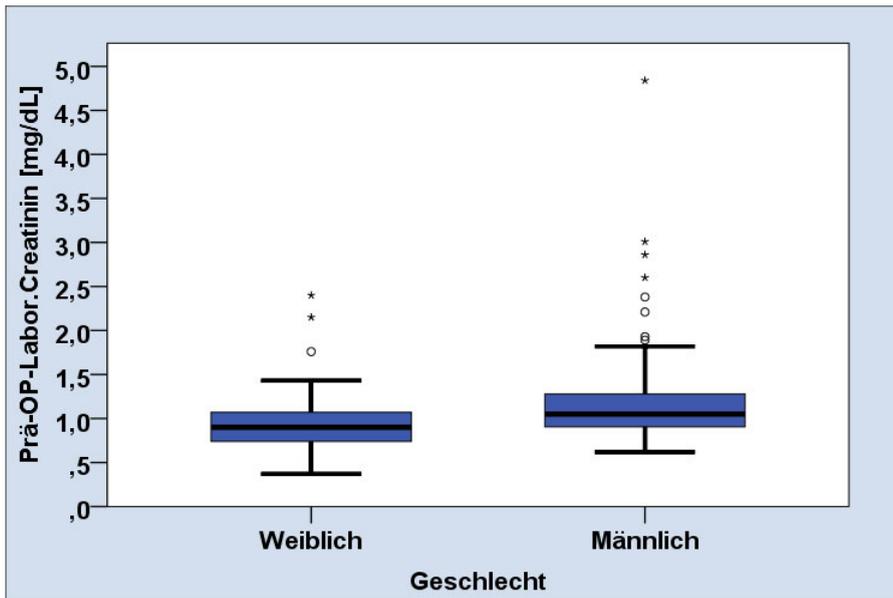
Bezüglich der intraoperativen Variablen, wie die Operationszeit, aortale Klemmzeit und anderer operativer Zeitmarken fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Geschlechtergruppen. Männliche Patienten erhielten eine signifikant überproportionale Rate an arteriellen Bypassen (1.68±0.74 versus 1.40±0,74, p 0.022); dahingehend wurden Frauen

mehrheitlich mit Venenbypässen versorgt (1.74 ± 0.74 versus 1.37 ± 0.84 , p 0.007, Abbildung 11).

3.3. Hormonspiegel

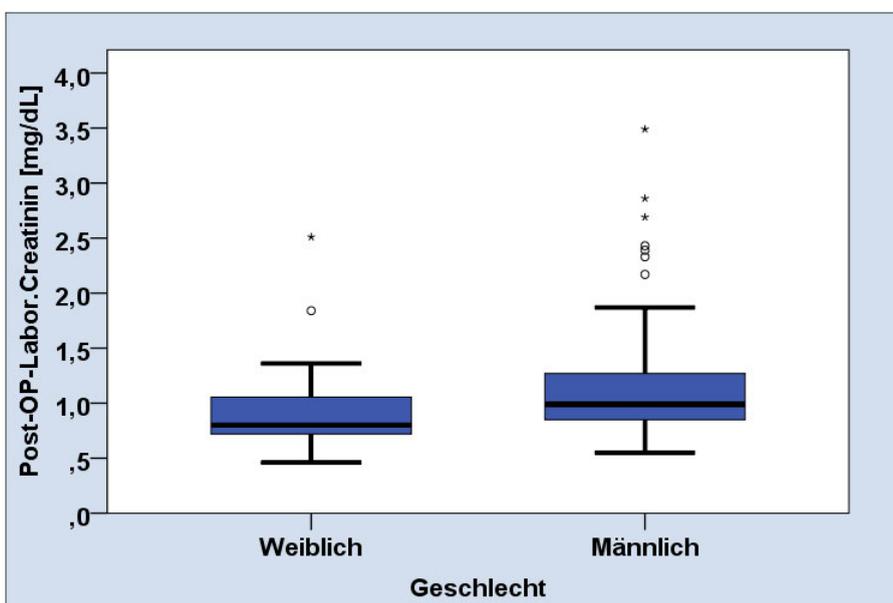
Die Serumspiegel der Geschlechtshormone unterschieden sich erwartungsgemäß zwischen den Geschlechtern (Tabelle 2): Testosteron wie auch Estradiol waren signifikant erhöht bei männlichen Patienten nachweisbar (Estradiol: 41.59 ± 18.37 versus 9.96 ± 3.99 pg/ml, p 0.001, Abbildung 8, Testosteron: 4.18 ± 2.06 versus 0.50 ± 1.20 ng/ml, p 0.001, Abbildung 9). Präoperative NT-proBNP-Spiegel wurden bei Männern im Vergleich zu Frauen ebenfalls als signifikant erhöht gemessen (1020.96 ± 304.4 versus 972.97 ± 123.5 ng/l, p 0.04, Abbildung 10), wohingegen es postoperativ das weibliche Kollektiv war, das gegenüber der männlichen Gruppe signifikant erhöhte Werte aufwies (2748.52 ± 257.11 versus 2235.77 ± 417.60 ng/l, p 0.009).

Abbildung 10: Präoperative Kreatininserumspiegel



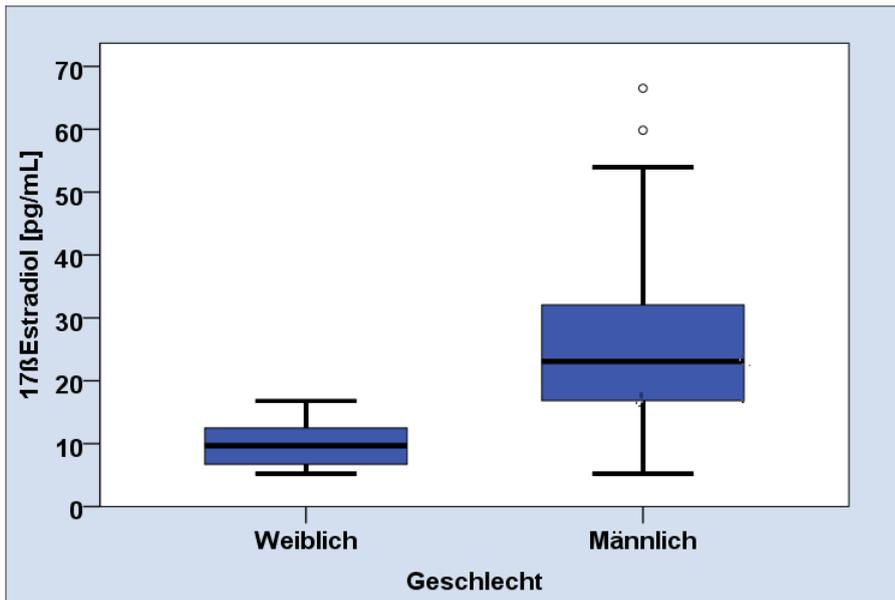
1.21±0.80 versus 0.99±0.41mg/dl, p 0.001.

Abbildung 11: Postoperative Kreatininserumspiegel



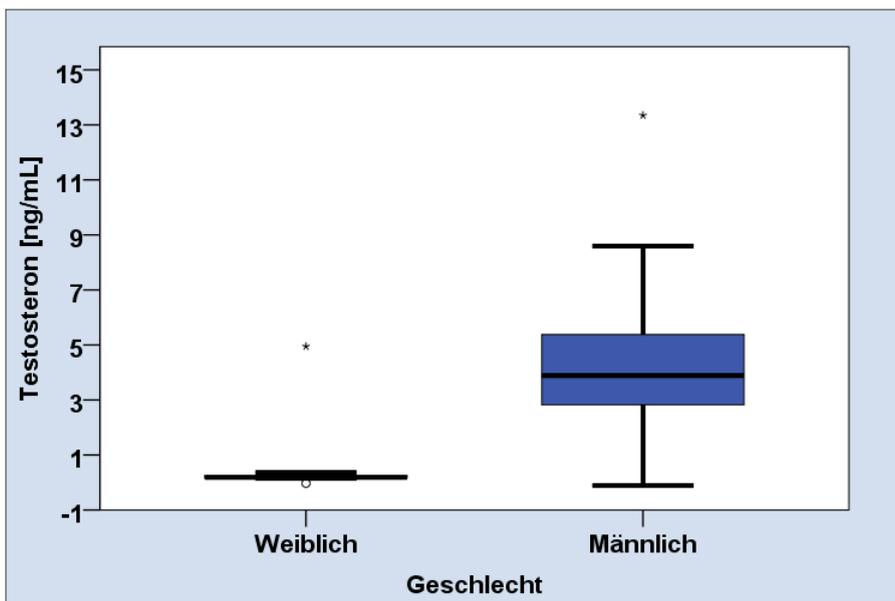
1.13±0.58 versus 0.92±0.4mg/dl, p 0.0001.

Abbildung 12: Estradiolserumspiegel



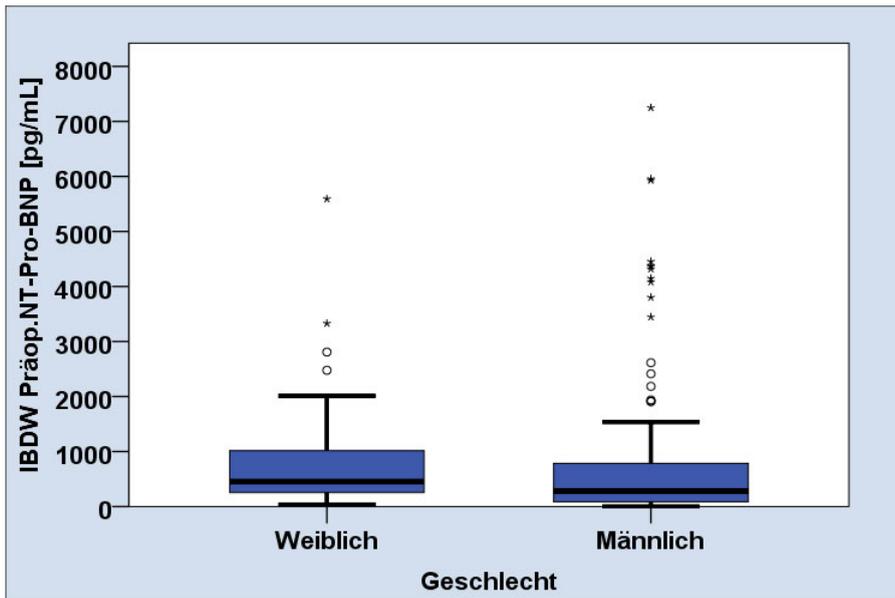
41.59±18.37 versus 9.96±3.99pg/ml, p 0.001.

