



Universität Hamburg

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Aus der Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Direktor: Prof. Dr. Dr. med. H. Reichenspurner

Myokardiale Zellschädigung bei herzchirurgischen Operationen: Vergleich von CKMB, Troponin I und T in der Akutphase und im Langzeit-Follow Up

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Michael Böckelmann

Nienburg/Weser

Hamburg 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 31.05.2010

**Veröffentlichung mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg :**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. H. J. Krebber

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. C. Wagener

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. A. Doge-Khatami

Inhaltsverzeichnis

I Abbildungsverzeichnis

II Tabellenverzeichnis

III Abkürzungsverzeichnis

1	<u>FRAGESTELLUNG</u>	7
2	<u>EINLEITUNG</u>	9
3	<u>PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN</u>	14
3.1	STUDIENPROTOKOLL	14
3.2	PATIENTENPROTOKOLL	15
3.2.1	PRÄOPERATIVES VORGEHEN IN DER AKUTPHASE	16
3.2.2	INTRAOPERATIVES VORGEHEN IN DER AKUTPHASE	16
3.2.3	POSTOPERATIVES VORGEHEN IN DER AKUTPHASE	17
3.3	MESSPARAMETER IN DER AKUTPHASE	19
3.3.1	CKMB - MESSPARAMETER UND TESTVERFAHREN	20
3.3.2	TROPONIN T (TNT) - MESSPARAMETER UND TESTVERFAHREN	22
3.3.3	TROPONIN I (TNI) - MESSPARAMETER UND TESTVERFAHREN	23
3.4	PATIENTENUNTERSUCHUNGEN ZUM ZEITPUNKT DER OPERATION	25
3.5	PATIENTENUNTERSUCHUNG IM FOLLOW-UP (1 JAHR)	27
3.5.1	MESSPARAMETER	27
3.6	PATIENTENUNTERSUCHUNG IM FOLLOW-UP (10 JAHRE)	28
3.6.1	MESSPARAMETER	28
3.7	STATISTIK	28
4	<u>ERGEBNISSE</u>	31
4.1	ERGEBNISSE DER AKUT-PHASE	31
4.2	ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG EIN UND ZEHN JAHRE NACH OP (FOLLOW UP)	38
4.2.1	PRÄDIKTOREN DER MORTALITÄT	38
4.2.2	KORRELATIONEN DER PRÄDIKTOREN UND DER KONTROLLVARIABLEN (UNTEREINANDER UND MIT DEM OUTCOME)	41
4.2.3	MULTIVARIATE ANALYSEN - PRÄDIKTIVE ERGEBNISSE	46
4.2.3.1	MULTIVARIATE ANALYSEN MITTELS HIERARCHISCHER REGRESSIONSANALYSEN	46

4.2.3.2	ANALYSEN MITTELS ANOVA	53
4.2.4	TROPONIN I, TROPONIN T UND CKMB ALS VERLAUF IM FOLLOW UP NACH 10 JAHREN	58
4.2.5	MITTELWERTSUNTERSCHIEDE - QUARTILE DER PRÄDIKTOREN	62
4.2.5.1	UNTERSCHIEDE IN DEN QUARTILEN VON TROPONIN I	64
4.2.5.1.1	GESAMTMODELL	64
4.2.5.1.2	POST HOC – VERGLEICH (SCHEFFÉ – TEST) DER ANOVA	64
4.2.5.2	UNTERSCHIEDE IN DEN QUARTILEN VON TROPONIN T	65
4.2.5.2.1	GESAMTMODELL	65
4.2.5.2.2	POST HOC – VERGLEICH (SCHEFFÉ – TEST) DER ANOVA	65
4.2.5.3	UNTERSCHIEDE IN DEN QUARTILEN VON CKMB	66
4.2.5.3.1	GESAMTMODELL	66
4.2.5.3.2	POST HOC – VERGLEICH (SCHEFFÉ – TEST) DER ANOVA	66
4.2.6	TROPONIN I – SCHWELLENWERTFESTLEGUNG	68
4.2.6.1	LITERATURWERT	68
4.2.6.2	SCHWELLENWERTDEFINITION MITTELS ROC-ANALYSE	74
4.2.7	VERWENDUNG VON DURCHSCHNITTSWERTEN	79
4.2.8	SUBGRUPPENANALYSEN	84
4.2.8.1	SUBSTICHPROBE PATIENTEN MIT GERINGEM EF – WERT	84
4.2.8.2	SUBGRUPPE ÄLTERE PATIENTEN (ÜBER 70 JAHRE)	87
4.2.9	QUALITATIVE DATEN	88
5	<u>DISKUSSION</u>	92
5.1	PRÄDIKTORENANALYSE	93
5.2	SCHWELLENWERTANALYSE	96
5.3	EUROSCORE	99
5.4	LANGZEITÜBERLEBEN	100
5.5	QUALITATIVE DATENANALYSE	102
5.6	LIMITATIONEN DER ARBEIT	102
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	105
7	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	108
8	<u>DANKSAGUNG</u>	128
9	<u>LEBENS LAUF</u>	129
10	<u>EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG</u>	130

I ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Laborwerte nach Herzinfarkt.....	19
Abb. 2: Verlauf wichtiger Herzmarker bei einem Herzinfarkt	20
Abb. 3: Vergleich der Aussagekraft von CK-MB- Masse mit CK-MB Aktivität	21
Abb. 4: Troponin – Tropomyosin - Komplex	22
Abb. 5: Sterblichkeit innerhalb sechs Wochen nach Infarkt bei ansteigendem Trop I	24
Abb. 6: Fragebogen der Follow-Up Untersuchung	27
Abb. 7: Troponin T - Verlauf.....	32
Abb. 8: Troponin I - Verlauf.....	32
Abb. 9: CKMB - Verlauf.....	33
Abb. 10: Verteilung der Troponin I – Werte.....	33
Abb. 11: Verteilung der Troponin T – Werte	34
Abb. 12: Verteilung der CKMB – Werte	34
Abb. 13: Zusammenhang von Troponin T und CKMB.....	35
Abb. 14: Zusammenhang von Troponin I und CKMB.....	36
Abb. 15: Zusammenhang von Troponin I und Troponin T.....	37
Abb. 16: Zusammenhang Troponin I – Werte und Überlebensdauer	49
Abb. 17: Zusammenhang Adrenalin – Werte und Überlebensdauer	50
Abb. 18: Zusammenhang Dopamin – Werte und Überlebensdauer	51
Abb. 19: Überlebensanalyse zur Vorhersage der Überlebensdauer nach der OP.....	52
Abb. 20: Verlauf der Trop I - Werte, getrennt nach Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen	58
Abb. 21: Verlauf der Trop T - Werte, getrennt nach Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen	60
Abb. 22: Verlauf der CKMB - Werte, getrennt nach Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen	61
Abb. 23: ANOVA und Chi-Quadrat-Testung für Trop I in Quartilen für Überlebensdauer und generelles Überleben.....	64
Abb.24: ANOVA und Chi-Quadrat-Testung für Trop T in Quartilen für Überlebensdauer und generelles Überleben.....	65
Abb. 25: ANOVA und Chi-Quadrat-Testung für CKMB in Quartilen für Überlebensdauer und generelles Überleben.....	66
Abb. 26: Deskriptive Werte für Trop I, Trop T und CKMB in Quartilen	67
Abb. 27: Überlebensanalyse zur Vorhersage der Überlebensdauer nach der OP; getrennt nach den Subgruppen des Troponin I –Schwellenwertes (Literaturwert).....	69

Abb. 28: ROC-Kurve: Überleben nach einem Jahr in Abhängigkeit von Trop I zu t1 bis t6 oberhalb des Schwellenwerts	70
Abb. 29: ROC-Kurve: Überleben nach einem Jahr in Abhängigkeit von Trop I zu t1 bis t6 unterhalb des Schwellenwerts	71
Abb. 30: ROC-Kurve: Überleben nach 10 Jahren in Abhängigkeit von Trop I zu t1 bis t6 oberhalb des Schwellenwerts	72
Abb. 31: ROC-Kurve: Überleben nach 10 Jahren in Abhängigkeit von Trop I zu t1 bis t6 unterhalb des Schwellenwerts	73
Abb.32: ROC-Kurve: Überleben nach einem Jahr in Abh. von Trop I zu t1 bis t6	75
Abb.33: ROC-Kurve: Überleben nach 10 Jahren in Abhängigkeit. von Trop I zu t1 bis t6	76
Abb.34: ROC-Kurve: Überleben nach 1 Jahr in Abh. von Trop I zu t1 bis t6 (nur Personen aus dem vierten Quartil bezogen auf den Trop I - Maximalwert)	77
Abb.35: ROC-Kurve: Überleben nach 10 Jahren in Abh. von Trop I zu t1 bis t6 (nur Personen aus dem vierten Quartil bezogen auf den Trop I - Maximalwert)	78
Abb.36: ROC: Gesamtgruppe, Durchschnittswerte (aus t1 bis t6) und max. Werte Trop I im Vergleich	80
Abb. 37: Überlebensanalyse zur Vorhersage der Überlebensdauer nach der OP für die Subgruppe der Patienten mit einem postoperativen EF – Wert von 40 oder weniger	87

II TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Erhobene Messparameter während des Akut-Aufenthaltes	26
Tab. 2: Vermutete Prädiktoren der Mortalität, ein Jahr nach OP	39
Tab. 3: Vermutete Prädiktoren der Mortalität, zehn Jahre nach OP	40
Tab. 4: Übersicht Korrelationen aller Kontrollvariablen mit den Kriteriumsvariablen.....	41
Tab. 5: Einzelkorrelationen der Prädiktoren mit den Kriteriumsvariablen	42
Tab. 6: Kontrollvariablen untereinander und mit den Prädiktoren.....	43
Tab. 7: Übersicht Korrelationen aller potentiellen Kontrollvariablen mit Outcome	44
Tab. 8: Korrelationen zwischen Trop I bzw. Trop T mit Post EKG und Post Echo.....	45
Tab. 9: Vorhersage des generellen Überlebens der Patienten.....	47
Tab. 10: Vorhersage der Überlebensdauer der Patienten.....	48
Tab. 11: Multivariate Prädiktoren der Mortalität, 1 Jahr und 10 Jahre nach der OP	53
Tab. 12: ANOVA für den Faktor unter oder gleich/über Troponin I Schwellenwert.....	54
Tab. 13: ANOVA für den Faktor unter oder gleich/über Troponin T Schwellenwert.....	55
Tab. 14: ANOVA für den Faktor unter oder gleich/über CKMB Schwellenwert	56
Tab. 15: Deskriptive Werte einiger Variablen unter oder über den Schwellenwerten der Prädiktoren	57
Tab. 16: Quartile der maximalen Trop I Konzentration und Mortalität, ein Jahr und 10 Jahre nach der OP	62
Tab. 17: Regressionen mit Trop I, Trop T und CKMB; AV = Überleben nein/ja nach 10 Jahren	82
Tab. 18: Regression Trop I-Werte zu t4 und t5, AV = Überleben nein/ja nach 10 Jahren	83
Tab. 19: Vorhersage der Überlebensdauer für die Subgruppe Post EF größer als 0,4	85
Tab. 20: Vorhersage der Überlebensdauer für die Subgruppe der Patienten mit einem postoperativen EF – Wert von 0,4 oder weniger	86
Tab. 21: ANOVA für Subgruppe ältere Patienten.....	88
Tab. 22: Regression; AV = Belastbarkeit im Vergleich zu Freunden.....	89
Tab. 23: Regression; AV = Befinden im Vergleich zum Zeitpunkt vor der OP	90
Tab. 24: Regression; AV = Vorhandensein erneuter OP	90
Tab. 25: Regression; AV = Kann selbst einkaufen.....	90

III ABKÜRZUNGEN

ACT	Activated clotting time
ACVB	aortokoronarer Venenbypass
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
Anova	analysis of variance
AP	Angina pectoris
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinin - Kinase
CKMB	Creatinin - Kinase - Muscle - Brain
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CTnI	cardiales Troponin I
CTnT	cardiales Troponin T
EF-Wert	Ejektionsfraktion-Wert
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELISA	Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay
HAES	Hydroxyethylstärke
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IABP	Intraaortale Ballonpulsation
IPS	Intensivpflegestation
LDH	Lactatdehydrogenase
LIMA	Linke Arteria mammaria interna
LV	Linker Ventrikel
MG	Molekulargewicht
MI	Myokardinfarkt
MS	Mitralklappenstenose
NYHA	New York Heart Association
PEEP	positive endexpiratory pressure
PMI	Perioperativer Myokardinfarkt
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
RV	Rechter Ventrikel
R-Wert	Korrelationskoeffizienten-Wert
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
US	Ultraschall
VP	Versuchsperson
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVD	Zentraler Venendruck

1 Fragestellung

Während oder in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit herzchirurgischen Operationen kommt es nicht selten zu vorübergehenden, aber auch zu dauerhaften Schädigungen des Herzmuskels (Katus et al. 1991, Etievent et al. 1995, Tuman 1991, Miyazawa et al. 1985, Birdi et al. 1997, Balderman et al. 1980). Verschiedene Ursachen können für die Schädigung verantwortlich sein. Die erforderliche Verwendung der Herz-Lungen-Maschine mit Abklemmung der Aorta ascendens und myokardialer Ischämie und Reperfusion, die elektromechanische Stilllegung des Herzens durch intermittierende Ischämie oder Kardioplegieverfahren, die Freisetzung von Gerinnungsmechanismen, die Aktivierung von Enzymen mit nachfolgender Entzündung oder Apoptose oder die Freisetzung embolischen oder kalkhaltigen Materials mit Gefäßverschluss werden diskutiert (Bolli 1990, Vaage et al. 1993, Podesser et al. 1995, Menasche et al. 1991, Menasche et al. 1989, Roe et al. 1977, Cobbaert et al. 1997, Bateman et al. 1984, Moore et al. 1977, Brewer et al. 1973). In Summe stellen diese Beeinträchtigungen nach wie vor eine ernstzunehmende Komplikationsmöglichkeit des Eingriffes dar und können zudem einen entscheidenden Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung haben (Conley et al. 1978, Fennell et al. 1979, Oberman et al. 1980, Sivertssen et al. 1980, Burton et al. 1981, Roberts 1982, Namay et al. 1982, Svedjeholm et al. 1998).