Abbildung 13: Testosteronserumspiegel



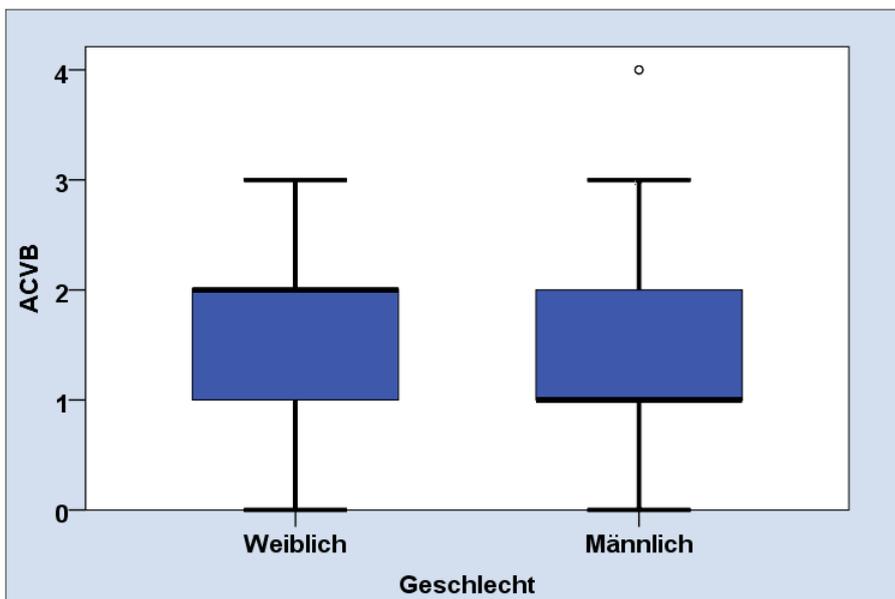
4.18±2.06 versus 0.50±1.20ng/ml, p 0.001.

Abbildung 14: NT-proBNP Serumspiegel



1020.96±304.4 versus 972.97±123.5ng/l, p 0.04 (zwei Extremausreißer >1000pg/ml wurden graphisch nicht dargestellt, aber statistisch inkludiert).

Abbildung 15: Anzahl venöser Bypässe



ACVB: Anzahl aortokoronarer Venenbypässe pro Patient. 1.74±0.74 versus 1.37±0.84, p 0.007.

3.4. Kraftwerte

Im Hinblick auf die experimentelle Komponente der Studie konnte zwischen Frauen und Männern kein relevanter Unterschied in der kalzium-induzierten Kraftentwicklung von Myokardfasern aus linksatrialem Gewebe nachgewiesen werden (Tabelle 4, Abbildung 12), wobei männliche Fasern verglichen mit weiblichen interessanterweise dazu tendierten, höhere Kraftwerte in den höheren Kalziumkonzentrationsbereichen zu generieren (ab einem pCa von 5.4). Jedoch blieb diese Tendenz ohne statistische Signifikanz. Ähnlich fielen die Beobachtungen bei atrialen Fasern aus dem rechten Vorhof aus (Tabelle 5, Abbildung 13): es konnte bei keiner der zwölf Kalziumstufen ein statistisch signifikanter Geschlechterunterschied in der kalzium-induzierten Kraftentwicklung nachgewiesen werden.

Tabelle 4: Linksatriale Kraftwerte bei Frauen versus Männern

LA: linksatrial; RA: rechtsatrial. Angaben als Mittelwerte mit Standardabweichung. Kraftwerte in Millinewton.

Kalziumkonzentrationen	LA-Kraftwerte weibl.	LA-Kraftwerte männl.	p
pCa 7.0	0.0238±0.0185	0.0236±0.0153	0.563
pCa 6.5	0.0409±0.0170	0.0383±0.0180	0.130

pCa 6.0	0.1307±0.0707	0.1182±0.0659	0.22 2
pCa 5.75	0.2360±0.1304	0.2189±0.1423	0.17 8
pCa 5.5	0.4529±0.2255	0.4504±0.2749	0.58 7
pCa 5.4	0.5860±0.2511	0.6045±0.3156	0.97 4
pCa 5.3	0.6585±0.2566	0.7142±0.3539	0.68 7
pCa 5.2	0.7406±0.2761	0.8253±0.3830	0.35 3
pCa 5.1	0.8107±0.2979	0.9025±0.3940	0.26 6
pCa 5.0	0.8163±0.3181	0.9158±0.4047	0.18 3
pCa 4.75	0.8905±0.3234	0.9927±0.4127	0.18 6
pCa 4.52	0.8711±0.3451	0.9766±0.4016	0.12 9

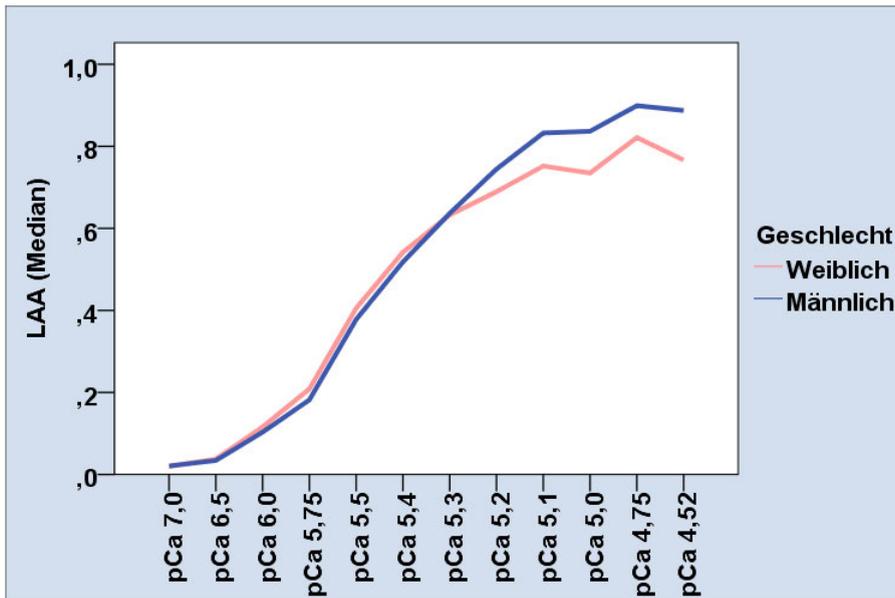
Tabelle 5: Rechtsatriale Kraftwerte bei Frauen versus Männern

LA: linksatrial; RA: rechtsatrial. Angaben als Mittelwerte mit

Standardabweichung. Kraftwerte in Millinewton.

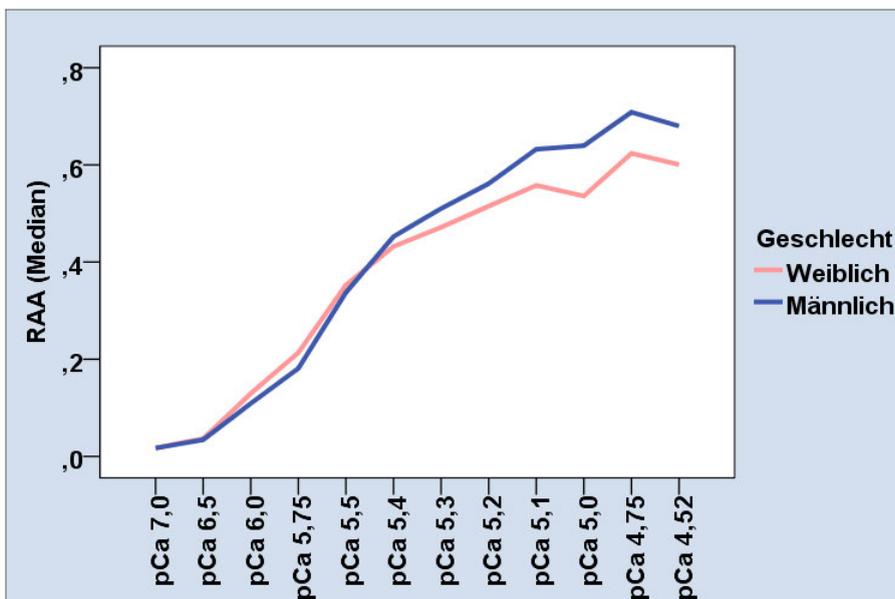
Kalziumkonzentrationen	RA-Kraftwerte weibl.	RA-Kraftwerte männl.	p
pCa 7.0	0.0247±0.0218	0.0211±0.0145	0.653
pCa 6.5	0.0424±0.0234	0.0363±0.0170	0.193
pCa 6.0	0.1308±0.0551	0.1252±0.0694	0.284
pCa 5.75	0.2194±0.1010	0.2104±0.1198	0.384
pCa 5.5	0.3780±0.1649	0.3754±0.1976	0.670
pCa 5.4	0.4739±0.1901	0.4861±0.2312	0.913
pCa 5.3	0.5261±0.2163	0.5428±0.2584	0.842
pCa 5.2	0.5783±0.2354	0.6139±0.2924	0.639
pCa 5.1	0.6235±0.2480	0.6743±0.3197	0.481
pCa 5.0	0.6168±0.2660	0.6789±0.3582	0.373
pCa 4.75	0.6922±0.2711	0.7535±0.3582	0.477
pCa 4.52	0.6705±0.2891	0.7412±0.3704	0.360

Abbildung 16: Linksatriale Kraftwerte



LAA: linksatriale, kalziuminduzierte Kraftentwicklung; pCa: Kalziumkonzentration. Kraftwerte in Millinewton.

Abbildung 17: Rechtsatriale Kraftwerte



RAA: rechtsatriale, kalziuminduzierte Kraftentwicklung; pCa: Kalziumkonzentration. Kraftwerte in Millinewton.

Weiterhin wurden links- und rechtsatriale Kraftwerte innerhalb der weiblichen Patientengruppe verglichen (Tabelle 5). Hier wurde tatsächlich mit guter Signifikanz eine stärkere myozytäre Kraftentwicklung aus Proben des linken Vorhofs festgestellt, angefangen bei einer Kalziumkonzentration von pCa 5.4: 0.58 ± 0.25 versus 0.47 ± 0.19 (p 0.005), pCa 5.3: 0.66 ± 0.16 versus 0.53 ± 0.22 (p 0.015), pCa 5.2: 0.74 ± 0.18 versus 0.58 ± 0.24 (p 0.005), pCa 5.1: 0.81 ± 0.30 versus 0.62 ± 0.25 (p 0.001), pCa 5.0: 0.81 ± 0.32 versus 0.62 ± 0.27 (p 0.001), pCa 4.75: 0.89 ± 0.32 versus 0.69 ± 0.27 (p 0.001) und pCa 4.52: 0.87 ± 0.35 versus 0.67 ± 0.29 (p 0.001).

Tabelle 6: Links- und rechtsatriale Kraftwerte bei Frauen

LA: linksatrial; RA: rechtsatrial. Angaben als Mittelwerte mit Standardabweichung. Kraftwerte in Millinewton.

Kalziumkonzentrationen	LA-Kraftwerte	RA-Kraftwerte	p
pCa 7.0	0.0238 ± 0.0185	0.0247 ± 0.0218	0.911
pCa 6.5	0.0409 ± 0.0170	0.0424 ± 0.0234	0.756
pCa 6.0	0.1367 ± 0.0707	0.1308 ± 0.0551	0.713
pCa 5.75	0.2360 ± 0.1304	0.2194 ± 0.1010	0.644
pCa 5.5	0.4529 ± 0.2255	0.3780 ± 0.1649	0.105
pCa 5.4	0.5860 ± 0.2511	0.4739 ± 0.1901	0.054
pCa 5.3	0.6585 ± 0.2566	0.5261 ± 0.2163	0.015
pCa 5.2	0.7406 ± 0.2761	0.5783 ± 0.2354	0.005

pCa 5.1	0.8107±0.2979	0.6235±0.2480	0.001
pCa 5.0	0.8163±0.3181	0.6168±0.2660	0.001
pCa 4.75	0.8905±0.3234	0.6922±0.2711	0.001
pCa 4.52	0.8711±0.3451	0.6705±0.2891	0.001

Innerhalb der männlichen Patientengruppe war ebenfalls ein signifikanter Kraftvorsprung der linken gegenüber der rechten Vorhoffasern ersichtlich (Tabelle 6), und zwar bei den folgenden Kalziumkonzentrationen: pCa 7.0: 0.027±0.014 versus 0.021±0.014 (p 0.005), pCa 5.5: 0.45±0.27 versus 0.38±0.20 (p 0.0001), pCa 5.4: 0.60±0.32 versus 0.49±0.23 (p 0.0001), pCa 5.3: 0.71±0.36 versus 0.54±0.26 (p 0.0001), pCa 5.2: 0.82±0.39 versus 0.61±0.29 (p 0.001), pCa 5.1: 0.90±0.40 versus 0.67±0.32 (p 0.0001), pCa 5.0: 0.92±0.40 versus 0.68±0.33 (p 0.0001), pCa 4.75: 0.99±0.41 versus 0.75±0.36 (p 0.0001) and pCa 4.52: 0.98±0.40 versus 0.74±0.37 (p 0.0001).

Tabelle 7: Links- und rechtsatriale Kraftwerte bei Männern

LA: linksatrial; RA: rechtsatrial. Angaben als Mittelwerte mit Standardabweichung. Kraftwerte in Millinewton.

Kalziumkonzentrationen	LA-Kraftwerte	RA-Kraftwerte	p
pCa 7.0	0.0236±0.0153	0.0211±0.0145	0.005
pCa 6.5	0.0383±0.0180	0.0363±0.0170	0.232
pCa 6.0	0.1182±0.0659	0.1252±0.0694	0.08

pCa 5.75	0.2189±0.1423	0.2104±0.1198	0.640
pCa 5.5	0.4504±0.2749	0.3754±0.1976	0.0001
pCa 5.4	0.6045±0.3156	0.4861±0.2312	0.0001
pCa 5.3	0.7142±0.3539	0.5428±0.2584	0.0001
pCa 5.2	0.8253±0.3830	0.6139±0.2924	0.0001
pCa 5.1	0.9025±0.3940	0.6743±0.3197	0.0001
pCa 5.0	0.9158±0.4047	0.6789±0.3582	0.0001
pCa 4.75	0.9927±0.4127	0.7535±0.3582	0.0001
pCa 4.52	0.9766±0.4016	0.7412±0.3704	0.0001

3.5. Kraftwerte und Hormonspiegel

Eine weitere zentrale Fragestellung dieser Arbeit betrifft den Zusammenhang zwischen den in dem oben beschriebenen Versuchsaufbau ermittelten myokardialen Kraftwerten und den im Serum gemessenen Hormonspiegeln der Patienten. Die Korrelationen müssen allesamt als sehr schwach beurteilt werden. Innerhalb der weiblichen Patientengruppe fand sich zwischen Estradiol und der Kraftentwicklung eine schwach negative Korrelation bei den hohen Kalziumkonzentrationen (Tabelle 8), die in den höheren Konzentrationen (oberhalb eines pCa von 5.3) noch weiter an Stärke verlor. Dieser Trend war sowohl bei linksatrialen wie auch rechtsatrialen Fasern nachweisbar. Da bei

Frauen weitestgehend keine relevanten Testosteronspiegel messbar waren, wurde hier auf eine Korrelationsanalyse verzichtet.

Innerhalb der männlichen Patientengruppe zeigte sich ebenfalls eine äußerst schwache Korrelation zwischen Kraftwerten und Estradiolspiegeln (Tabelle 9). Fasern aus dem linken Atrium wiesen eine gering stärkere Korrelation auf als die mit ihren Korrelationskoeffizienten stark gegen Null tendierenden rechtsatrialen Fasern. Testosteron korrelierte im männlichen Kollektiv etwas gleichmäßiger, aber trotzdem recht schwach, mit den Kraftwerten (Tabelle 10). Ceteris paribus, erscheint also eine Abhängigkeit der Kraftentwicklung von den Geschlechtshormonen unwahrscheinlich.

Tabelle 8: Estradiol und Kraftentwicklung bei Frauen

LA: linksatrial; RA: rechtsatrial. Angaben als Korrelationskoeffizienten.

Kalziumkonzentrationen	LA	RA
pCa 7.0	0.1099	0.0719
pCa 6.5	0.1396	-0.0414
pCa 6.0	-0.2137	-0.2724
pCa 5.75	-0.1968	-0.2061
pCa 5.5	-0.1412	-0.1280
pCa 5.4	-0.1548	-0.1125
pCa 5.3	-0.0457	0.0428

pCa 5.2	0.0068	0.0260
pCa 5.1	0.0276	0.0009
pCa 5.0	0.0250	0.0147
pCa 4.75	0.0275	0.0028
pCa 4.52	0.0247	-0.0037

Tabelle 9: Estradiol und Kraftentwicklung bei Männern

LA: linksatrial; RA: rechtsatrial. Angaben als Korrelationskoeffizienten.

Kalziumkonzentrationen	LA	RA
pCa 7.0	0.0148	-0.0870
pCa 6.5	0.0129	-0.0345
pCa 6.0	-0.0975	-0.0320
pCa 5.75	-0.0992	-0.0257
pCa 5.5	-0.1264	-0.0547
pCa 5.4	-0.1396	-0.0589
pCa 5.3	-0.1293	-0.0497
pCa 5.2	-0.1246	-0.0365
pCa 5.1	-0.0830	-0.0155
pCa 5.0	-0.0705	0.0046

pCa 4.75	-0.0557	0.0031
pCa 4.52	-0.0462	0.0156

Tabelle 10: Testosteron und Kraftentwicklung bei Männern

LA: linksatrial; RA: rechtsatrial. Angaben als Korrelationskoeffizienten.

Kalziumkonzentrationen	LA	RA
pCa 7.0	0.1264	0.0380
pCa 6.5	0.1019	0.0606
pCa 6.0	0.1661	0.0171
pCa 5.75	0.1907	-0.0821
pCa 5.5	0.1659	-0.1330
pCa 5.4	0.1517	-0.1486
pCa 5.3	0.1504	-0.1425
pCa 5.2	0.1264	-0.1528
pCa 5.1	0.1102	-0.1470
pCa 5.0	0.1018	-0.1519
pCa 4.75	0.0921	-0.1388
pCa 4.52	0.0699	-0.1433

3.6. Kraftwerte und NT-proBNP

Die Analyse von den myokardialen, durch Kalziumstimulation induzierten Kraftwerten im Hinblick auf ihre Korrelation zu den präoperativ ermittelten NT-proBNP-Serumspiegeln zeigte ebenfalls eine nur schwache Beziehung zwischen beiden Variablen. In der Männergruppe zeigt sich dieser Zusammenhang als besonders schwach (Tabelle 12), während bei den Frauen eine moderate positive Korrelation erreicht wird, vor allem in den Kalziumkonzentrationsbereichen oberhalb eines pCa 5.3, also im supraphysiologischen Bereich (Tabelle 11).