Zur Sicherung der Diagnose der perioperativen Schädigung und eines möglichen Infarktes werden neben der Bewertung des klinischen Verlaufs, neuen Schmerzereignissen und Veränderungen des Elektrokardiogramms die Befunde der Echokardiographie des Herzens mit Veränderungen der Kontraktilität angeführt (Willems et al. 1985, Griesmacher et al. 1990, Jain et al. 1994). Diese Kriterien diskriminieren aber im Zusammenhang mit der Operation das Ereignis häufig nicht in ausreichendem Maße (Jain et al. 1997, Hodakowski et al. 1996, Force et al. 1990, Sadony et al. 1998). Eine besondere Bedeutung kommt in diesen Fällen der Messung von biochemischen Parametern zu. Die Analyse der Kreatinkinase CK-MB, von Troponin T und Troponin I ist für die Diagnostik des Herzinfarktes in vielen Studien ausführlich beschrieben (Katus et al. 1992, Mair et al. 1992, Jacquet et al. 1998, DePaulis et al. 1998, Gulbis et al. 1990, Bonnefoy et al. 1998). Auch bei herzchirurgischen Eingriffen sind diese Parameter mit unterschiedlicher Qualität und differenzierten Zeitverläufen in der Literatur genannt (Duke et al. 1990, Seguin et al. 1988, Greenson et al. 2001, Jambroes et al. 1986, Haagensen et al. 1988, Triggiani et al. 1994). Die Abgrenzung von reversiblen Schäden des operativen Verfahrens und kleineren Infarktarealen zu einem substantiellen Zelluntergang gelingt aber nicht immer und auch die Folgen der Schädigung und deren

prognostischer Wert werden kontrovers diskutiert (Roberts 1982, Espinoza et al. 1974, Codd et al. 1978, Gray et al. 1982, Jain 1992, Chaitman et al. 1983, Val et al. 1983).

Die vorliegende Arbeit vergleicht die Wertigkeit der biochemischen Marker zur Diagnostik der myokardialen Schädigung und des Myokardinfarkts unter Bezugnahme auf klinische Ereignisse wie Outcome und der Notwendigkeit von Katecholaminen zur Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktion. Bewertet werden zudem eine Reihe von klinischen Parametern wie zum Beispiel die Veränderung der linksventikulären Funktion in Abhängigkeit von entsprechenden Vorbefunden, die Länge der erforderlichen Behandlung auf der Intensivstation und eine begleitende Risikoeinschätzung mittels eines Score-Systems. Neben der Aussagefähigkeit der genannten Indikatoren zur Bewertung der akuten perioperativen Phase der Herzoperation untersucht die vorliegende Arbeit die Wertigkeit der genannten Parameter für den Langzeitverlauf. Ein Jahr und zehn Jahre nach der Herzoperation wurden die Patienten zum Überleben und zu ihrem aktuellen Befinden im Vergleich zu ihrer Altersgruppe und zum Vorbefund befragt. In einer statistischen Analyse und Bewertung wurde die Aussagekraft der einzelnen Prädiktoren untersucht und der Bezug zu den anderen Verlaufsparemtern hergestellt.

Die vorliegende Längsschnittstudie befasst sich im Weiteren mit statistischen Modellen zur Vorhersage des Überlebens nach einer OP am Herzen. Neben der Frage nach den Markern und den Parametern, welche am ehesten für diese Vorhersage in Frage kommen, und den dafür relevantesten Zeitpunkten einer Messung beschäftigt sich die Studie auch mit metamethodischen Fragestellungen hinsichtlich der vergleichenden Betrachtung alternativer Modelle, z. B. zur Errechnung eines Schwellenwertes der untersuchten Enzyme versus einer Gesamtbetrachtung der Enzymaktivität.

2 Einleitung

Ein optimaler Marker für die Diagnostik von Herzmuskelschäden sollte folgende Kriterien erfüllen: Er sollte eine hohe Sensitivität und Spezifität besitzen, folglich in ausreichender Konzentration im Herzmuskel vorhanden sein, aber nicht oder nur in geringen Mengen in anderen Gewebearten vorkommen (Katus et al. 1991, Warren et al. 1977, Gardner et al. 1987, Strom et al. 1979). Zudem sollte der Nachweis in direktem zeitlichen Zusammenhang zum Geschehen und idealerweise proportional zum Ausmaß der Schädigung ansteigen (Mair et al. 1993, Delva et al. 1978, Harff et al. 1998, Greaves et al. 1996). Die etablierten Enzyme wie CK und CKMB erfüllen diese Anforderungen nicht in ausreichendem Maße und auch das Myoglobin hat eine hohe Sensitivität, aber eine eingeschränkte Spezifität, da es auch im Skelettmuskel vorkommt (Van Lente et al. 1987, Mair et al. 1995, Adams et al. 1993, Bassand et al. 2007).

Der Nachweis myokardspezifischer Proteine wie Troponin T oder Troponin I, die normalerweise nicht im Blutkreislauf zirkulieren, gestattet das Erkennen auch kleinster Schädigungen der Herzmuskelzelle mit einer hohen Sensitivität und Spezifität (Katus et al. 1991, Etievent et al. 1995, Katus et al. 1991, Mair et al. 1994, Mair 1997, Hamm et al. 1992, Carrier et al. 2000, Apples et al. 2002). Die ersten Untersuchungen in diesem Zusammenhang erfolgten bei der Diagnostik der instabilen Angina pectoris (Braunwald 1989, Katus et al. 1992, Hamm et al. 1992, Hamm et al. 2000, Hamm et al. 1997, Mair et al. 1992). Große Studien belegen den Zusammenhang mit nachfolgenden Komplikationen und verweisen im umgekehrten Fall auch auf eine günstige Prognose bei Fehlen von Troponin (Etievent et al. 1995, Adams et al. 1993, Adams et al. 1994, Bakker et al. 1994, Hamm 1999). Durch die neuen Enzymparameter konnte, auch ohne den belegten Zelluntergang von größeren Arealen des Herzmuskelgewebes, eine Risikostratifizierung und damit eine Therapieentscheidung erfolgen (Heeschen et al. 1999, Jurlander et al. 2000, Adams et al. 1994).

Erste Veröffentlichungen in „Circulation“ Anfang der neunziger Jahre von der Arbeitsgruppe Adams et al. aus St. Louis und anderen Autoren zeigten eine hohe Spezifität der Troponine zur Erkennung einer Herzmuskelschädigung (Adams et al. 1994, Katus et al. 1989, Hamm et al. 1992). Publikationen in 1996 und 1997 aus dem "New England Journal of Medicine" von Hamm et al. und Ohman et al. sicherten die Diagnose des Zelluntergangs bei Myokardischämie und belegten den Zusammenhang zur 30-Tages-Mortalität im Sinne einer Risikostratifizierung (Hamm et al. 1997, Ohman et al. 1996). Diese Erkenntnisse machte man sich in der Folge auch bei der Diagnose einer Zellschädigung bei invasiv-

interventionellen Herzkatheterverfahren und bei herzchirurgischen Eingriffen zu nutzen. Die Bewertung des Vorbefundes und das interventionelle und operative Ergebnis ergaben vordem nur eine subjektive, vom Untersucher oder Operateur abhängige klinische Einschätzung von Risiko und Prognose, ließen aber keine gesicherten Aussagen zu (Svedjeholm et al. 1998, Chaitman et al. 1983, Costa et al. 2001).

Die Suche nach objektiven und zuverlässigen Parametern neben der Entwicklung von Score-Systemen wie zum Beispiel dem Euroscore (Roques et al. 1999) schien aber geboten. Zum Zeitpunkt des Beginns dieser vorliegenden Untersuchung in den Jahren 1995 und 1996 versprachen die Troponine eine genauere Beschreibung der Zellschädigung am Myokard. In den folgenden Jahren untersuchten einige Arbeitsgruppen den Verlauf der genannten Herzenzyme bei herzchirurgischen Verfahren. In der Zeit von 1997 bis 1998 bewerteten Costa et al. die Inzidenz und Signifikanz von Enzymerhöhungen in der großangelegten ARTS Studie (Arterial Revascularization Therapies Study) bei 1205 Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterzogen und publizierten die Ergebnisse in 2001 (Costa et al. 2001).

Neben der Entwicklung von schonenden Verfahren der Bypass- und Klappenchirurgie wurden in den vergangenen Jahren die Bedeutung von myokardialer Protektion während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine intensiv untersucht (Hearse et al. 1975, Engelman et al. 1978, Berger et al. 1981, Buckberg 1988, Carrier et al. 1998). Ziel war eine Verbesserung der Ischämietoleranz mit vermindertem Metabolismus zum Beispiel durch Hypothermie und Einsatz von modifizierter kardioplegischer Lösung. Es konnten in der Folge unterschiedliche Mechanismen der Freisetzung der Enzyme nach dem induzierten Herzstillstand und der Reperfusion nachgewiesen werden und führten zur Entwicklung der Operation am schlagenden Herzen (Taggart et al. 1997, Kallner et al. 1994, Uchino et al. 1994, Knothe et al. 1996, Hamm et al. 1992, Duke et al. 1990, Hacker et al. 1980, Triggiani et al. 1994).

Die wichtigste und häufigste Komplikation bei kardiochirurgischen Operationen bleibt der lokalisierte, regional begrenzte Myokardinfarkt (Conley et al. 1978, Val et al. 1983, Oberman et al. 1978, Costa et al. 2001, Langou et al. 1977, Bulkley et al. 1977). Dieser findet sich bei allen Arten der Herzchirurgie, wird bei koronarer Revaskularisation allerdings am häufigsten beobachtet (Tuman 1991). Die klinische und prognostische Bedeutung eines perioperativen Myokardschadens wird kontrovers beurteilt. In Abhängigkeit von der Zahl der geschädigten Herzmuskelzellen, der Größe des Areals in Abgrenzung zu diffus verteilten Schäden und der Lokalisation können Langzeitfolgen sehr unterschiedlich ausfallen (Moore et al. 1977, Brewer et al. 1973, Qureshi et al. 1983, Assad-Morell et al. 1975, Brindis et al. 1984, Burns et al. 1989).

Zahlreiche Autoren stellen einen Zusammenhang zwischen Myokardinfarkt und operativer Mortalität her, sehen aber auch Auswirkungen auf die Überlebensrate im weiteren Verlauf. Andere Untersucher sehen den Einfluss auf die operative Mortalität, aber eben keine Veränderung des Überlebens nach Entlassung aus dem Krankenhaus im Vergleich zu Patienten, die keinen perioperativen Schaden erlitten haben (Force et al. 1990, Sadony et al. 1998, Assad-Morell et al. 1975, Eugene et al. 1985, Chaitman et al. 1983). Die Rate der operativen Mortalität von Patienten mit einem Myokardinfarkt während des Eingriffes wird mit 3 bis 34 % angegeben (Svedjeholm et al. 1998, Val et al. 1983, Oberman et al. 1978, Costa et al. 2001, Bulkley et al. 1977, Roberts et al. 1983). Entsprechende Fünfjahresüberlebensraten schwanken zwischen 76,1% und 94,3 % (Svedjeholm et al. 1998, Gray et al. 1982, Chaitman et al. 1983). Einzig im Vergleich zum Myokardinfarkt ohne Herzoperation wird der perioperativen Schädigung eine geringere prognostische Implikation beigemessen (Hodakowski et al. 1996, Moore et al. 1977, Brener et al. 2002, Conley et al. 1978, Codd et al. 1978, Chaitman et al. 1983).

Die vorliegende Arbeit vergleicht zunächst den Verlauf der drei herzspezifischen Enzyme CKMB, Troponin T und Troponin I als Messparameter der Akutphase vor, während und nach der Operation unter der Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. In einem zweiten Teil wird die Aussage einer perioperativen Enzymerhöhung in Beziehung zum Überleben der Herzerkrankung nach einem und nach zehn Jahren gesetzt. Nachdem die Troponine in den folgenden Jahren in der Routine der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes und der instabilen Angina pectoris etabliert wurden, gibt es erst in den letzten 5 Jahren Studien, die das Überleben der Herzpatienten im Langzeitverlauf nach Herzoperation in Bezug zu einer Erhöhung der kardialen Enzyme untersuchen.