Tabelle 11: NT-proBNP und Kraftentwicklung bei Frauen

LA: linksatrial; RA: rechtsatrial. Angaben als Korrelationskoeffizienten.

Kalziumkonzentrationen	LA	RA
pCa 7.0	0.3454	0.1234
pCa 6.5	0.3262	0.2291
pCa 6.0	0.0375	0.0906
pCa 5.75	0.0606	0.0328
pCa 5.5	0.1234	-0.0926
pCa 5.4	0.1844	-0.0695
pCa 5.3	0.2603	-0.1182
pCa 5.2	0.3208	-0.1103

pCa 5.1	0.3713	-0.0929
pCa 5.0	0.3758	-0.0876
pCa 4.75	0.3869	-0.1017
pCa 4.52	0.4079	-0.0457

Tabelle 12: NT-proBNP und Kraftentwicklung bei Männern

LA: linksatrial; RA: rechtsatrial. Angaben als Korrelationskoeffizienten.

Kalziumkonzentrationen	LA	RA
pCa 7.0	0.1081	0.3527
pCa 6.5	0.1193	0.0519
pCa 6.0	-0.0003	0.0071
pCa 5.75	-0.0165	0.0444
pCa 5.5	-0.0291	0.0264
pCa 5.4	-0.0210	0.0522
pCa 5.3	0.0050	0.0652
pCa 5.2	0.0313	0.0655
pCa 5.1	0.0342	0.0401
pCa 5.0	0.0380	0.0482
pCa 4.75	0.0294	0.0407
pCa 4.52	0.0395	0.0541

4. Diskussion

4.1. Allgemeine Diskussion

Nach bestem Wissen des Autors ist dies die erste Studie ihrer Art, in der die kontraktilen Eigenschaften von menschlichen weiblichen und männlichen Vorhofmuskelfasern aus dem rechten und linken Atrium in einem großen Stichprobenumfang (n=225) miteinander verglichen werden.

Es konnte kein statistisch signifikanter Geschlechterunterschied zwischen der Kraftentwicklung von linken und rechten isolierten Fasern demonstriert werden. Zum jetzigen Zeitpunkt existieren keine Studien, die in größerem Umfang menschliches Gewebe hinsichtlich der kardialen Kontraktilität und der Serumkonzentration von Estradiol und Testosteron untersucht haben. Zur Untersuchung dieser Frage wurde hier die Methode der geskinnten Muskelfasern gewählt.

Einige Vorstudien zu dieser Arbeit lieferten in der Vergangenheit Hinweise, dass möglicherweise bei weiblichen Atriummyofilamenten eine stärkere Kraftentwicklung stattfindet, aber diese Ergebnisse fußten auf kleinen Stichprobenumfängen und Patientenkollektiven mit ungleichen zugrundeliegenden Patholophysiologien (16,17). Definitiv existieren eine Vielzahl von weiteren Mechanismen für Geschlechtshormone, einen jeweils

protektiven oder schadhaften Einfluss auf die Herzgesundheit ausüben zu können, ohne direkt auf den myokardialen kontraktilem Apparat zu wirken, beispielsweise durch Verschiebung des Serumlipoproteingleichgewichts oder die Beeinflussung der Glukosetoleranz (78,79). Da Daten zu dieser Fragestellung fast ausschließlich aus Studien mit Tiermodellen stammen, müssen diese zur Diskussion der vorliegenden Ergebnisse herangezogen werden, selbstverständlich unter Berücksichtigung der vorher genannten Einschränkung, dass die myokardiale Kraftentwicklung Speziesabhängig ist (80,81).

Der Großteil der zu diesem Themenfeld vorliegenden tierexperimentellen Arbeiten liefern uneinheitliche Ergebnisse. Einige Studien deuten auf eine größere Kraftentwicklung in weiblichen, andere in männlichen Organismen hin, und wieder andere weisen keinen Unterschied zwischen den biologischen Geschlechtern auf (6–9). Fest steht jedenfalls, dass die Gesamtheit dieser Arbeiten an einem kollektiven Mangel an Standardisierung bezüglich ihrer technisch-experimentellen Rahmenkonzepte leidet und die einzelnen Ergebnisse damit untereinander allenfalls bedingt vergleichbar sind (82). Beispielhaft sei hier der Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Kalzium-Kraft-Kurve genannt, die von moderaten zu tief-hypothermen Bedingungen eine deutliche Linksverschiebung durchmacht (83). Kleine Abweichungen im methodischen Ansatz erschweren die Vergleichbarkeit der Studien untereinander. Werden die einzelnen tierexperimentellen Studien herangezogen, die in Design und Methodik ansatzweise vergleichbar mit der

hier vorliegenden Arbeit sind, ist auch hier kein Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die kalziuminduzierte Kraftentwicklung feststellbar (6). Dies harmoniert gut mit den vorliegenden Beobachtungen an 225 menschlichen Studienteilnehmern.

Ein weiteres, bisher nicht in der Literatur beschriebenes Resultat der vorliegenden Studie ist die Beobachtung der statistisch signifikanten Unterschiede zwischen linken und rechten atrialen Myofilamenten jeweils innerhalb der weiblichen und männlichen Gruppen. Bei der Analyse der Daten von den weiblichen Muskelfasern aus dem linken Atrium wurde deutlich, dass hier sowohl im physiologischen als auch im suprphysiologischen Kalziumkonzentrationsbereich (von pCa 5.3 bis pCa 4.52) eine signifikant größere Kraftentwicklung gegenüber ihren rechtsatrialen Pendanten gemessen wurde. Dieses Phänomen war ebenfalls in Faserproben von männlichen Studienteilnehmern nachweisbar. Sie boten signifikant höhere Kraftwerte im linken Atriummyokard bei der niedrigsten Kalziumkonzentration (pCa 7.0). Die Korrelation erreicht erneute Signifikanz in den Bereichen von pCa 5.5 bis pCa 4.52. Anscheinend legen Myofilamente aus dem linken und rechten Atrium dasjenige Kontraktionsverhalten an den Tag, welches ihrer unter üblichen physiologischen Bedingungen zu bewerkstelligenden Drucklast entspricht. Ein möglicher zellmechanischer Erklärungsansatz könnte das Auftreten eines adäquaten „*prestretching*“, das heißt einer ausreichenden Vorspannung der Sarkomere, darstellen, das einen der Kontraktilität zuträglichen Effekt an den Tag legt (83). Die Beobachtung höherer linksventrikulärer Kraftwerte scheint die

physiologische Druck- und Volumenbelastung des linken Herzens widerzuspiegeln und erscheint daher konklusiv. Dies war, wenn auch in dieser Form noch nicht beschrieben, erwartbar und entspricht etablierten physiologischen Modellvorstellungen.

Was die Geschlechtshormone anbelangt, so wurden bei Männern relativ erhöhte Serumspiegel von Estradiol bei gleichzeitig erniedrigten Testosteronspiegeln nachgewiesen; im Gegenzug waren die Werte für beide Hormone bei Frauen verringert. Diese Beobachtung war zu erwarten, da der beim Mann altersbedingte Rückgang der Testosteronaktivität auf eine erhöhte Aromataseaktivität und einen zunehmenden Körperfettanteil zurückzuführen ist (74,84–86). Die männlichen Patienten in dem hier untersuchten Kollektiv wiesen dementsprechend auch einen erhöhten *Body Mass Index* (BMI>29) auf (Tabelle 2). Beide physiologischen Alterationen führen zu einer vermehrten Bildung weiblicher Geschlechtshormone und scheinen die erhöhten Estradiolspiegel bei den männlichen Probanden dieser Studie hinreichend zu erklären. Bei den teilnehmenden Patientinnen kamen die erniedrigten Estradiolwerte ebenfalls nicht überraschend, da das gesamte Kollektiv dem Alter nach postmenopausal war. Schließlich lag das Durchschnittsalter aller Teilnehmer beider Geschlechter bei über 68 Jahren (siehe Tabelle 1.). Testosteron war erwartbar bei Frauen nicht nachweisbar. Jedenfalls konnte kein robuster linearer Zusammenhang zwischen den kalziuminduzierten Kraftwerten und den Spiegeln von Estradiol und Testosteron festgestellt werden, weder bei Frauen noch bei Männern.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden eine Reihe von weiteren Biomarkern laborchemisch untersucht. Im männlichen Patientenkollektiv wurden präoperativ statistisch signifikante Kreatininkonzentrationen im Serum registriert. Bei beiden Geschlechtern stieg von prä- zu postoperativ die Kreatininkonzentration proportional an, wie nach Einsatz des kardiopulmonalen Bypasses zu erwarten. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zur traditionellen Lehrmeinung, dass Frauen nach aortokoronaren Bypassoperationen einem erhöhten Risiko für postoperatives Nierenversagen unterliegen (87), wobei auch andere Arbeitsgruppen einen ähnlichen Trend zugunsten männlicher Patienten gezeigt haben (88). Letztendlich lässt sich, ohne dass eine geschlechterbedingte Risikoverteilung ins Spiel gebracht werden muss, die hier vorliegende Beobachtung durch die Tatsache erklären, dass die männlichen Studienteilnehmer insgesamt mit mehr Vorerkrankungen behafteten waren. Dies war ebenfalls in ihren höheren EuroSCORE II Werten reflektiert.

Ein weiteres untersuchtes myokardiales Protein war NT-proBNP, ein aussagekräftiger Biomarker in Bezug auf myokardiale Funktionsstörungen und Herzinsuffizienz. Eine jeweilige Erhöhung des im Blut zirkulierenden NT-proBNP ist zunächst in - auf die Ätiologie bezogen - völlig unspezifischer Weise proportional zum Ausmaß der vorliegenden linksventrikulären Dysfunktion (89). Vorhergehende Untersuchungen tendierten zu der Aussage, dass hohes Alter und weibliches Geschlecht Faktoren für geringe Erhöhungen des NT-proBNP Serumspiegel verantwortlich seien (75), zeigten aber ebenfalls, dass eine stattgehabte oder laufende myokardiale Ischämie mit Anstiegen des

NT-proBNP vergesellschaftet ist, und zwar unabhängig von dem Patientenalter und auch beim Mann (68,90). Ebenfalls existieren valide Daten, dass NT-proBNP Spiegel mit erniedrigter linksventrikulären Ejektionsfraktion in Zusammenhang stehen können (91). Dies kann anhand des hier vorliegenden Studienkollektivs klar bestätigt werden, denn die hier vorliegende Arbeit ergab bei weiblichen Studienteilnehmerinnen relativ erniedrigte NT-proBNP Serumspiegel, wohingegen die Männer relativ erhöhte Werte aufwiesen. Da, wie bereits dargelegt, der Nachweis von erhöhtem NT-proBNP durch chronische myokardiale Ischämie und eine Verschlechterung der Herzfunktion ausgelöst werden kann (90), ist dies in dem hiesigen männlichen Patientenkollektiv erwartbar, die sonographisch größere links- und rechtsatriale Flächen, eine höhere Rate von Vorhofflimmern, größere MV E/A Verhältnisse und höhere EuroSCORE-II Werte aufwiesen. In Bezug auf den Zusammenhang zwischen Kraftentwicklung im gehäuteten Muskelfasermodell und dem präoperativen Serumspiegel von NT-proBNP konnte keine robuste Korrelation bei männlichen rechts- wie linksatrialen Fasern und weiblichen rechtsatrialen Fasern gefunden werden. Die moderate positiv korrelierende Beziehung zwischen weiblichen linksatrialen Kraftwerten und den dazugehörigen NT-proBNP-Spiegeln lässt sich möglicherweise durch die oben genannten, das weibliche Geschlecht bevorzugenden Ausprägungsfaktoren des NT-proBNP erklären, wird aber auch durch die geringe Anzahl weiblicher Studienteilnehmer (n=35) in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Zwei weitere Parameter waren im Rahmen der perioperativen echokardiographischen Untersuchungen erhoben worden und bei Männern im Vergleich zu Frauen als signifikant ausgeleitet aufgefallen: die Fläche des rechten Atriums und das MV E/A Verhältnis (das Verhältnis des dopplersonographisch ermittelten Blutflusses über der Mitralklappe in der frühen Diastole zum Enddiastolischen, das, wenn pathologisch, als Zeichen einer diastolischen Dysfunktion gewertet werden kann). Rechtsatriale Dimensionen werden im klinischen Alltag nur selten routinemäßig bestimmt, dabei sehen jüngste Studien hier prognostischen Wert was die Ausbildung und Entwicklung von Vorhofflimmern anbelangt (84,92), sowie auch einen gesamtprognostischen Nutzen (84). Und tatsächlich wurde in der vorliegenden Arbeit bei Männern eine höhere Inzidenz von Vorhofflimmern gefunden (22% versus 17% bei Frauen), die zwar nicht statistische Signifikanz erreichte, jedoch durchaus auf die vergrößerten rechtsatrialen Flächen bei den Männern zurückzuführen sein könnte. Bezugnehmend auf das höhere MV E/A-Verhältnis bei Männern wurde bereits der Zusammenhang zwischen dieser Beobachtung und dem ebenfalls bei Männern erhöhten Serumspiegeln von NT-proBNP erläutert. Anhand beider Parameter wird eindrücklich gezeigt, dass die männliche Studiengruppe in der vorliegenden Arbeit eine höhere Rate an diastolischer Herzinsuffizienz aufwies. Interessanterweise wird durch die in epidemiologischen Untersuchungen gewonnenen Daten tendenziell von einer höheren Rate an diastolischer Dysfunktion bei Frauen ausgegangen (93,94). Dieses konventionelle Wissen konnte hier nicht bestätigt werden; im Gegenteil, ihm wurde durch zwei robuste und valide Parameter widersprochen. Jedoch

bleibt einschränkend hinzuzufügen, dass Frauen in der vorliegenden Studie unterrepräsentiert sind.

In der weiblichen Studienpopulation fand sich eine erhöhte Inzidenz von arterieller Hypertonie. Ähnliche Geschlechterunterschiede sind in der Vergangenheit bei einem nahezu identischen Patientenkollektiv gezeigt worden (95). Die Beobachtung könnte möglicherweise auch auf dem leicht erhöhten Patientendurchschnittsalter in der weiblichen Gruppe fußen und wird mit Sicherheit durch eine erhöhte kardiale Nachlast und höhere myokardiale Wandspannungen auch zu den beobachteten erniedrigten Kraftwerten beitragen.

Eine weitere interessante Beobachtung im Rahmen dieser Studie ist die Tatsache, dass Männer insgesamt mehr arterielle Anastomosen erhielten als Frauen. Generell gilt, dass arterielle Grafts im Vergleich zu venösen die besseren Offenheitsraten im Langzeitverlauf aufweisen und einen günstigeren Einfluss auf die ischämische Grunderkrankung besitzen (96), weswegen die „totale arterielle Revaskularisation“ als erstrebenswertes Therapiekonzept gehandelt wird (97,98). Unsere Beobachtung einer Benachteiligung der weiblichen Patienten in Bezug auf die Graftwahl, die im Studienprotokoll ja nicht vorgegeben war, entspricht der gängigen Literatur zu diesem Thema, die einen klaren Bias zu Lasten weiblicher Patienten mit weniger bilateralen Arteria thoracica interna Bypassen sowie auch insgesamt niedrigeren Raten an

arterieller Bypassversorgung beschreibt (99). Obwohl möglicherweise Frauen tatsächlich auch faktisch weniger von arteriellen Bypässen profitieren als Männer, insbesondere auch was ihren Langzeitverlauf anbelangt (100), gibt es aktuell keine wissenschaftlich fundierte Basis, Frauen nicht ebenso aggressiv arteriell zu revaskularisieren wie Männer.

Zuletzt muss am Rande noch das hervorragende Ergebnis bezüglich der operativen Mortalität, beziehungsweise der Krankenhaussterblichkeit, hervorgehoben werden. Trotz präoperativ ermittelter mittlerer Euroscore II-Werte im Bereich von zwei- bis dreiprozentiger statistischer Mortalität in beiden Gruppen, verstarb keiner der in der Studie eingeschlossenen Patienten während des Klinikaufenthalts. Dies ist ein besonders erfreuliches Resultat für die operierende Klinik, da der Euroscore II vor allem im Vergleich zum Euroscore I eine wesentlich genauere Risikokalibration bis hin zu einer Abweichung von nur etwa 10% bietet (101,102).

Summa summarum kann festgehalten werden, dass keiner der zur Studie führenden Hypothesen bestand hat. In diesem Patientengut, mit postmenopausalen Frauen und Männern mit reduzierten Testosteron- und erhöhte Estradiolspiegeln, ließen sich keine Zusammenhänge zwischen der kalziuminduzierten Kraftentwicklung und dem Geschlecht, der Geschlechtshormonkonzentrationen oder der Konzentration des NT-proBNP im

Blut nachweisen. Die Hypothesen müssen konsequenterweise, zumindest bis zum Vorliegen weiterer Ergebnisse, als falsifiziert gelten.

4.2. Limitationen

Mehrere Aspekte schränken die vorliegenden Ergebnisse ein und müssen bei der Interpretation Berücksichtigung finden.

Obwohl diese Arbeit bis dato die größte Studie am Menschen ist, die Geschlechtshormonspiegel und kardiale Kontraktilität erfasst und in einen Kontext bringt, ist der Stichprobenumfang mit 225 Studienteilnehmern, davon 35 weiblich und 190 männlich, dennoch verhältnismäßig gering. Die Verteilung der Geschlechter in der Arbeit spiegelt die des hiesigen Patientenkollektivs wider. Trotzdem kann eine Unterrepräsentation von Frauen innerhalb der Studie nicht ausgeschlossen werden.

Wie bei jeder experimentellen Arbeit können auch hier bedienerabhängige Unterschiede in dem Umgang mit menschlichem Gewebe nicht komplett ausgeschlossen werden, auch wenn in diesem Fall ein hohes Maß an Standardisierung angewandt wurde, um genau solche Verzerrungen der Ergebnisse zu vermeiden.

Klinische Charakteristika, wie zum Beispiel arterielle Hypertonie, atriale Flächenausdehnungen und das präoperative Vorhandensein von Vorhofflimmern, sowie deren unterschiedliche Verteilung innerhalb der Studiengruppen könnten sehr wohl die Ausprägung der Unterschiede zwischen rechts- und linksatrialen kalziuminduzierten Kraftentwicklungen beeinflussen, und dies völlig unabhängig vom Geschlecht oder hormonellen Einflüssen. Ein bislang nicht charakterisierter Nebeneffekt der bei allen Patienten in unterschiedlichem Ausmaß vorhandenen chronischen Ischämie, wiedergespiegelt in den variablen NT-pro-BNP Werten, könnte ebenfalls ursächlich beteiligt sein.

Obwohl eine ähnliche myofibrilläre Kinetik in atrialem und ventrikulärem Myokard beim Menschen demonstriert worden ist (20), mögen diverse metabolische Einflüsse das Kontraktionsverhalten der Myofilamente, je nach Lokalisation, beeinflussen. Solche Faktoren sind in dieser Studie nicht abgebildet.

Ein weiterer potentieller Nachteil dieser Arbeit besteht darin, dass die Messung einiger geometrischer Variablen, insbesondere der atrialen Flächen und ventrikulären Dimensionen, lediglich echokardiographisch erfolgte. Jedoch existieren heute Verfahren (kardiale Magnetresonanztomographie), deren Anwendung möglicherweise geholfen hätte, die Ergebnisse zu validieren und präzisieren (103).