Eine Untersuchung von erhöhten CKMB-Werten und einer Drei-Jahres-Mortalität nach perkutaner und chirurgischer Revaskularisation von der Arbeitsgruppe Brener et al. wies eine unabhängige Korrelation dieser Parameter auf (Brener et al. 2002). Im Jahr 2005 publizierten Onorati et al. den Verlauf von Troponin I und den prognostischen Wert 12 Monate nach Bypass-Operation (Onorati et al. 2005). Die Arbeitsgruppe von Lehrke et al. beobachtete 204 Patienten im Verlauf von 28 Monaten nach Bypass- und Klappen-OP, die zum Teil einen erhöhten Troponin-T- Wert aufwiesen und beschrieb einen Zusammenhang von erhöhten Werten und höherer Mortalität (Lehrke et al. 2004). Bisher allerdings weist keine bekannte Untersuchung einen längeren Zeitraum (mehr als 3 Jahre) nach Herzoperation auf und versucht, die unterschiedliche Aussagekraft der klinischen Ereignisse, vor allem aber die einer Erhöhung der enzymatischen Aktivität der Troponine und von CKMB im Langzeitverlauf, zu belegen. Die prognostische Signifikanz eines perioperativen Myokardschadens

für den Langzeitverlauf wird wie beschrieben kontrovers diskutiert, ein Verfahren zur sicheren Bewertung der Folgen dieser Schädigung zumindest ohne eine erneute invasive Untersuchungen wie der Koronarangiographie fehlt bislang.

Für die Risikoadjustierung der Sterblichkeit nach herzchirurgischen Eingriffen wird im europäischen Raum neben einer Verlaufskontrolle der Enzymaktivitäten, der Euroscore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) verwendet (Roques et al. 1999). Dieses Risikoadjustierungsmodell wurde anhand der Daten von 19.030 herzchirurgischen Patienten aus acht europäischen Ländern entwickelt, die im Jahr 1995 behandelt wurden. Die beobachtete Sterblichkeit nach koronarchirurgischen Operationen lag damals in dieser Patientengruppe bei 3,4%. Die 30-Tage-Sterblichkeitsrate nach koronarchirurgischen Operationen lag in Deutschland im Jahr 2002 und 2003 mit 3,26% bzw. 3,27% etwas niedriger (Roques et al. 2003).

Eine Prognose für das weitere Überleben bei komplikationsloser Operation und unauffälligem postoperativen Verlauf ist in der Regel anhand des klinischen Verlaufes gut möglich. Bei einer perioperativen Schädigung sind prognostische Aussagen bisher nicht sicher zu treffen (DePaulis et al. 1998, Gulbis et al. 1990, Bonnefoy et al. 1998, Mangano 1995, Astorri et al. 1996, Hake et al. 1990, Farah et al. 1984). Insbesondere können bislang keine Kriterien oder Grenzwerte definiert werden, die zwischen dem unausweichlichen Schaden des Verfahrens der Operation durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und dem substanzialen Myokardschaden durch Zelluntergang unterscheiden (Bolli 1990, Gulbis et al. 1990, Bonnefoy et al. 1998, Astorri et al. 1996, Hake et al. 1990, Farah et al. 1984). Bei Patienten mit chronischer oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz können erhöhte Konzentrationen kardialer Enzyme mit Ausnahme von Troponin I gefunden werden (Griesmacher et al. 1990, Graeber et al. 1986, Prellwitz et al. 1996, Harff et al. 1998). Erhöhte Plasmaspiegel von CKMB wurden auch nach Verbrennungen, nach epileptischen Anfällen, bei Vergiftungen, Hypothyreose, nach Darminfarkten, aber auch bei Hypo- oder Hyperthermie gefunden (Balderman et al. 1980, Katus et al. 1995, Bodor et al. 1997, Sabri et al. 1991, Kaya et al. 2009, Göser et al. 2006).

Neueste Untersuchungen zeigen auch einen Zusammenhang von steigendem kardialen Troponin I und einer Myokardschädigung vermittelt durch eine Autoimmunreaktion, ausgelöst zum Beispiel durch eine Myokarditis (Göser et al 2006). In der Vergangenheit konnte mehrfach gezeigt werden, dass Troponin I eine Funktion in der Pathogenese von Herzmuskelerkrankungen haben könnte (Kaya et al. 2008, Ilva et al. 2008, Pettersson et al. 2009, Leuschner et al. 2008, Kawai 1990). Zum einen wurde gezeigt, dass bei Mäusen

monoklonale Antikörper eine dilatative Kardiomyopathie induzieren können (Petaja et al 2009, Miettinen et al. 2008, Shmilovich et al. 2007, Wallukat et al. 1995, Okazaki et al 2003). Zum anderen weisen Autoantikörper gegen kardiales Troponin I in humanen Seren bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom darauf hin, dass vor diesem Ereignis eine Immunreaktion bereits stattgefunden haben könnte (Horwich et al. 2009, Okazaki et al. 2003, Metzler et al. 1997, Mair et al. 1991, Kawai 1999, Landsberger et al. 2008, Dorner et al. 2005, Kaya et al. 2008).

Alles in allem scheinen die Troponine mehr als andere vergleichbare Enzymsysteme pathologische Vorgänge an der Herzmuskelzelle zu kennzeichnen und haben möglicherweise eine entscheidende Rolle bei der Erkennung von reversibler Schädigung und Zelluntergang des Myokards auch unter den besonderen Bedingungen einer kardiochirurgischen Intervention (Petaja et al. 2009).

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studienprotokoll

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission wurden zunächst insgesamt **230** Patienten in die Studie aufgenommen, die sich in der CardioClinic - Klinik für Herzchirurgie am Jerusalem Krankenhaus in Hamburg aufgrund einer koronaren Herz- oder Klappenerkrankung einer Operation mit Herz-Lungen-Maschine unterziehen mussten. Alle Patienten wurden ausführlich über ihre Teilnahme an der Studie aufgeklärt und erteilten schriftlich ihr Einverständnis. Sie wurden im Zeitraum von Juli 1995 bis Dezember 1995 herzchirurgisch operiert, wobei sowohl aortokoronare Venenbypassoperationen (ACVB) als auch Klappenoperationen, aber auch Kombinationseingriffe aus Bypass- und Klappenversorgung durchgeführt wurden.

Allen Patienten wurde ein Tag präoperativ Blut abgenommen sowie ein Elektrokardiogramm geschrieben und Blutdruck und Herzfrequenz bestimmt. Zur erneuten Blutabnahme kam es unmittelbar nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine, drei Stunde postoperativ, sechs und 24 Stunden postoperativ und drei Tage (72 Stunden) nach der Operation. Alle Abnahmen waren in den Routineablauf eingebunden und führten nicht zu einer Mehrbelastung der Patienten. Aus den Blutproben wurden CK/MB Masse, Troponin T - und Troponin I - Konzentration bestimmt.

Ein Jahr und zehn Jahre nach dem Eingriff wurden die Patienten mittels eines Fragebogens und Telefoninterviews über ihr Befinden befragt. Sowohl das Überleben, eine mögliche erneute oder progrediente Herz-Kreislauf-Erkrankung mit erneuter Operation oder ein erneuter interventioneller kardiologischer Eingriff wurden erfragt und auch detailliert nach der Bewertung der Belastungsfähigkeit und dem Befinden geforscht. Das Datum und die Umstände eines eventuellen Todes im Beobachtungszeitraum wurden eruiert. Es konnten Informationen über alle 230 Patienten gewonnen werden.

Eingeschlossen wurden allerdings nur **203** Patienten, die zum Zeitpunkt 10 Jahre nach OP noch lebten oder anamnestisch gesichert an einer primären Herzerkrankung verstarben. 27 Patienten, die an einer anderen Ursache als der Herzerkrankung verstarben oder bei denen nicht geklärt werden konnte, woran sie verstorben waren, wurden aus der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen.

3.2 Patientenprotokoll

Die Patienten der Untersuchungsgruppe kamen aus Norddeutschland, vorwiegend aus dem Großraum Hamburg. Es waren 49 weibliche und 154 männliche Patienten im Kollektiv. Die Patienten waren im Durchschnitt 64,52 Jahre alt, der jüngste Patient war 39 Jahre alt, der älteste war 82 Jahre alt. Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Operation alle in einem stabilen Kreislaufzustand, die Indikation zur Operation war elektiv, in einigen Fällen auch dringlich, ein instabiler Kreislaufzustand stellte grundsätzlich ein Ausschlusskriterium dar, eine instabile Angina pectoris bei stabiler Kreislaufsituation allerdings nicht.

Die Mehrheit der Patienten (160) unterzog sich einer Bypass-Operation, 20 Patienten wurde eine Aortenklappe implantiert, 6 Patienten unterzogen sich einer Mitralklappen-Operation, bei 12 Patienten wurde eine kombinierte Bypass-Operation und Aortenklappenersatz durchgeführt, bei 4 Patienten erfolgte eine kombinierte Bypass- und Mitralklappen-Operation. Bei 40 Patienten wurde zusätzlich zur aortokoronaren Bypass-Versorgung die innere Brustwandarterie (LIMA) als zusätzliches Gefäß angeschlossen (25%).

In der Anamnese wurden sämtliche Vorerkrankungen erfasst, ebenso wie die Ejektionsfraktion, das Vorliegen eines Infarktes in den zurückliegenden drei Monaten und wesentliche Labordaten wie Blutbild, Gerinnung und Nierenfunktionswerte. Im Verlauf wurden neben den genannten Enzymveränderungen Parameter der Kreislauffunktion gemessen, der Verbrauch von Medikamenten zur Steigerung der Pumpfunktion (Katecholamine) sowie der Einsatz eines Phosphodiesterase III-Hemmers (Enoximon). Während der Operation wurden die Länge des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine und die Zeit der Aortenabklemmung erfasst. Aufgeführt wurden zudem der Einsatz der Intraaortalen Ballonpulsation (IABP) sowie die Länge der postoperativen Beatmung, die Länge des Intensivaufenthaltes und der gesamten Krankenhausbehandlung. Des Weiteren wurde eine Risikobewertung mit Hilfe des Euroscore vorgenommen.

Bewertet wurden zudem im Anschluss an die herzchirurgische Versorgung die Vollständigkeit der koronaren Revaskularisation und die Notwendigkeit von erneuter Operation zur Revision oder zur Behandlung von Nachblutungen. Nach der Operation wurde neben dem EKG mittels Echokardiographie die Pumpfunktion (EF) erneut gemessen. In der Untersuchung wurde der perioperative Myokardinfarkt definiert durch neue Q-Wellen oder R-Verlust von 25 % in mindestens zwei Ableitungen des EKGs.

3.2.1 Präoperatives Vorgehen in der Akutphase

Die Patienten erhielten zur vorabendlichen Prämedikation 0,25 mg Dikaliumchlorazepat pro kg Körpergewicht. Am Operationstag erhielt jeder Patient auf der peripheren Station 30 Minuten vor Transfer in die operative Einheit 0,1 mg pro kg Körpergewicht Midazolam i.m. sowie 0,5 mg Atropin i.m. Die letzte orale Nahrungsaufnahme erfolgte spätestens 8 Stunden, die letzte orale Flüssigkeitsaufnahme spätestens 6 Stunden vor dem Transfer in den Operationsbereich.

Nach dem Eintreffen im Anästhesieeinleitungsraum wurden dem Patienten ein peripherer Venenzugang 16 G (Braunüle®, B. Braun Melsungen, Melsungen, Deutschland) sowie eine arterielle Kanüle 20 G (Abbocath®, Abbott, Wiesbaden, Deutschland) nach Durchführung des Allentests in die linke Arteria radialis gelegt. Jeder Patient erhielt außerdem zwei zentralvenöse Zugänge. Nach ausreichender lokaler Infiltrationsanästhesie der rechten mittleren Halsregion wurden ein Dreilumenkatheter der Größe 14 G (Hydrocath®, Baxter, Unterschleißheim, Deutschland) sowie eine 8-F-Katheterschleuse (Baxter, Unterschleißheim, Deutschland) gelegt. Bei Ankunft im Anästhesieeinleitungsraum wurde jedem Patienten ein fünfpoliges EKG mit den Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger sowie der Brustwandableitung V 5 nach Wilson angelegt. Die zentralvenöse Druckableitung (ZVD) erfolgte über den medialen Schenkel des Trilumenkatheters mittels eines Druckwandlers, der mit dem Siemens Monitoringsystem Sirecust 1281 (Siemens, München, Deutschland) verbunden war. Die arterielle Druckableitung erfolgte über die gelegte 20G-Kanüle in der Arteria radialis links ebenfalls über einen Druckwandler, der mit dem oben beschriebenen Monitorsystem verbunden war. Die Körperkerntemperatur wurde über eine oesophageal gelegene Temperatursonde gemessen, die nach der Intubation der Patienten platziert wurde.

3.2.2 Intraoperatives Vorgehen in der Akutphase

Nachdem die beschriebenen peripheren und zentralen Zugänge gelegt wurden, erhielt jeder Patient für den Zeitraum bis zum Beginn der extrakorporalen Zirkulation 500 ml einer kristalloiden Infusionslösung. Vor Narkoseeinleitung wurde 1 mg Pancuroniumbromid zur Präcurarisierung gegeben. Zur Narkoseeinleitung wurde den Patienten Flunitrazepam (0,015 mg/kgKG i.v.), Sufentanil (0,75 µg/kgKG i.v.) sowie Pancuroniumbromid (0,1 mg/kgKG i.v.) verabreicht. Nach Präoxygenierung erfolgte die orotracheale Intubation. Bei den männlichen Patienten wurde in der Regel ein Tubus der Größe 8,0, bei den weiblichen Patienten ein Tubus der Größe 7,5 verwendet. Zur Aufrechterhaltung der Narkose bis zur EKZ und danach erhielten die Patienten Isofluran in einer Konzentration von 0,2 bis 1,5 Vol. %.

Die Narkosetiefe wurde über Herzfrequenz, Blutdruckverhalten, Pupillenweite und vegetative Reaktionen, wie z. B. Schwitzen der Patienten, gesteuert.

Zum Operationsbeginn, vor Hautschnitt, erhielten die Patienten 1,0 µg/kgKG Sufentanil i.v. sowie vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation 0,01 mg/kgKG Flunitrazepam i.v. und 0,1 mg/kgKG Pancuronium als Repetitionsdosis. Außerdem wurde den Patienten Sufentanil kontinuierlich über den gesamten Operationszeitraum in einer Dosis von 0,05 mg/h i.v. verabreicht. Nach der medianen Sternotomie wurden die Patienten mittels Kanülen in der Aorta ascendens und im rechten Vorhof an die Herz-Lungen-Maschine (HLM), (Hersteller Jostra, Oxygenator Capiox SX™), angeschlossen. Als Primingfüllung enthielten der Oxygenator und das HLM-Schlauchsystem 1350 ml kristalliner Lösung in der Zusammensetzung Ringerlactat 1000 ml, Natriumbicarbonat 8,4 % 100 ml und 250 ml Mannitol 20 %. Es erfolgte nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) eine Abkühlung der Körperkerntemperatur auf 27°C und nach Wiedereröffnung der Aorta eine Wiederaufwärmung auf 37°C. Bei den Herzklappen- und Kombinationsoperationen erfolgte die Perfusion der Koronararterien zur Kardioplegie im sogenannten Eppendorfer Kardioplegieverfahren, wobei maximal 500 ml verwendet wurden (Kalmar et al. 1975). Die operative Versorgung der Koronargefäße erfolgte in intermittierender Cross-Clamp-Technik. Es wurde neben der inneren Brustwandarterie (LIMA) ausschließlich autologes Venenmaterial verwendet, bei den Klappen wurden sowohl biologische Implantate als auch Kunstklappen eingesetzt.

3.2.3 Postoperatives Vorgehen in der Akutphase

Nach OP-Ende wurde die intraoperativ begonnene Analgesie zwei Stunden kontinuierlich weitergeführt. In der ersten Stunde postoperativ erhielten die Patienten 0,05 µg/kgKG Sufentanil i.v. und in der zweiten Stunde postoperativ 0,025 µg/kgKG Sufentanil i.v. Anschließend erhielten die Patienten peripher wirksame Analgetika als Suppositorium (z. B. Diclofenac, Paracetamol) bei Bedarf. Das prä- und intraoperative Monitoring mit fünfpoliger EKG-Ableitung, invasiver Messung von arteriellem Blutdruck und zentralvenösem Druck wurde in dem postoperativen Untersuchungszeitraum kontinuierlich weitergeführt. Zusätzlich wurden die Diurese, die Volumenzufuhr und Volumenverluste und die üblichen Laboruntersuchungen durchgeführt.

Jeder Patient erhielt postoperativ bei einer activated clotting time (ACT) unter 130 sec Heparin in der Dosierung 100 I.E./kgKG/12 h kontinuierlich intravenös verabreicht. Zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Druckes von über 65 mmHg erhielten die

Patienten, wenn die Volumenzufuhr ausreichend und in der arteriellen Druckkurve kein Volumenmangel sichtbar war, als Katecholamin Suprarenin in der standardisierten Dosis 0,04 mg pro ml kristalloider Lösung kontinuierlich appliziert. Die Katecholamingabe war auf 5 µg/kgKG/Minute begrenzt, bei einem weiteren Bedarf an Kreislaufunterstützung wurde eine intraaortale Ballonpumpe implantiert. Überstiegen die zentralen Venendrucke die vorher festgelegte obere Grenze von 10 mmHg, so wurde den Patienten Glyceroltrinitrat in der Dosierung von 1 mg pro ml Infusionslösung mit bis zu 2 µg/kgKG/Minute intravenös verabreicht. Bei Blutdruckwerten mit einem arteriellen Mitteldruck von über 100 mmHg bekamen die Patienten zunächst ebenfalls Glyceroltrinitrat in der oben beschriebenen Dosierung verabreicht, bei weiter bestehenden hypertonen Blutdruckwerten wurde zusätzlich Nifedipin in der Dosierung von 0,1 mg pro ml Infusionslösung intravenös appliziert. Nifedipin wurde mit bis zu 0,2 µg/kgKG/Minute verabreicht.

Die Volumentherapie der Patienten erfolgte über zentralvenöse Infusion unter Kontrolle des zentralvenösen Druckes, der bei allen Patienten auf 10 mmHg limitiert war, unabhängig vom präoperativen Ausgangswert. Die Infusionslösungen wurden den Patienten kontinuierlich per Infusomat zugeführt mit Infusionsgeschwindigkeiten von bis zu 900 ml pro Stunde. Für die Gabe der beiden kolloidalen Substitutionslösungen waren Maximaldosierungen angegeben, für HAES mit 20 ml/kgKG und für Gelatine mit ebenfalls 20 ml/kgKG. Wurde das Limit für die beiden kolloidalen Lösungen erreicht, erfolgte die weitere Volumengabe mit kristalloiden Lösungen. Für die kristalloide Volumensubstitution war keine Maximalgabe vorgegeben.

Nach Ankunft auf der Intensiveinheit wurden die Patienten an ein Beatmungsgerät der Marke Siemens Servo 900c angeschlossen. Alle Patienten wurden volumenkontrolliert beatmet. Die Beatmungsparameter wurden folgendermaßen eingestellt: Atemfrequenz 12 Atemzüge pro Minute bei einem Atemzugvolumen von 10 ml pro Kilogramm Körpergewicht. Das Inspirations-/Expirationsverhältnis betrug 1:2. Es wurde ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) von plus 2 cm H₂O eingestellt. Die Patienten wurden zunächst mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (O₂) von 0,5 beatmet. Die Reduktion beziehungsweise Erhöhung des inspiratorischen Sauerstoffanteils der Atemluft wurde über den Oxygenationsindex (OI) determiniert. Der OI berechnete sich als Verhältnis von arteriellem pO₂ zur inspiratorischen Sauerstoffkonzentration. Lag dieser über 2,5, wurde die FiO₂ um 0,1 reduziert, lag er unter 2,0, wurde die FiO₂ um 0,1 erhöht.

Die Beatmungsform (volumenkontrolliert oder druckunterstützt) wurde nach dem Wachheitszustand und dem OI eingestellt. Extubiert wurden die Patienten, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: Hämodynamische Stabilität, Normothermie, OI größer 2,0 bei FiO₂ =

0,3 und eine neurologisch unauffällige zerebrale Funktion. Als hämodynamische Parameter wurden der mittlere arterielle Druck, der mittlere zentralvenöse Druck sowie die Herzfrequenz zu den zuvor definierten Messzeitpunkten registriert. Ebenfalls wurden zu den definierten Messpunkten der Bedarf an inotroper Medikation sowie der Bedarf an Vorlastsenkung und an Nachlastsenkung mit Glyceroltrinitrat und Nifedipin in µg/kgKG/Minute ermittelt. Nach Ende der Intensivtherapie und -überwachung wurden die Patienten zur weiteren Therapie und Rekonvaleszenz auf die herzchirurgische Station verlegt.

3.3 Messparameter in der Akutphase

Es gibt mehrere Systeme zur Diagnostik von geschädigten Herzmuskelzellen, die mit unterschiedlichen Ansprechzeiten und Verläufen das Ausmaß des Zelluntergangs markieren (Abb. 1). Führend in der Diagnostik sind aber die Enzymsysteme Kreatinkinase und die Troponine. Grundsätzlich sind aber alle Systeme durch viele Studien und unterschiedlichste Fragestellungen untersucht (Bonatti et al. 1998, Katus et al. 1991, Hamm et al. 1994).

Laborparameter	HWZ (Std.)	Anstieg (Std.)	Gipfel (Std.)	Normalisierung (Tage)
CK	17	3-12	12-24	3-4
CK-MB-Aktivität	13	3-12	12-24	2-3
CK-MB-Masse	13	2-6	12-24	3
Myoglobin	0,25	2-6	6-12	1
cTnT	2-4	3-8	12-96	7-14
cTnI	2-4	3-8	12-24	7-10
GOT	20	6-12	18-36	3-4
LDH 1 (HBDH)	110	6-12	48-144	7-14

Abb. 1: Laborwerte nach Herzinfarkt

Quelle: Schriftenreihe der Abteilung für Kardiologie: Seminarskript Herzlipide, Charite Berlin <http://www.med-school.de/skripte/open/o-stex-herz-kreislauf.de> vom 29.06.2009

Die Ergebnisse der verschiedenen Laborwerte folgen den bekannten Verlaufskurven und sind durch einen charakteristischen raschen Anstieg, einem Spitzenwert und nachfolgendem Absinken der Werte gekennzeichnet. Für jedes einzelne Enzymsystem wurden

Schwellenwerte für die Diagnose eines Myokardschadens festgelegt, zum Teil variieren diese nach Art der verwendeten Testmaterialien. Die Schwellenwerte werden in verschiedenen Untersuchungen durchaus diskutiert und durch neue Erkenntnisse nach oben oder unten verschoben (Taggart et al. 1997, Trask et al. 1990).

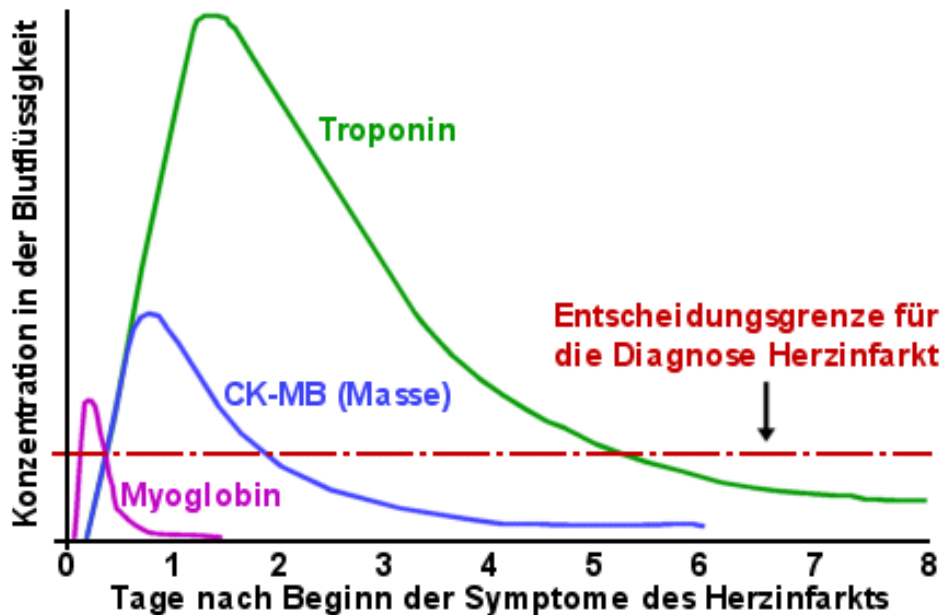


Abb. 2: Verlauf wichtiger Herzmarker bei einem Herzinfarkt

Quelle: National Academy of Clinical Biochemistry.

http://www.med4you.at/laborbefunde/lbe2/lbef_troponin.html vom 29.06.2009

Die vorliegende Untersuchung konzentriert sich bei der Bewertung des Herzmuskelschadens auf das System der Troponine und vergleicht die Ergebnisse mit der etablierten Messung der Creatin-Kinase (CKMB).

3.3.1 CKMB - Messparameter und Testverfahren

Zu dem bereits gut etablierten Verfahren der Diagnostik myokardialer Schädigung gehört die Bestimmung der Creatin-Kinase-MB. Das Isoenzym CKMB findet sich im Skelettmuskel im Verhältnis 2-3 % zur Gesamt CK und im Herzmuskel im Verhältnis 10 –25%. Zeitnah zeigt dieser Parameter seit vielen Jahren den diagnostischen Hinweis auf eine Muskelschädigung. Seit mehr als dreißig Jahren stützt sich der Nachweis von Myokardzellschädigung auf die Messung der Creatin-Kinase (CK) mit ihrem herzspezifischen Isoenzym CKMB. Bei gleichzeitiger Beeinträchtigung von Skelettmuskelzellen kommt es aber immer wieder zu beschriebenen Veränderungen des Markers mit abnehmender Spezifität zur Detektion der

Herzmuskelläsion (Miyazawa et al. 1985, Jacquet et al. 1998, Adams et al. 1993, Tsung et al. 1986, Mair et al. 1991, Katus et al. 1997).

Durch die Einführung von monoklonalen Antikörpern konnte die Messung der eigentlichen Konzentration anstelle der enzymatischen Aktivität erreicht werden, ohne allerdings die grundlegenden Nachteile der Methode entscheidend zu verbessern (Abbildung 3).