Ferner weist das Modell der gehäuteten Muskelfasern Limitationen auf, was Schlußfolgerungen der Daten auf Patienten anbelangt. In vivo von außen auf die Zelle einwirkende Faktoren, seien sie hormonell, parakrin, neural oder anderweitig vermittelt, bleiben hier versuchsbedingt außen vor. In diesem Zusammenhang könnte es möglicherweise von Interesse sein, den direkten Nachweis von Hormonrezeptoren am Myokard anzustreben, um damit einen unmittelbaren Effekt der Hormone auf das Herz objektivierbar zu machen. Die Quantisierung der myokardialen Hormonrezeptoren, beispielsweise als Western Blot, beziehungsweise in der Immunofluoreszenz, oder auf genetischer Ebene mittels Polymerasekettenreaktion, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt. In einer weiterführenden Studie soll jedoch die Östrogenrezeptordichte im myokardialen Geweben charakterisiert werden, was einen weiteren Schritt in diese Richtung bedeuten würde.

4.3. Ausblick

Die vorliegende Untersuchung konnte keine Korrelation zwischen der kalziuminduzierten Kraftentwicklung im isolierten Myokardfasermodell und den perioperativen Serumkonzentrationen von Testosteron, Estradiol und NT-proBNP in einem Patientenkollektiv zur chirurgischen Koronarrevaskularisation nachweisen. Ebenfalls konnten keine geschlechtsbedingten Unterschiede im Kontraktionsverhalten festgestellt werden. Daher kann, allein von den Ergebnissen dieser Studie ausgehend,

ebenfalls kein relevanter Einfluss der untersuchten Geschlechtshormone auf die kardiale Kontraktilität angenommen werden. Die Daten waren nicht in der Lage, das Verständnis der epidemiologisch festgestellten, geschlechtsbasierten Unterschiede in der natürlichen Entwicklung und Ausprägung kardialer Erkrankungen voranzubringen. Die Beobachtung der generell reduzierten Hormonspiegel in weiblichen Patienten steht der aus eben diesen epidemiologischen Untersuchungen generierten Hypothese einem geschlechtsbasierten oder hormonell bedingten Unterschied im kardialen Kontraktionsvermögen diametral entgegen.

Möglicherweise müssen andere geschlechtstypische oder in ihrer Konzentration geschlechtsspezifische Hormone in Betracht kommen und könnten in einem ähnlichen Studiendesign auf ihren Einfluss auf myokardiale Kraftentwicklung untersucht werden. Dehydroepiandrosteron (DHEA) und dessen Sulphatester (DHEA-S) sind Androgene, die in hoher Konzentration im Blutserum vorkommen und, wie die übrigen Geschlechtshormone, einer alterskonformen Konzentrationsminderung unterliegen (104). Die systematische Metaanalyse von Wu et al inkludiert 25 Studien von guter Qualität und zeigt einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Herzerkrankungen und einer Defizienz von DHEA-S im Serum (105). Ein weiteres lohnendes Ziel in diesem Zusammenhang könnte das Sexualhormon-bindende Globulin sein, das zusammen mit Albumin das Transportvehikel für Testosteron und Estradiol im menschlichen Serum darstellt. Sexualhormon-bindendes Globulin scheint mit seiner Serumkonzentration gut mit der Schwere einer Herzinsuffizienz zu

korrelieren (106) und beim Gesunden ebenfalls mit einem besseren kardialen Risikoprofil assoziiert zu sein (107). Ebenfalls nicht untersucht wurden die Rezeptorenbeschaffenheit und –dichte der in Fragen kommenden Geschlechtshormone am Myokard. Dies könnte, in Anbetracht des Versuchsaufbaus mit der Entnahme myokardialer Proben ex vivo, sicherlich einfach möglich sein.

Insgesamt bleibt die Suche nach einem höhergradigen Verständnis der vermutlich vielfältigen Zusammenhänge des reproduktionsendokrinen Systems und der kardialen Kraftentfaltung weiterhin spannend. Neue, belastbare Erkenntnisse werden unweigerlich zu effektiveren, maßgeschneiderten Therapien für Patienten mit Herzerkrankungen führen und den Behandlern helfen, Herzerkrankungen frühzeitiger zu erkennen, die Lebensqualität Erkrankter zu verbessern, Leiden zu lindern und Leben zu retten.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende klinisch-experimentelle Arbeit beleuchtet den Zusammenhang zwischen biologischem Geschlecht, den Konzentrationen der Geschlechtshormone Testosteron, Estradiol sowie dem kardialen Protein NT-pro-BNP in vivo und der Kraftentwicklung stimulierter Herzmuskelzellen in vitro. Im Studienzeitraum wurden insgesamt 225 Patienten (35 weiblich, 190 männlich), die sich einer elektiven koronarchirurgischen Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen, in die Studie eingeschlossen. Im Rahmen der Operation wurden Herzmuskelproben vom linken und rechten Herzhohr gewonnen. Aus diesen wurde experimentell der kontraktile Apparat isoliert. Diese Muskelfaserbündel wurden mittels Immersion in verschieden stark konzentrierten Kalziumbädern zur Kontraktion stimuliert und die resultierende Kraftentwicklung erfasst. Diese Daten wurden den im Patientenblut bestimmten Serumkonzentrationen von Estradiol, Testosteron und NT-pro-BNP gegenübergestellt. Es konnte, auch unter Berücksichtigung der Hormonkonzentrationen, weder eine Korrelation des Patientengeschlechts mit der Kraftentwicklung festgestellt werden, noch korrelierte die Konzentration von NT-pro-BNP mit der Kraftentwicklung im experimentellen Modell.

6. Literaturverzeichnis

1. Villar AV, Llano M, Cobo M, Expósito V, Merino R, Martín-Durán R, et al. Gender differences of echocardiographic and gene expression patterns in human pressure overload left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2009 Apr;46(4):526–35.
2. Villari B, Campbell SE, Schneider J, Vassalli G, Chiariello M, Hess OM. Sex-dependent differences in left ventricular function and structure in chronic pressure overload. *Eur Heart J.* 1995 Oct;16(10):1410–9.
3. Douglas PS, Katz SE, Weinberg EO, Chen MH, Bishop SP, Lorell BH. Hypertrophic remodeling: gender differences in the early response to left ventricular pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Oct;32(4):1118–25.
4. Dougherty AH. Gender Balance in Cardiovascular Research. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(2):148–50.
5. Guner S, Arioglu E, Tay A, Tasdelen A, Aslamaci S, Bidasee KR, et al. Diabetes decreases mRNA levels of calcium-release channels in human atrial appendage. *Mol Cell Biochem.* 2004 Aug 1;263(1):143–50.
6. Schwertz DW, Beck JM, Kowalski JM, Ross JD. Sex differences in the response of rat heart ventricle to calcium. *Biol Res Nurs.* 2004 Apr;5(4):286–98.
7. Wang SN, Wyeth RP, Kennedy RH. Effects of gender on the sensitivity of rat cardiac muscle to extracellular Ca²⁺. *Eur J Pharmacol.* 1998 Nov;361(1):73–7.
8. Curl CL, Delbridge LMD, Wendt IR. Sex differences in cardiac muscle responsiveness to Ca²⁺ and L-type Ca²⁺ channel modulation. *Eur J Pharmacol.* 2008 May 31;586(1–3):288–92.
9. Palmer BM, Wang Y, Teekakirikul P, Hinson JT, Fatkin D, Strouse S, et al. Myofilament mechanical performance is enhanced by R403Q myosin in mouse myocardium independent of sex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Apr;294(4):H1939-1947.
10. Ertl G, Gaudron P, Neubauer S, Bauer B, Horn M, Hu K, et al. Cardiac dysfunction and development of heart failure. *Eur Heart J.* 1993 Jul;14 Suppl A:33–7.
11. Morano I, Arndt H, Gärtner C, Rüegg JC. Skinned fibers of human atrium and ventricle: myosin isoenzymes and contractility. *Circ Res.* 1988 Mar;62(3):632–9.

12. Thawornkaiwong A, Pantharanontaga J, Wattanapermpool J. Hypersensitivity of myofilament response to Ca²⁺ in association with maladaptation of estrogen-deficient heart under diabetes complication. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Feb;292(2):R844-851.
13. Wattanapermpool J, Reiser PJ. Differential effects of ovariectomy on calcium activation of cardiac and soleus myofilaments. *Am J Physiol*. 1999 Aug;277(2 Pt 2):H467-473.
14. Wattanapermpool J. Increase in calcium responsiveness of cardiac myofilament activation in ovariectomized rats. *Life Sci*. 1998;63(11):955-64.
15. Curl CL, Delbridge LM, Canny BJ, Wendt IR. Testosterone modulates cardiomyocyte Ca(2+) handling and contractile function. *Physiol Res*. 2009;58(2):293-7.
16. Bening C, Weiler H, Vahl C-F. Effects of gender, ejection fraction and weight on cardiac force development in patients undergoing cardiac surgery – an experimental examination. *J Cardiothorac Surg*. 2013 Nov 18;8:214.
17. Bening C, Hamouda K, Leyh R. Sex differences in volume overload in skinned fibers. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Oct 14;16:197.
18. Godt RE, Fogaça RT, Nosek TM. Changes in force and calcium sensitivity in the developing avian heart. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991 Nov;69(11):1692-7.
19. Petzhold D, Lossie J, Keller S, Werner S, Haase H, Morano I. Human essential myosin light chain isoforms revealed distinct myosin binding, sarcomeric sorting, and inotropic activity. *Cardiovasc Res*. 2011 Jun 1;90(3):513-20.
20. Vannier C, Veksler V, Mekhfi H, Mateo P, Ventura-Clapier R. Functional tissue and developmental specificities of myofibrils and mitochondria in cardiac muscle. *Can J Physiol Pharmacol*. 1996 Jan;74(1):23-31.
21. Dubey RK, Gillespie DG, Jackson EK, Keller PJ. 17Beta-estradiol, its metabolites, and progesterone inhibit cardiac fibroblast growth. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1998 Jan;31(1 Pt 2):522-8.
22. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-Related Differences in Myocardial Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 16;55(11):1057-65.
23. An J, Ribeiro RC, Webb P, Gustafsson JA, Kushner PJ, Baxter JD, et al. Estradiol repression of tumor necrosis factor-alpha transcription requires estrogen receptor activation function-2 and is enhanced by coactivators. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Dec 21;96(26):15161-6.