CKMB Masse	CKMB Aktivität
Anstieg nach 2-6 Stunden	Anstieg nach 3-12 Stunden
Gipfel 12-24 Stunden	Gipfel 12-24 Stunden
Normalisierung innerhalb 2 Tage	Normalisierung innerhalb 2-3 Tagen
Beurteilung unabhängig von der Gesamt-CK Aktivität	Liegt CK-BB oder Makro CK vor, resultieren falsch hohe CK-MB Aktivitäten
Höhere Sensitivität für Akutes Koronarsyndrom im Frühstadium	Niedrige Sensitivität für Akutes Koronarsyndrom im Frühstadium

Abb. 3: Vergleich der Aussagekraft von CKMB- Masse mit CKMB Aktivität

Quelle: Schriftenreihe der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinikum Aachen

<http://www.ukaachen.de/go/show?ID=4203377&DV=0&COMP=download&NAVID=1296398&NAVDV=0> vom 29.06.2009

In der vorliegenden Untersuchung wurde die CK-Masse mit dem Stratus® Fluoreszenz Immunoassay¹ bestimmt. Die zu untersuchende Probe wurde zu Plaketten mit an Glasfieberpapier fixierten spezifischen Antikörpern gegeben. Nach kurzer Inkubationszeit wurde das enzymmarkierte Konjugat (mit alkalischer Phosphatase markierter Maus-Anti-CKBB Antikörper) zugegeben. Durch Waschschrte wurde ungebundenes Konjugat entfernt

¹ Firma Baxter Diagnostic

und die Enzymreaktion durch Zugabe einer Substratlösung eingeleitet. Der Anteil des Enzyms an der gebundenen Fraktion wurde mittels Oberflächenfluorimetrie gemessen und ist direkt proportional der Antigen-Konzentration. Die Durchführung des Testes erfolgte automatisch im Analysegerät Stratus® Analyzer². Der Cut-off lag laut Hersteller bei gesunden Testpersonen bei 2,2 ng/ml.

3.3.2 Troponin T (TnT) - Messparameter und Testverfahren

Der Troponin-Komplex gehört zu den myofibrillären Proteinen und ist somit Bestandteil des kontraktile Apparates der Muskulatur. Er ist am dünnen Filament des Aktin-Myosin-Komplexes lokalisiert und kontrolliert die Interaktion der dünnen und dicken Filamente. Er besteht aus drei Untereinheiten: dem Troponin I (TnI), das die Wechselwirkung des Aktin-Myosin-Komplexes bei der Kontraktion hemmt, dem Troponin C (TnC), der kalziumbindenden Untereinheit, und dem Troponin T (TnT), das den gesamten Troponinkomplex an das dünne Filament bindet (Abb.4).

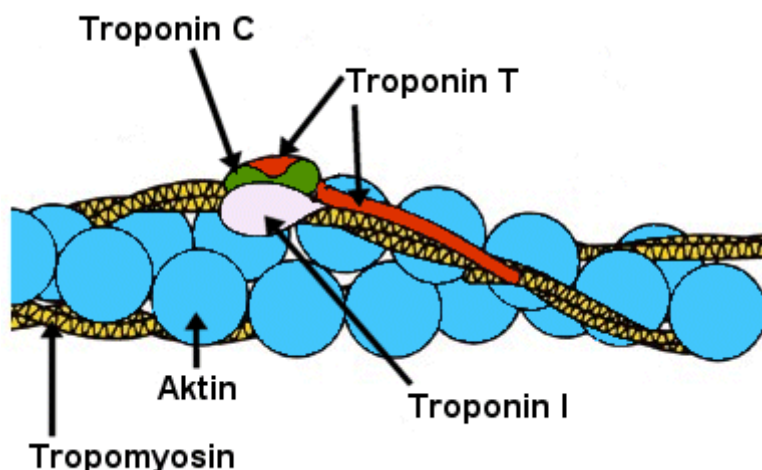


Abb. 4: Troponin – Tropomyosin - Komplex

Quelle: Journal für Kardiologie

Aus: <http://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/6986.html> vom 29.06.2009

Troponin T (Molekulargewicht 37 kDa) bindet den gesamten Troponin-Komplex an das dünne Filament. Es existieren zwei Isoformen des Troponin T, eine für den Herzmuskel spezifische kardiale Form (cTnT) und eine skelettmuskelspezifische skelettale Form (sTnT). In der Fetal- und Neonatalzeit werden beide Isoformen (d.h. cTnT und sTnT) sowohl im Herz- als auch im Skelettmuskel exprimiert. Während der embryonalen und postnatalen

² Firma Dade Behring

Entwicklung wird die Skelettmuskelform im Herzmuskel und die Herzmuskelform im Skelettmuskel zunehmend supprimiert, so dass schon im Alter von 9 Monaten im Herzmuskel nur das kardiale Troponin T und im Skelettmuskel nur das skelettale Troponin T exprimiert werden. Nachdem monoklonale Antikörper gegen die kardiale Form des Troponin T zur Verfügung stehen, erlaubt die selektive Messung erhöhter cTnT-Spiegel im Blut Aussagen über eine Herzmuskelschädigung (Ohman et al. 1996, Hamm et al. 1992, Hamm et al. 1995, Jenkins et al. 1997). Vor allem im Bereich des akuten Koronarsyndroms ist die Bedeutung der kardialen Troponine durch Studien gut belegt (Hamm et al. 2002, Thygesen et al. 2007, Heidenreich et al. 2001, Morrow et al. 2001, Venge et al. 2002, Morrow et al. 2003, Kontos et al. 2004, Morrow et al. 2000, Newby et al. 2001, Diderholm et al. 2002, Kastrati et al. 2006, de Winter et al. 2005, James et al. 2003, Katus 2008, Ordonez-Llanos et al. 2006, Hamm et al. 2002, Giannitisis et al. 2000, Hartmann et al. 1999, Christenson et al. 1998, Ohman et al. 1996, Katus et al. 1991).

Die quantitative Troponin-T-Bestimmung in der vorliegenden Untersuchung wurde mit einem ELISA³ (Enzym-immunologischen Test) durchgeführt. Hierzu wurde in Streptavidin-beschichteten Kunststoffröhrchen die zu analysierende Probe/Standard/Kontrolle mit biotinyliertem TnT-Antikörper und TnT-Antikörper-POD-Konjugat im Immunreaktionsansatz (60 Minuten, Raumtemperatur) inkubiert. Um die ungebundenen Bestandteile nach der Immunreaktion zu entfernen, wurden die Röhrchen mit Waschlösung gespült. Die Inkubation mit dem im Folgenden zugegebenen Substrat-Chromogen-Puffer erfolgte 30 Minuten ebenfalls bei Raumtemperatur. Die Auswertung der Proben erfolgte bei 420nm Wellenlänge im Photometer. Referenzbereich: Bei den bisherigen Studien wurden für gesunde Probanden Werte im Bereich 0-0,1 ng/ml gefunden (Angaben von der Hersteller-Firma Boehringer Mannheim).

3.3.3 Troponin I (TnI) - Messparameter und Testverfahren

Troponin I (MG 24 kDa) ist ein Regulatorprotein, welches die Interaktion des Aktins und Myosins reguliert. Es existieren drei Isoformen des Troponin I, das schnelle (fTnI) und das langsame (sTnI) des Skelettmuskels und das des Herzmuskels (cTnI). Jede dieser Isoformen wird von einem Gen kodiert. Der Aminosäuresequenzunterschied zwischen den drei Isoformen beträgt ~ 40%. Des weiteren hat das humane cTnI 31 zusätzliche Aminosäuren an seinem N-Terminal, was bei den Skelettmuskelisofomen nicht der Fall ist. Aus diesem Grund ist das kardiale Troponin I ein absolut herzmuskelspezifisches Protein. Isoformen des Troponin I wurden bei Tieren und im menschlichen Myokard gefunden. Der

³ Firma Boehringer Mannheim

Übergang von der fetalen zur adulten Form findet in den ersten neun Lebensmonaten statt. Danach sind erhöhte Troponin-I-Spiegel im Blut für einen Myokardschaden hochspezifisch (Katus et al. 1992, Mair et al. 1994, Mair et al. 1993, Mair et al. 1995, Katus et al. 1991, Lindahl et al. 1997, James et al. 2003, Horwich et al 2003, La et al. 2000). Mit steigenden Troponinspiegeln im Blut nach Myokardinfarkten steigt die Sterblichkeit innerhalb der nächsten Wochen entsprechend an (Abb. 5)

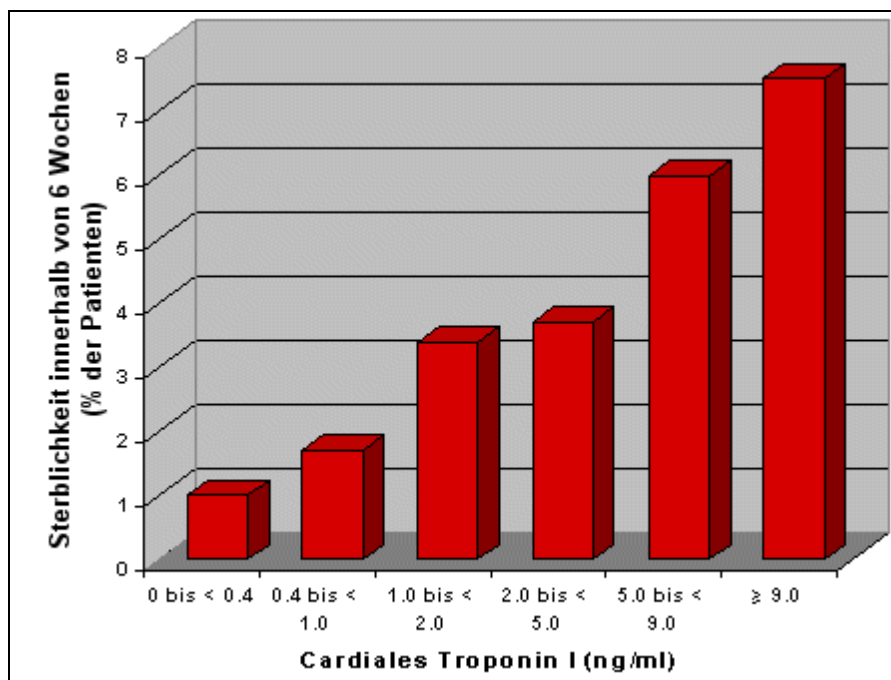


Abb. 5: Sterblichkeit innerhalb sechs Wochen nach Infarkt bei ansteigendem Trop I

Quelle: Hübl, Wolfgang, Skript Chemische Labordiagnostik, Zentrallabor der Universität Wien in: http://www.med4you.at/laborbefunde/lbe2/lbef_troponin.html vom 29.06.2009

In der vorliegenden Untersuchung wurde die quantitative Troponin I – Bestimmung mit dem Access® Troponin I - Kit⁴ durchgeführt. An paramagnetische Partikel gebundene monoklonale Anti -Troponin I – Antikörper wurden mit der zu analysierenden Probe und mit monoklonalen Anti-Troponin I – Antikörpern, die mit alkalischer Phosphatase markiert wurden, inkubiert (Sandwich Assay). Ungebundenes Material wurde durch Separation in einem magnetischen Feld und anschließenden Waschschrift entfernt. Es erfolgte die Zugabe von Lumi-Phos® 530, einem chemielumineszenten Substrat. Die Lichtabsorption wurde im Luminometer gemessen. Die Photonenproduktion ist proportional zur Menge

⁴ Firma Sanofi Pasteur

Enzymkonjugat, die am Ende der Reaktionszeit noch vorhanden ist. Die Analyse der Proben und Messungen der Luminoszenz erfolgte vollautomatisch im Gerät Access®⁵. Der Cut-off Bereich liegt nach Herstellerangaben bei 0,1 ng/ml.

3.4 Patientenuntersuchungen zum Zeitpunkt der Operation

Vor, während und nach der Operation (während des Aufenthaltes der Patienten in der Klinik) wurden die Patienten beobachtet und alle Parameter dokumentiert, die einen Zusammenhang zur Erkrankung und Operation aufwiesen. Bei der Untersuchung der Patienten wurden folgende Parameter erhoben und in der Analyse der Daten bewertet:

Messparameter	Präoperativ	Intraoperativ	Postoperativ
Alter	X		
Geschlecht	X		
Art der Operation	X		
CCS Stadium I bis IV	X		
NYHA Stadium I bis IV	X		
Troponin T	X	X	X
Troponin I	X	X	X
CKMB	X	X	X
perioperativer Myokardinfarkt		X	X
inkomplette Revascularisation		X	
Tod		X	
HLM-Zeit (Minuten)		X	
Aortenklammzeit (Minuten)		X	
Gabe von Enoximon		X	X
Gabe von Suprarenin		X	X
Gabe von Dopamin		X	X

⁵ Firma Sanofi Pasteur

Messparameter	Präoperativ	Intraoperativ	Postoperativ
Ejektionsfraktion	X		X
EKG	X		X
Echokardiographie	X		X
Ventrikuläre Fibrillation		X	X
Beatmungsdauer (Stunden)			X
Aufenthalt IPS (Stunden)			X
Anlage einer IABP	X	X	X
Kreatininmessung	X		X
Notwendigkeit einer Re-OP			X
Kombinationseingriff		X	
Myokardinfarkt in den letzten 3 Mon.	X		
stabile/instabile AP	X		X
Arteriopathie als Vorbefund	X		
COPD	X		
Neurologisches Defizit	X		
Euroscore additiv	X		
Euroscore logistisch	X		

Tab. 1: Erhobene Messparameter während des Akut-Aufenthaltes

Alle abgenommenen Blutproben wurden sofort nach dem Abnahmezeitpunkt zentrifugiert, das Serum wurde gekühlt und fraktioniert in Eppendorfgläsern bei -20°C gelagert. Die Proben wurden am Folgetag gekühlt zur Analyse in das Labor der kardiologischen Abteilung (unter der Leitung von Prof. Dr. med. Christian Hamm) der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf transportiert und dort analysiert.