24. Williams JK, Adams MR, Herrington DM, Clarkson TB. Short-term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Aug;20(2):452–7.
25. Rosano GMC, Vitale C, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Dec;1092:341–8.
26. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J Physiol Pharmacol Off J Korean Physiol Soc Korean Soc Pharmacol.* 2014 Feb;18(1):1–14.
27. Akella AB, Ding XL, Cheng R, Gulati J. Diminished Ca²⁺ sensitivity of skinned cardiac muscle contractility coincident with troponin T-band shifts in the diabetic rat. *Circ Res.* 1995 Apr;76(4):600–6.
28. Curtin NA, Diack RA, West TG, Wilson AM, Woledge RC. Skinned fibres produce the same power and force as intact fibre bundles from muscle of wild rabbits. *J Exp Biol.* 2015 Sep;218(Pt 18):2856–63.
29. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocr Rev.* 1987 Feb;8(1):1–28.
30. Sheffield-Moore M. Androgens and the control of skeletal muscle protein synthesis. *Ann Med.* 2000 Apr;32(3):181–6.
31. Savic I, Garcia-Falgueras A, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. *Prog Brain Res.* 2010;186:41–62.
32. Curl CL, Wendt IR, Kotsanas G. Effects of gender on intracellular. *Pflugers Arch.* 2001 Feb;441(5):709–16.
33. Petre RE, Quaile MP, Rossman EI, Ratcliffe SJ, Bailey BA, Houser SR, et al. Sex-based differences in myocardial contractile reserve. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Feb;292(2):R810-818.
34. Golden KL, Marsh JD, Jiang Y, Brown T, Moulden J. Gonadectomy of adult male rats reduces contractility of isolated cardiac myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 Sep;285(3):E449-453.
35. Curl CL, Delbridge LM, Canny BJ, Wendt IR. Testosterone modulates cardiomyocyte Ca(2+) handling and contractile function. *Physiol Res.* 2009;58(2):293–7.
36. Rocha FL, Carmo EC, Roque FR, Hashimoto NY, Rossoni LV, Frimm C, et al. Anabolic steroids induce cardiac renin-angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Dec;293(6):H3575-3583.

37. Collier TL, Waterhouse RN, Kassiou M. Imaging sigma receptors: applications in drug development. *Curr Pharm Des.* 2007;13(1):51–72.
38. Zhang H, Cuevas J. sigma Receptor activation blocks potassium channels and depresses neuroexcitability in rat intracardiac neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Jun;313(3):1387–96.
39. Ela C, Barg J, Vogel Z, Hasin Y, Eilam Y. Sigma receptor ligands modulate contractility, Ca⁺⁺ influx and beating rate in cultured cardiac myocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994 Jun;269(3):1300–9.
40. Novakova M, Ela C, Bowen WD, Hasin Y, Eilam Y. Highly selective sigma receptor ligands elevate inositol 1,4,5-trisphosphate production in rat cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol.* 1998 Jul 24;353(2–3):315–27.
41. Kumar A, Banerjee A, Singh D, Thakur G, Kasarpalkar N, Gavali S, et al. Estradiol: A Steroid with Multiple Facets. *Horm Metab Res.* 2018 May;50(05):359–74.
42. Ryan KJ. Biochemistry of aromatase: significance to female reproductive physiology. *Cancer Res.* 1982 Aug;42(8 Suppl):3342s-3344s.
43. Pentikäinen V, Erkkilä K, Suomalainen L, Parvinen M, Dunkel L. Estradiol acts as a germ cell survival factor in the human testis in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 May;85(5):2057–67.
44. Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. *Cancer Lett.* 2005 Sep 28;227(2):115–24.
45. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res.* 2000 Apr;46(1):28–49.
46. Wilson PW. An epidemiologic perspective of systemic hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. *Am J Cardiol.* 1997 Nov 13;80(9B):3J-8J.
47. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Jul 17;288(3):321–33.
48. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995 Dec;38(3):199–210.
49. Fielitz J, Philipp S, Herda LR, Schuch E, Pilz B, Schubert C, et al. Inhibition of prolyl 4-hydroxylase prevents left ventricular remodelling in rats with thoracic aortic banding. *Eur J Heart Fail.* 2007 Apr;9(4):336–42.

50. Wendler A, Albrecht C, Wehling M. Nongenomic actions of aldosterone and progesterone revisited. *Steroids*. 2012 Aug;77(10):1002–6.
51. McIntosh VJ, Chandrasekera PC, Lasley RD. Sex differences and the effects of ovariectomy on the β -adrenergic contractile response. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2011 Sep;301(3):H1127–34.
52. Raddino R, Manca C, Poli E, Bolognesi R, Visioli O. Effects of 17 beta-estradiol on the isolated rabbit heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1986 May;281(1):57–65.
53. Sitzler G, Lenz O, Kilter H, La Rosee K, Böhm M. Investigation of the negative inotropic effects of 17 beta-oestradiol in human isolated myocardial tissues. *Br J Pharmacol*. 1996 Sep;119(1):43–8.
54. McIntosh VJ, Chandrasekera PC, Lasley RD. Sex differences and the effects of ovariectomy on the β -adrenergic contractile response. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2011 Sep;301(3):H1127–34.
55. Etique N, Grillier-Vuissoz I, Lecomte J, Flament S. Crosstalk between adenosine receptor (A2A isoform) and ERalpha mediates ethanol action in MCF-7 breast cancer cells. *Oncol Rep*. 2009 May 1;21:977–81.
56. Baka T, Hodosy J, Krajcirovicova K, Repova K, Aziriova S, Domonkos E, et al. 17 β -Estradiol treatment reversed left ventricular dysfunction in castrated male rats: an echocardiographic study. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018 Apr 10;1–5.
57. Kararigas G, Bito V, Tinel H, Becher E, Baczko I, Knosalla C, et al. Transcriptome characterization of estrogen-treated human myocardium identifies myosin regulatory light chain interacting protein as a sex-specific element influencing contractile function. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 24;59(4):410–7.
58. Eriksson AL, Perry JRB, Coviello AD, Delgado GE, Ferrucci L, Hoffman AR, et al. Genetic Determinants of Circulating Estrogen Levels and Evidence of a Causal Effect of Estradiol on Bone Density in Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 01;103(3):991–1004.
59. Yoshimura M, Yasue H, Ogawa H. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001 Aug;79(8):730–5.
60. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet Lond Engl*. 1998 Jan 3;351(9095):9–13.
61. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NSJ, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and

- N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 1996 Apr 15;77(10):828–31.
62. Bhalla V, Willis S, Maisel AS. B-type natriuretic peptide: the level and the drug--partners in the diagnosis of congestive heart failure. *Congest Heart Fail Greenwich Conn.* 2004 Feb;10(1 Suppl 1):3–27.
63. Pufulete M, Maishman R, Dabner L, Higgins JPT, Rogers CA, Dayer M, et al. B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. *Syst Rev.* 2018 Jul 31;7(1):112.
64. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006 Jun;92(6):843–9.
65. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 2001 Mar;141(3):367–74.
66. Mingels AMA, Kimenai DM. Sex-Related Aspects of Biomarkers in Cardiac Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:545–64.
67. Downie PF, Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Assessment of the stability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in vitro: implications for assessment of left ventricular dysfunction. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1999 Sep;97(3):255–8.
68. Lam CSP, Cheng S, Choong K, Larson MG, Murabito JM, Newton-Cheh C, et al. Influence of Sex and Hormone Status on Circulating Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Aug 2;58(6):618–26.
69. Clerico A, Fontana M, Vittorini S, Emdin M. The search for a pathophysiological link between gender, cardiac endocrine function, body mass regulation and cardiac mortality: proposal for a working hypothesis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2009 Jul;405(1–2):1–7.
70. Kuroski de Bold ML. Estrogen, natriuretic peptides and the renin-angiotensin system. *Cardiovasc Res.* 1999 Mar;41(3):524–31.
71. Saenger AK, Dalenberg DA, Bryant SC, Grebe SK, Jaffe AS. Pediatric brain natriuretic peptide concentrations vary with age and sex and appear to be modulated by testosterone. *Clin Chem.* 2009 Oct;55(10):1869–75.
72. Deng Y, Kaufman S. The influence of reproductive hormones on ANF release by rat atria. *Life Sci.* 1993;53(9):689–96.
73. Hwu CM, Tsai SC, Lau CP, Pu HF, Wang TL, Chiang ST, et al. Increased concentrations of atrial and plasma atrial natriuretic peptide in castrated male rats. *Life Sci.* 1993;52(2):205–12.