3.5 Patientenuntersuchung im Follow-up (1Jahr)

Die Patienten der Stichprobe wurden ein Jahr nach der Operation befragt. Zunächst wurden die Patienten angeschrieben und gebeten, einen Fragebogen zu beantworten. Erst wenn der Fragebogen nach vier Wochen nicht beantwortet wurde, wurde telefonisch versucht, die entsprechenden Antworten des Fragebogens von dem Patienten oder den Angehörigen zu bekommen. Gelingt dies nicht, wurde der Hausarzt oder das einweisende Krankenhaus beziehungsweise die zuweisende Einrichtung kontaktiert, um den Fragebogen zu beantworten, Aussagen zum Gesundheitsstatus zu bekommen oder ein eventuelles Ableben oder Informationen über eine erneute ambulante oder stationäre Behandlung des Patienten zu erfahren. Zudem wurde der Zeitpunkt eines etwaigen Todes ermittelt und die Todesursache erfragt.

3.5.1 Messparameter

Folgende Parameter wurden bei der Befragung erhoben:

Fragestellungen	Bewertungen		
Belastbarkeit im Vergleich zu Freunden ihres Alters	gut	mäßig	schlecht
Befinden im Vergleich zu vor der Operation	besser	schlechter	weiß nicht
Erneuter Herzinfarkt	ja	nein	weiß nicht
Erneute Herzoperation bzw. Ballondilatation/ Stentimplantation	ja	nein	weiß nicht
Spaziergang ohne Beschwerden möglich	gar nicht	halbe Stunde	länger
Körperliche Beschränkungen	herzbedingte Beschwerden	andere Beschwerden	
Selbst Einkaufen gehen	ja	nein	

Abb. 6: Fragebogen der Follow-up Untersuchung

Die Ergebnisse wurden statistisch bearbeitet und in Bezug zu den Daten der Akutphase gesetzt. Im Fokus der Betrachtung stand das Überleben in Abhängigkeit zur Risikoeinschätzung und zum Verlauf der Enzymparameter.

3.6 Patientenuntersuchung im Follow-up (10 Jahre)

Die Patienten der Stichprobe wurden analog zur Untersuchung nach einem Jahr auch zehn Jahre nach der Operation befragt. Zunächst wurden die Patienten wiederum angeschrieben und gebeten einen Fragebogen zu beantworten. Erst wenn der Fragebogen nach vier Wochen nicht beantwortet wurde, wurde telefonisch versucht, die entsprechenden Antworten des Fragebogens zu bekommen. Gelingt dies nicht, wurde - wie bereits beschrieben - der Hausarzt kontaktiert, um eine eventuelle Progredienz der Erkrankung oder ein Ableben des Patienten zu erfahren.

3.6.1 Messparameter

Der Fragebogen wurde identisch zur Befragung nach einem Jahr genutzt. Das Vorgehen wurde analog zur Befragung nach einem Jahr durchgeführt.

3.7 Statistik

Alle im Weiteren dargestellten Analysen wurden mithilfe des Statistikpaketes SPSS, Version 11.0 erstellt. In den durchgeführten Analysen wurden die folgenden Variablen verwendet:

Prädiktoren in den Vorhersagen:

- höchster Troponin -I - Wert des Patienten,
- höchster Troponin -T – Wert des Patienten
- höchster CKMB – Wert des Patienten.

Zu den drei Prädiktoren Troponin I, Troponin T und CKMB liegen pro Patient jeweils sechs im Rahmen des Operationsvorganges erhobene Messwerte vor (Zeitpunkte t1 bis t6)⁶. Als für die weiteren Analysen relevanter Wert wurde jeweils der höchste dieser Werte bei jedem Patienten verwendet, unabhängig von seiner Zuordnung zu t1 bis t6.

Vorherzusagende medizinische Kriteriumsvariablen:

- Generelles Überleben des Patienten bis heute [ja versus nein]
- Überlebensdauer des Patienten nach der OP [in Monaten].

⁶ Zeitpunkte: vor, während, drei, sechs, 24 und 72 Stunden nach der Operation

Kontrollvariablen in allen multivariaten Analysen:

- Bypassversorgung (komplett versus inkomplett)
- Menge Enoximon nach der OP in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}$
- Menge Suprarenin nach der OP in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}$
- Menge Dopamin nach der OP in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}$
- Dauer der Herz-Lungen-Maschine in Minuten
- Herzstillstand bei der OP in Minuten
- Euroscore.

Qualitative Kriteriumsvariablen:

- Patient kann selbst einkaufen
- Vorhandensein einer erneuten OP
- Befinden im Vergleich zum Zeitpunkt vor der OP
- Belastbarkeit im Vergleich zu Freunden.

Zur Bestimmung von bivariaten Einflüssen (Zusammenhänge zwischen zwei Variablen) wurden die nicht-parametrischen Korrelationskoeffizienten nach Spearman (zweiseitige Testung) bestimmt. Dieser Koeffizient wurde verwendet, da keine der einbezogenen Variablen normal verteilt ist. Hier liegen Analysen zum Einfluss der sieben Kontrollvariablen auf die beiden Kriteriumsvariablen, zu den Einflüssen der drei Prädiktoren auf die Kriteriumsvariablen sowie zu den Korrelationen der Prädiktoren untereinander vor.

Für die multivariaten Vorhersagen im Längsschnitt (medizinische und qualitative Daten) wurden multiple Regressionsanalysen verwendet. Es handelt sich dabei um ein gängiges und häufig eingesetztes Verfahren für längsschnittliche Vorhersagen. Die Regressionsanalyse ähnelt einer Korrelationsanalyse und dient dazu, Zusammenhänge zwischen zwei oder mehreren Variablen zu beschreiben und zu erklären; außerdem erlaubt sie, mithilfe von Regressionsmodellen Werte von abhängigen Variablen (sogenannte Kriteriumsvariablen) zu schätzen bzw. zu prognostizieren.

Dabei wurden zwischen univariater Regression mit einer unabhängigen sowie multivariater Regression mit mehreren unabhängigen Variablen bzw. Prädiktoren unterschieden (wie im vorliegenden Fall). Es wurde ein hierarchisches Design mit multivariaten linearen Regressionsanalysen und schrittweisem Einbezug der Variablen (Prädiktoren und Kontrollvariablen) in der Reihenfolge ihrer Einflusstärke gewählt. Dabei wurden verschiedene Modelle mit ansteigender Zahl von aufgenommenen Prädiktoren ausgegeben. Das erste Modell enthielt nur einen (den stärksten) Prädiktor, in jedem weiteren Modell wurde der dann in der Einflusstärke folgende Prädiktor angenommen und so weiter.

Folgende Werte erscheinen als Ergebnis der Regressionsanalyse: Der jedem ermittelten Modell zugehörige R – Wert (korrigiertes R²) gibt die durch die im jeweiligen Modell enthaltenen Variablen aufgeklärte Gesamtvarianz an, also den Anteil der Merkmalsausprägungen, der tatsächlich auf die untersuchten Merkmale zurückzuführen ist (im Unterschied etwa zu nicht mit einbezogenen Störvariablen oder generell nicht mess- und kontrollierbaren Einflüssen). Das weiterhin pro Prädiktorvariable angegebene Beta – Gewicht (β) kennzeichnet das Ausmaß, in welchem sich die Kriteriumsvariable ändert, wenn sich der Prädiktor um eine Einheit ändert, entspricht also einem Korrelationskoeffizienten. Dabei ist das Vorzeichen zu beachten, ob es sich also um eine positive oder eine negative Beziehung handelt. Abschließend werden noch der zugehörige Wert der T-Verteilung und die damit ermittelte Signifikanz angegeben. Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf 0,5 festgesetzt.

Des Weiteren wurden Überlebensanalysen mittels der Methode nach Kaplan-Meier durchgeführt. Diese Analyse, auch als „Ereignisanalyse“ bezeichnet, behandelt die Frage, wann und mit welcher Wahrscheinlichkeit bestimmte Ereignisse in einem zeitlichen Verlauf auftreten oder nicht auftreten (beispielsweise das Überleben oder Nicht-Überleben von Patienten eines bestimmten Kollektivs). Die Methode nach Kaplan-Meier wird üblicherweise für Fragestellungen wie die der vorliegenden Studie eingesetzt.

Für vier Fragestellungen wurden im weiteren Substichproben untersucht (in einem Fall nur Patienten mit einem postoperativen EF – Wert von 0,4 oder 40% oder geringer, im zweiten Fall nur Patienten mit einem Bypass, im dritten Fall die Subgruppe ältere Patienten und im vierten Fall Patienten unter- bzw. oberhalb eines Schwellenwertes zur Troponin-I-Konzentration). Dadurch reduzierte sich für diese Analysen die Fallzahl. Die Analysemethodik war dann die gleiche wie zuvor unter Einbezug der Gesamtstichprobe. In der Arbeit wird aber nur die Substichgruppe der älteren Patienten (älter als 70 Jahre) und die Subgruppe der Patienten mit einer geringen Ejektionsfraktion (EF unter 40 %) vorgestellt, da für die anderen Subgruppen keine weiterführenden Ergebnisse erzielt werden konnten.

Die komplexen statistischen Methoden wurden nach Beratung und mit Unterstützung von Dr. Andreas Eickhorst, Diplompsychologe am Institut für Psychosomatische Kooperationsforschung und Familientherapie der Universität Heidelberg, ausgewählt und durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Akut-Phase

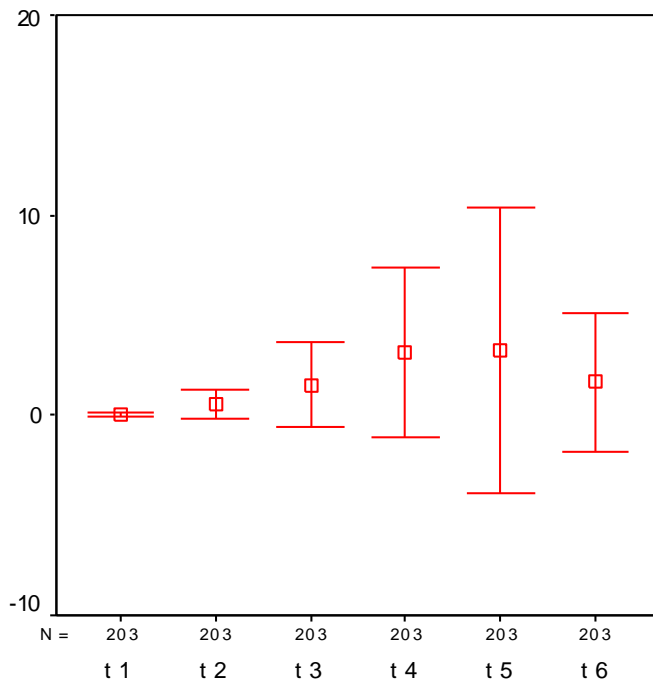
Für die Untersuchung wurden 203 Patienten herangezogen die sich im Jahre 1995 einer Operation am Herzen unterzogen. Von den 203 Patienten waren 49 weiblich (24,1 %). Das Durchschnittsalter betrug 64,5 Jahre (Standardabweichung: 8,7; Median: 65,0; Range 39 bis 82 Jahre). Es hatten acht Patienten (3,9 %) bereits vor 1995 eine Operation am Herzen gehabt, bei 15 Patienten (7,4 %) fand 1995 eine kombinierte Operation (beispielsweise eine Herzklappen- und eine Bypassoperation) statt. Der logistische Euroscore als zusammengefasster Indikator der Risikofaktoren eines Patienten betrug im Durchschnitt 0,033 (Standardabweichung: 0,04; Range von 0,009 bis 0,4). Dies ergibt ein vorhergesagtes operatives Risiko von 3,3%. Für die vorliegende Studie konnten Informationen bezüglich eines Versterbens der Patienten bis Ende des Jahres 2006 zugrunde gelegt werden. Zu diesem Zeitpunkt waren 147 (72,4 %) von ihnen noch am Leben.

Von 69 Patienten liegen zudem qualitative Daten zum Zeitpunkt von 10 Jahren nach der oben angegebenen Operation vor. Von ihnen hatten sieben (10,3 %) einen erneuten Herzinfarkt während dieser Zeit, und bei 15 Patienten (22,7 %) fand eine erneute Herz-Operation statt. Von den weiteren Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung noch lebten, konnten keine belastbaren Daten zur Lebensqualität in Erfahrung gebracht werden.