74. Glisic M, Rojas LZ, Asllanaj E, Vargas KG, Kavousi M, Ikram MA, et al. Sex steroids, sex hormone-binding globulin and levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in postmenopausal women. *Int J Cardiol.* 2018 15;261:189–95.
75. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart.* 2003 Jul;89(7):745–51.
76. Zheng Y-R, Ye L-F, Cen X-J, Lin J-Y, Fu J-W, Wang L-H. Low NT-proBNP levels: An early sign for the diagnosis of ischemic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017 Feb 1;228:666–71.
77. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, Gillinov AM, Bakaeen FG, Edgerton JR, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2017 Jan;103(1):329–41.
78. Pugeat M, Moulin P, Cousin P, Fimbel S, Nicolas MH, Crave JC, et al. Interrelations between sex hormone-binding globulin (SHBG), plasma lipoproteins and cardiovascular risk. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995 Jun;53(1–6):567–72.
79. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation.* 1988 Sep;78(3):539–45.
80. Miyamoto S, Hori M, Izumi M, Ozaki H, Karaki H. Species- and temperature-dependency of the decrease in myofilament Ca²⁺ sensitivity induced by beta-adrenergic stimulation. *Jpn J Pharmacol.* 2001 Jan;85(1):75–83.
81. Brixius K, Savvidou-Zaroti P, Mehlhorn U, Bloch W, Kranias EG, Schwinger RHG. Increased Ca²⁺-sensitivity of myofibrillar tension in heart failure and its functional implication. *Basic Res Cardiol.* 2002 May 1;97(1):111–7.
82. Wankerl M, Böhm M, Morano I, Rüegg JC, Eichhorn M, Erdmann E. Calcium sensitivity and myosin light chain pattern of atrial and ventricular skinned cardiac fibers from patients with various kinds of cardiac disease. *J Mol Cell Cardiol.* 1990 Dec;22(12):1425–38.
83. Vahl CF, Lange R, Bauernschmitt R, Herold U, Tischmeyer K, Hagl S. Analyzing contractile responses in demembranized pig papillary muscle fibres: the influence of calcium, resting force, and temperature. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1991 Dec;39(6):329–37.
84. Almodares Q, Wallentin Guron C, Thurin A, Fu M, Kontogeorgos S, Thunstrom E, et al. Larger right atrium than left atrium is associated with

all-cause mortality in elderly patients with heart failure. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2017 May;34(5):662–7.

85. Lam CSP, Cheng S, Choong K, Larson MG, Murabito JM, Newton-Cheh C, et al. Influence of Sex and Hormone Status on Circulating Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 2;58(6):618–26.

86. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. 2002 Jun;5(2):98–102.

87. Li XH, Xiao F, Li Y, Wang J, Song B, Yang Y, et al. [Investigations of influential factors of acute renal injury after coronary artery bypass grafting]. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2009 Oct 18;41(5):554–7.

88. Onk OA, Onk D, Ozcelik F, Gunay M, Turkmen K. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Coronary Artery Bypass Surgery and Its Detection Using Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *Cardiorenal Med*. 2016 May;6(3):216–29.

89. Caselli C, Prontera C, Liga R, De Graaf MA, Gaemperli O, Lorenzoni V, et al. Effect of Coronary Atherosclerosis and Myocardial Ischemia on Plasma Levels of High-Sensitivity Troponin T and NT-proBNP in Patients With Stable Angina. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Apr;36(4):757–64.

90. Caselli C, Prontera C, Liga R, De Graaf MA, Gaemperli O, Lorenzoni V, et al. Effect of Coronary Atherosclerosis and Myocardial Ischemia on Plasma Levels of High-Sensitivity Troponin T and NT-proBNP in Patients With Stable Angina. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Apr;36(4):757–64.

91. Casals G, Ros J, Sionis A, Davidson MM, Morales-Ruiz M, Jiménez W. Hypoxia induces B-type natriuretic peptide release in cell lines derived from human cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Aug;297(2):H550-555.

92. Kumagai Y, Iwayama T, Arimoto T, Kutsuzawa D, Hashimoto N, Tamura H, et al. Batrial volume, estimated using magnetic resonance imaging, predicts atrial fibrillation recurrence after ablation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2018;41(12):1635–42.

93. Cho D-H, Kim M-A, Choi J, Kim M-N, Park S-M, Kim H-L, et al. Sex Differences in the Relationship Between Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Coronary Artery Disease: From the Korean Women's Chest Pain Registry. *J Womens Health 2002*. 2018;27(7):912–9.

94. Ferreira RG, Worthington A, Huang C-C, Aranki SF, Muehlschlegel JD. Sex differences in the prevalence of diastolic dysfunction in cardiac surgical patients. *J Card Surg*. 2015 Mar;30(3):238–45.

95. Arif R, Farag M, Gertner V, Szabó G, Weymann A, Veres G, et al. Female Gender and Differences in Outcome after Isolated Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Does Age Play a Role? *PloS One*. 2016;11(2):e0145371.
96. Martínez-González B, Reyes-Hernández CG, Quiroga-Garza A, Rodríguez-Rodríguez VE, Esparza-Hernández CN, Elizondo-Omaña RE, et al. Conduits Used in Coronary Artery Bypass Grafting: A Review of Morphological Studies. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;23(2):55–65.
97. Buxton BF, Hayward PA. The art of arterial revascularization—total arterial revascularization in patients with triple vessel coronary artery disease. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013 Jul;2(4):543–51.
98. Anyanwu AC, Adams DH. Total Arterial Revascularization for Coronary Artery Bypass: A Gold Standard Searching for Evidence and Application. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep 18;72(12):1341–5.
99. Jabagi H, Tran DT, Hessien R, Glineur D, Rubens FD. Impact of Gender on Arterial Revascularization Strategies for Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2018 Jan;105(1):62–8.
100. Attia T, Koch CG, Houghtaling PL, Blackstone EH, Sabik EM, Sabik JF. Does a similar procedure result in similar survival for women and men undergoing isolated coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Mar;153(3):571-579.e9.
101. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012 Apr;41(4):734–44; discussion 744-745.
102. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(1):22–9.
103. Maceira AM, Cosín-Sales J, Roughton M, Prasad SK, Pennell DJ. Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010 Nov 11;12(1):65.
104. Savineau J-P, Marthan R, Dumas de la Roque E. Role of DHEA in cardiovascular diseases. *Biochem Pharmacol*. 2013 Mar 15;85(6):718–26.
105. Wu T-T, Chen Y, Zhou Y, Adi D, Zheng Y-Y, Liu F, et al. Prognostic Value of Dehydroepiandrosterone Sulfate for Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 5;6(5).
106. Pascual-Figal DA, Tornel PL, Nicolás F, Sánchez-Más J, Martínez MD, Gracia MR, et al. Sex hormone-binding globulin: a new marker of disease severity and prognosis in men with chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2009 Dec;62(12):1381–7.

107. Canoy D, Barber TM, Pouta A, Hartikainen AL, McCarthy MI, Franks S, et al. Serum sex hormone-binding globulin and testosterone in relation to cardiovascular disease risk factors in young men: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2014 Jun;170(6):863–72.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

A1 AR	Adenosin A1 Rezeptor
AK	Anitkörper
BMI	Body mass index
BNP	Brain natriuretic peptide
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Sulfatester des Dehydroepiandrosteron
ECLIA	Electro-chemiluminescence linked immunosorbent assay
ER	Estrogenrezeptor
FEV1	Einsekundenkapazität
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IP-3	Inisitol-Triphosphat-Rezeptor 3
L	Liter
LA	linker Herzvorhof
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MHC	Myosin heavy chain
µL	Mikroliter
µm	Mikrometer
mmol	Millimol

mN	Millinewton
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MV	Mitralklappe
NPRA/B	Natriuretic peptide receptor type A/B
NT-ProBNP	N-terminales Prohormon des BNP
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pCa	negative logarithmische Konzentration des Kalziums
proBNP	Prohormon des brain natriuretic peptide
RA	rechter Herzvorhof
sPAP	systolischer pulmonalerarterieller Druck
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion

II **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Studiendesign	19
Abbildung 2: Intraoperatives Vorhofohrresektat	23
Abbildung 3: Myokardtrabekel aus Herzvorhofohr	25
Abbildung 4: Eingespannte Probe	27
Abbildung 5: Kalziumbäder	28
Abbildung 6: Verteilung FEV-1	35
Abbildung 7: Rechtsatriale Flächenwerte	35
Abbildung 8: Inzidenz arterieller Hypertonie	36
Abbildung 9: MV E/A Verhältnis	36
Abbildung 10: Präoperative Kreatininserumspiegel	39
Abbildung 11: Postoperative Kreatininspiegel	39
Abbildung 12: Estradiolserumspiegel	40
Abbildung 13: Testosteronserumspiegel	40
Abbildung 14: NT-proBNP Serumspiegel	41
Abbildung 15: Anzahl venöser Bypässe	41
Abbildung 16: Linksatriale Kraftwerte	45
Abbildung 17: Rechtsatriale Kraftwerte	45

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Details Hormonanalytik	29
Tabelle 2: Demographische und klinische Patientendaten	33
Tabelle 3: Präoperative echokardiographische Daten	37
Tabelle 4: Linksatriale Kraftwerte bei Frauen versus Männern	42
Tabelle 5: Rechtsatriale Kraftwerte bei Frauen versus Männern	44
Tabelle 6: Links- und rechtsatriale Kraftwerte bei Frauen	46
Tabelle 7: Links- und rechtsatriale Kraftwerte bei Männern	47
Tabelle 8: Estradiol und Kraftentwicklung bei Frauen	49
Tabelle 9: Estradiol und Kraftentwicklung bei Männern	50
Tabelle 10: Testosteron und Kraftentwicklung bei Männern	51
Tabelle 11: NT-proBNP und Kraftentwicklung bei Frauen	52
Tabelle 12: NT-proBNP und Kraftentwicklung bei Männern	53

IV Danksagung

Auf ewig zu Dank verpflichtet

meinen Eltern Helga und Adnan, die mir den Weg ermöglicht haben,
Rainer Leyh und Constanze Bening, die mir den Weg geebnet haben,
meiner wundervollen Ehefrau Pam, die mit mir den Weg geht,
dem Ewigen, der mich auf dem Weg führt.

V Lebenslauf

VI Eigene Veröffentlichungen

Bening C, Alhussini K, Mazalu EA, Yaqub J, Hamouda K, Radakovic D, Schimmer C, Hirnle G, Leyh R. Impact of diabetes mellitus on the contractile properties of the left and right atrial myofilaments. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Nov.

Bening C, Mazalu EA, Yaqub J, Alhussini K, Glanowski M, Kottmann T, Leyh R. Atrial contractility and fibrotic biomarkers are associated with atrial fibrillation after elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Feb.

PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Aug.