Zu den drei Enzymen Troponin I, Troponin T und CKMB liegen pro Patient jeweils sechs im Rahmen des Operationsvorganges erhobene Messwerte vor (Zeitpunkte t1 bis t6)⁷. Die folgenden Abbildungen zeigen die Verteilung der Mittelwerte und der Standardabweichungen der Patientengruppe über die genannten Zeitpunkte. Dabei wird ersichtlich, dass alle drei Verteilungen einem ähnlichen Muster unterliegen: Während der abgebildete Bereich (jeweils eine Standardabweichung unter und über dem Mittelwert) zu t1 überall recht klein ist, steigt er im Laufe der Messzeitpunkte – in jeweils unterschiedlichen absoluten Werten - deutlich an und erreicht seine größte Spannweite überall zu t5, bevor er dann zu t6 wieder etwas abfällt.

⁷ Zeitpunkte: vor, während, drei, sechs, 24 und 72 Stunden nach der Operation

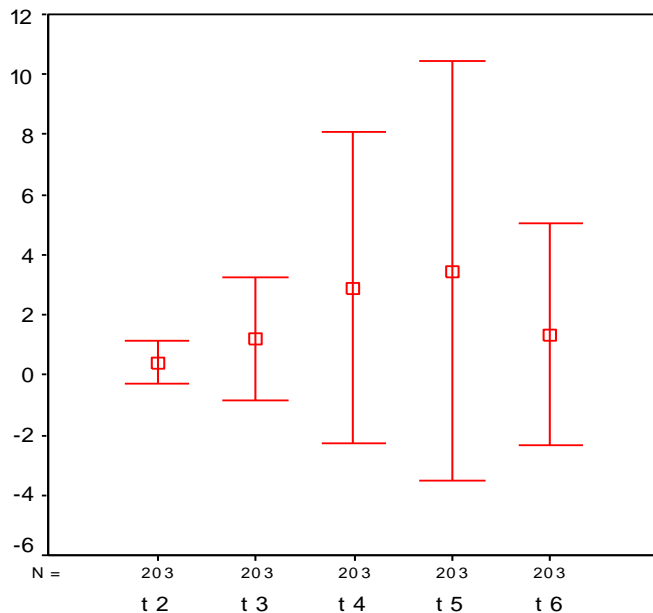
Verlaufswerte Troponin T



Zeitpunkte t1 bis t6: vor, während, drei, sechs, 24 und 72 Stunden nach der Operation
 Abgebildet sind pro Zeitpunkt der Mittelwert und der Bereich plus/minus eine Standardabweichung
 N = 203
 y-Achse: Troponin T - Werte in µg/L

Abb. 7: Troponin T - Verlauf

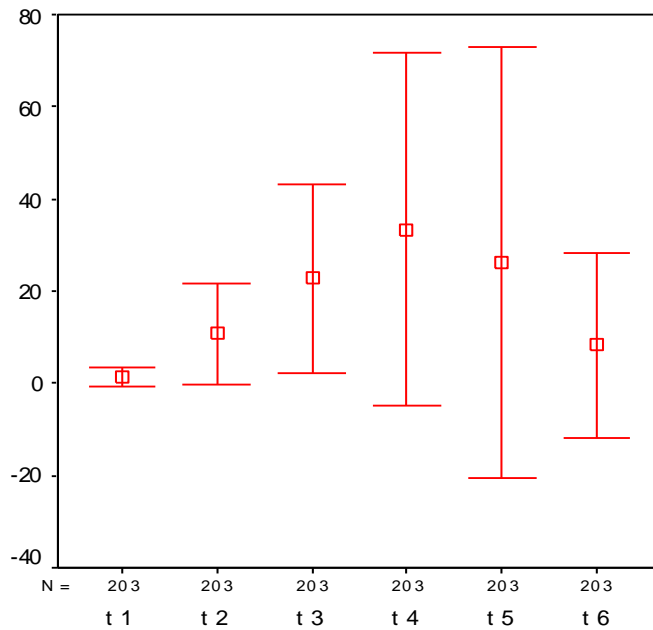
Verlaufswerte Troponin I



Zeitpunkte t1 bis t6: vor, während, drei, sechs, 24 und 72 Stunden nach der Operation
 Abgebildet sind pro Zeitpunkt der Mittelwert und der Bereich plus/minus eine Standardabweichung
 N = 203
 y-Achse: Troponin I - Werte in µg/L

Abb. 8: Troponin I - Verlauf

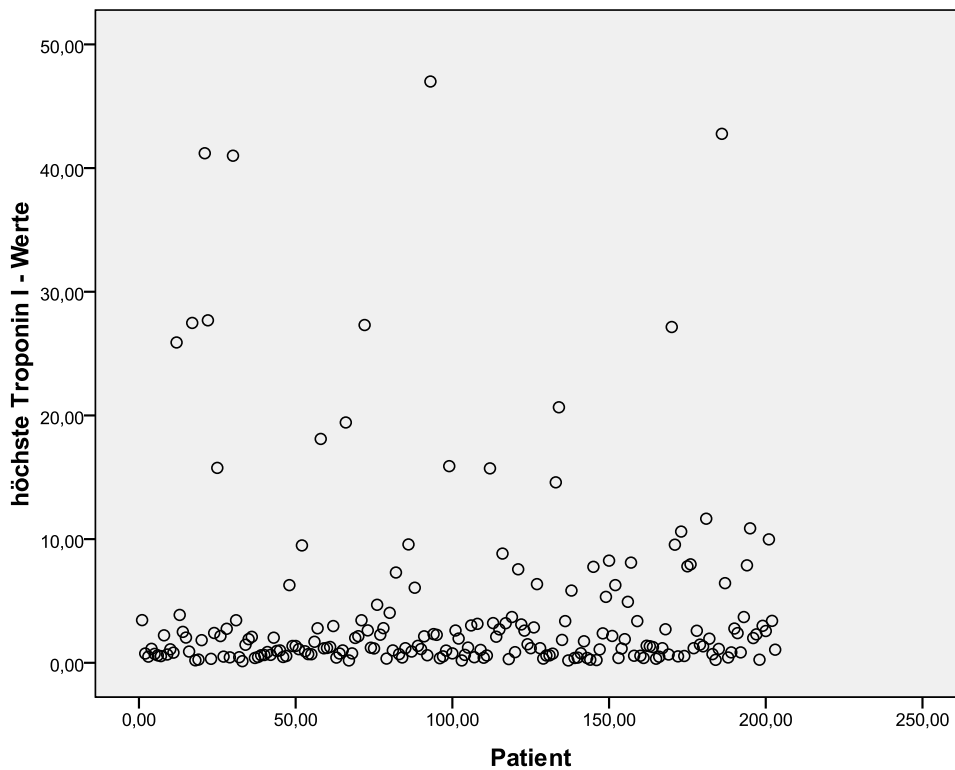
Verlaufswerte CKMB



Zeitpunkte t1 bis t6: vor, während, drei, sechs, 24 und 72 Stunden nach der Operation
 Abgebildet sind pro Zeitpunkt der Mittelwert und der Bereich plus/minus eine Standardabweichung
 N = 203
 y-Achse: CKMB - Werte in µg/L

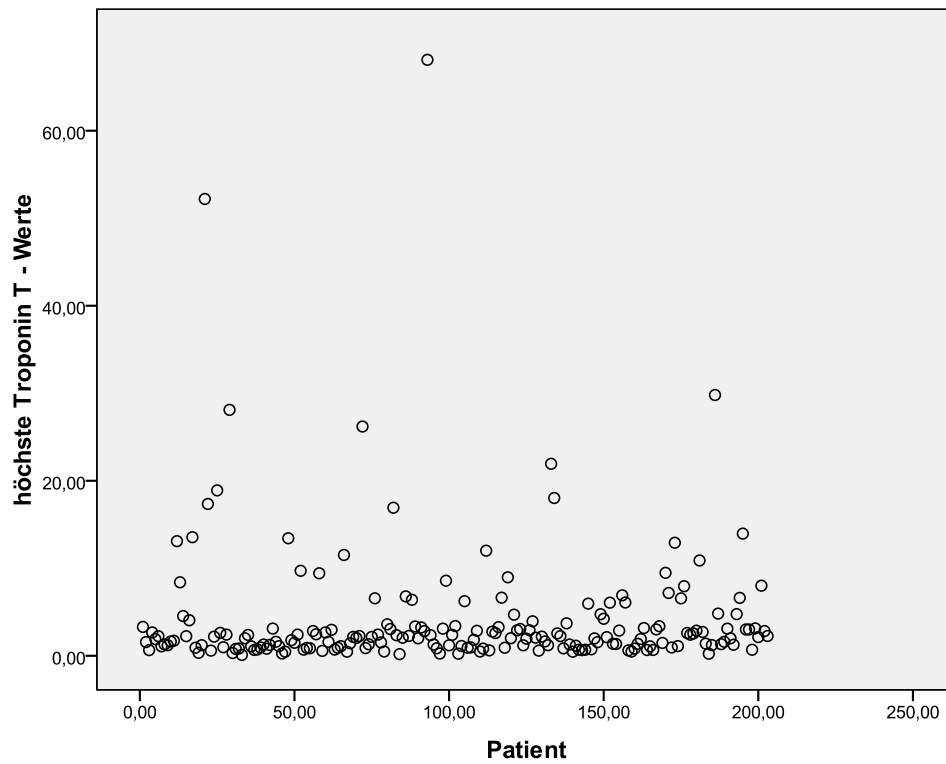
Abb. 9: CKMB - Verlauf

Zur Veranschaulichung der Werteverteilung sind im Folgenden die jeweils höchsten Enzymwerte aller Patienten in Verteilungsdiagrammen dargestellt.



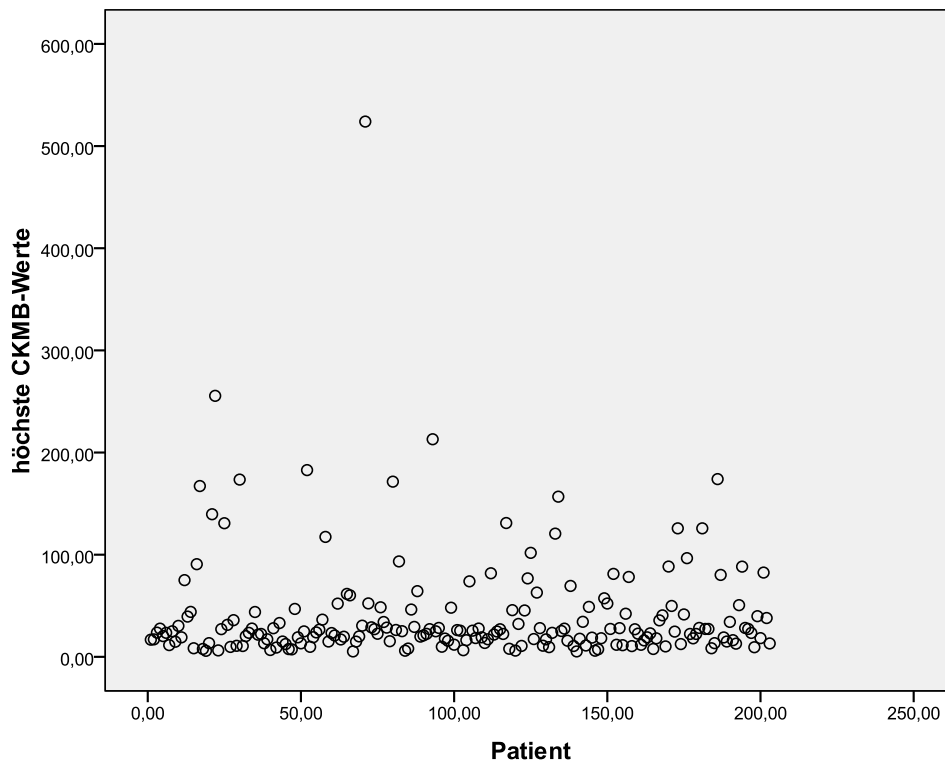
x-Achse: Patienten-Stichprobe; N = 203
 y-Achse: Troponin I - Werte (jeweils höchster Wert aus t1 bis t6 in µg/L)

Abb. 10: Verteilung der Troponin I – Werte



x-Achse: Patienten-Stichprobe; N = 203
 y-Achse: Troponin T - Werte (jeweils höchster Wert aus t1 bis t6 in $\mu\text{g/L}$)

Abb. 11: Verteilung der Troponin T – Werte



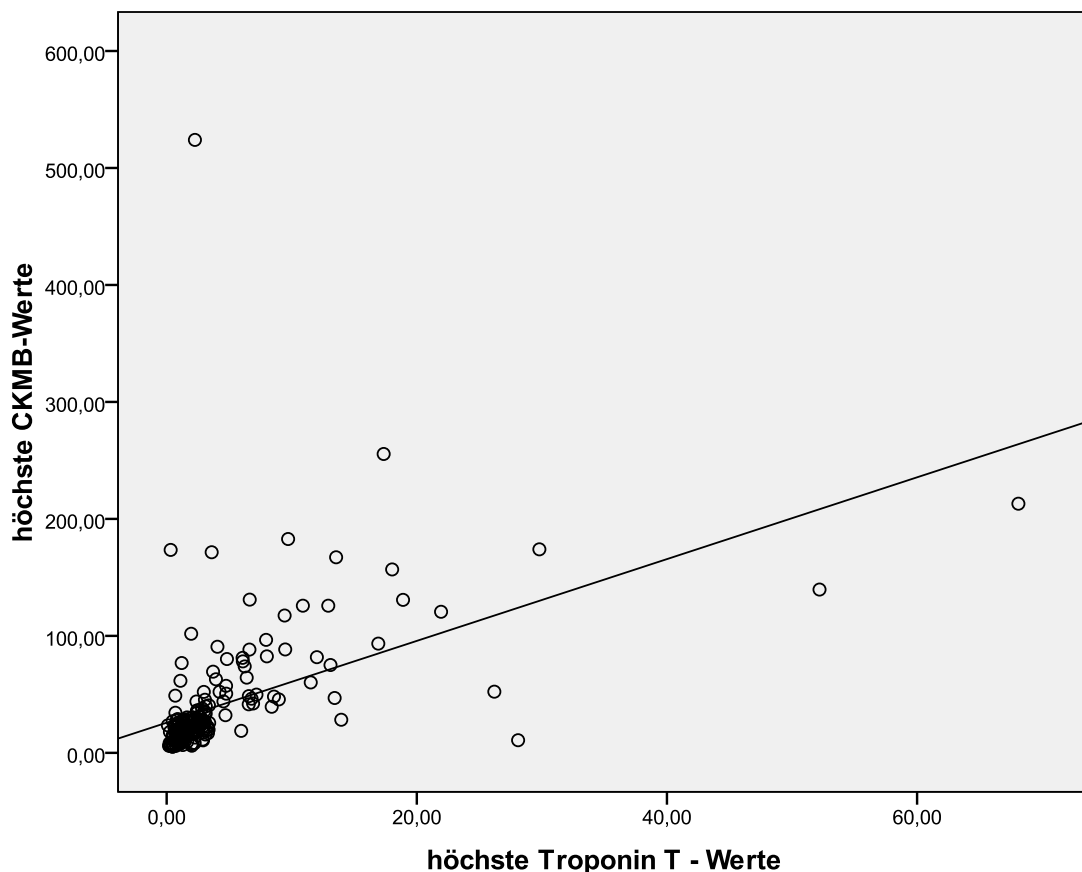
x-Achse: Patienten-Stichprobe; N = 203
 y-Achse: CKMB - Werte (jeweils höchster Wert aus t1 bis t6 in $\mu\text{g/L}$)

Abb. 12: Verteilung der CKMB – Werte

Im Folgenden sind die Streudiagramme zum Zusammenhang der Enzymwerte Troponin I und Troponin T und CKMB untereinander abgebildet (jeweils mit eingezeichneter Regressionsgerade). Die folgenden rechnerisch ermittelten Korrelationskoeffizienten (nach Pearson) bilden die Interkorrelationen dieser als spätere Prädiktoren vorgesehenen Variablen ab:

- a) Korrelation Troponin T und CKMB: $r = 0,683$ ($p < 0,001$)
- b) Korrelation Troponin I mit CKMB: $r = 0,760$ ($p < 0,001$)
- c) Korrelation Troponin I mit Troponin T: $r = 0,778$ ($p < 0,001$)

Aus den Berechnungen ebenso wie aus den Grafiken werden die hohen Zusammenhänge der drei Variablen untereinander sichtbar, wenn auch mit Unterschieden. Während die Korrelation der beiden Troponin – Werte recht hoch ist (0,794), bewegen sich die anderen beiden Korrelationen im mittleren Bereich. Von einem bis vier Ausreißerwerten einmal abgesehen, ist in den folgenden Grafiken der durch die Regressionsgeraden zum Ausdruck gebrachte Zusammenhang auch grafisch recht gut erkennbar.

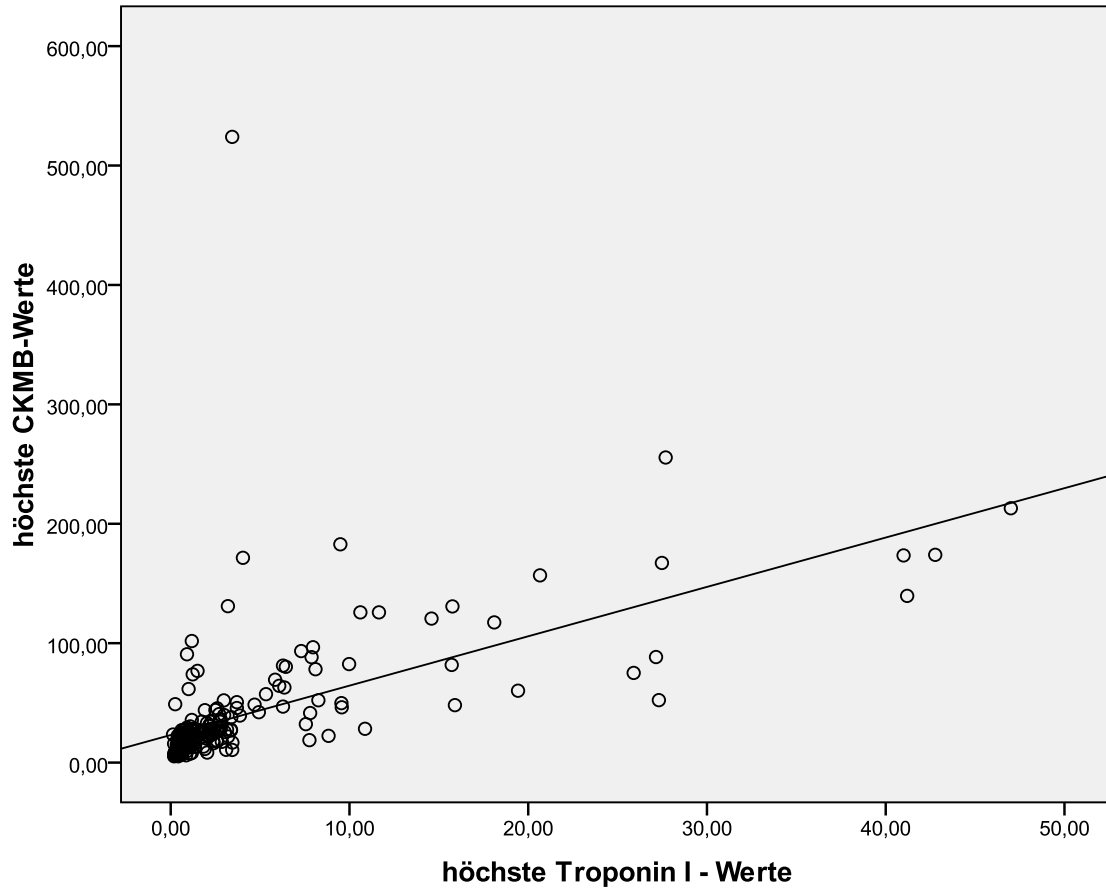


N = 203

x-Achse: CKMB - Werte (jeweils höchster Wert aus t1 bis t6 in $\mu\text{g/L}$)

y-Achse: Troponin T - Werte (jeweils höchster Wert aus t1 bis t6 in $\mu\text{g/L}$)

Abb. 13: Zusammenhang von Troponin T und CKMB

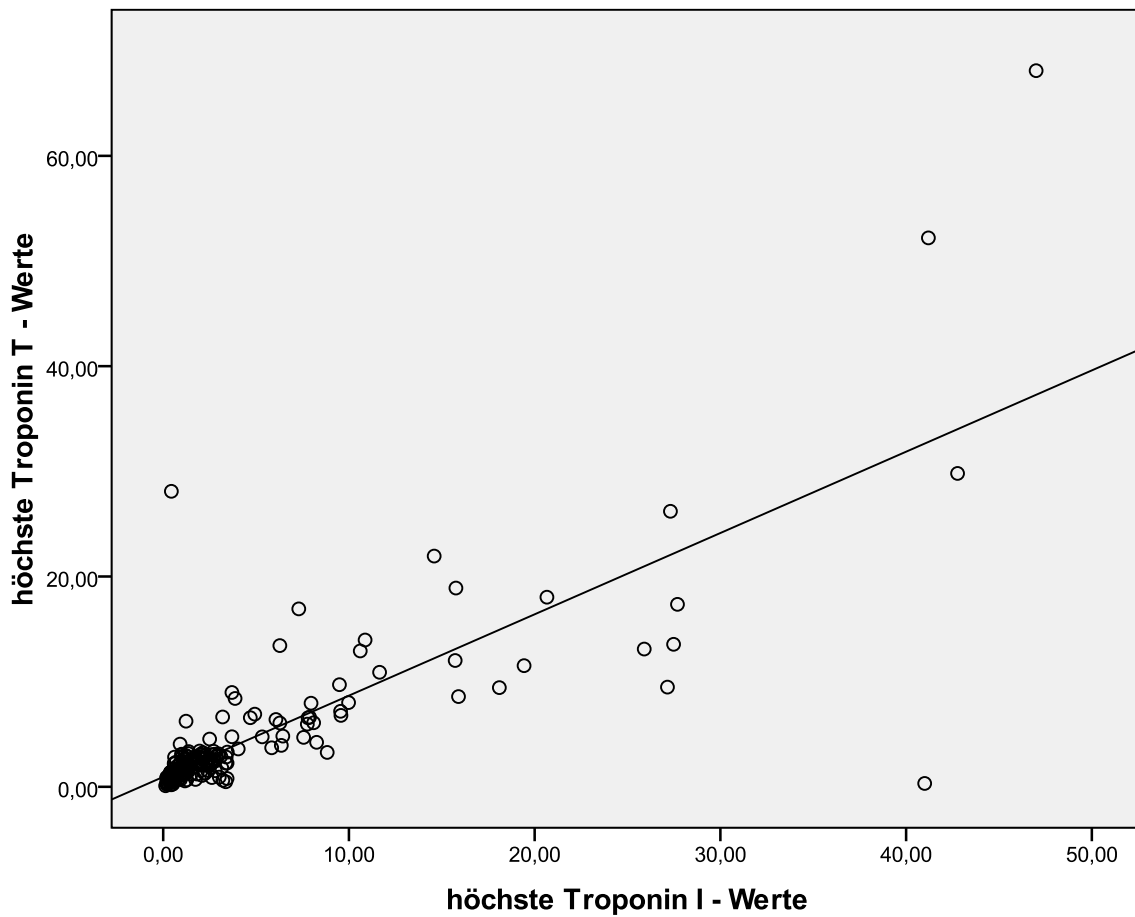


N = 203

x-Achse: CKMB - Werte (jeweils höchster Wert aus t1 bis t6 in $\mu\text{g/L}$)

y-Achse: Troponin I - Werte (jeweils höchster Wert aus t1 bis t6 in $\mu\text{g/L}$)

Abb. 14: Zusammenhang von Troponin I und CKMB



N = 203

x-Achse: Troponin I - Werte (jeweils höchster Wert aus t1 bis t6 in $\mu\text{g/L}$)

y-Achse: Troponin T - Werte (jeweils höchster Wert aus t1 bis t6 in $\mu\text{g/L}$)

Abb. 15: Zusammenhang von Troponin I und Troponin T

4.2 Ergebnisse der Untersuchung ein und zehn Jahre nach OP (Follow up)

4.2.1 Prädiktoren der Mortalität

Als für die weiteren Analysen relevanter Wert wurden jeweils die höchsten der Enzymwerte bei jedem Patienten verwendet, unabhängig von seiner Zuordnung zu t1 bis t6. Sie wurden in der weiteren Untersuchung als Prädiktoren in den Vorhersagen verwendet. Als vorherzusagende medizinische Kriteriumsvariablen wurden das generelle Überleben des Patienten bis heute [nein versus ja] und Überlebensdauer des Patienten nach der OP [in Monaten] bestimmt. Im Folgenden wurden alle klinischen Daten auf ihre signifikante Beziehung zu den medizinischen Kriteriumsvariablen untersucht.

Die folgenden beiden Tabellen enthalten die Kenndaten sämtlicher als Prädiktoren (und somit als Risikofaktoren für das Überleben nach der OP) infrage kommenden Variablen; neben den drei Enzymen Troponin I, Troponin T und CKMB als zu vermutende einflussreichste Prädiktoren sind das zahlreiche weitere erhobene medizinische und soziographische Parameter (siehe Tabellen 2 und 3). Es wurden sodann zunächst einfaktorielle Varianzanalysen mit allen diesen als Prädiktor für die späteren Analysen vermuteten Variablen gerechnet; basierend auf Mittelwertvergleichen zwischen der Gruppe der gestorbenen und jener der überlebenden Patienten.

Die Ergebnisse 1 Jahr nach OP zeigen statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) bei erhöhtem logistischem Euroscore und bei einer erniedrigten Ejektionsfraktion präoperativ (unter 40 %). Die Werte, die postoperativ erhoben wurden (siehe Tabelle 2), stellen bis auf das EKG alle signifikanten Risikofaktoren dar, unter anderem eine Erhöhung aller drei Enzyme über den Schwellenwert.

Die Ergebnisse 10 Jahre nach OP zeigen statistisch signifikante Werte ($p < 0,01$) bei erhöhtem logistischem Euroscore bei höherem Alter, bei einer erniedrigten Ejektionsfraktion präoperativ (unter 40 %), bei der Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine, bei der Dauer des Herzstillstandes in Minuten und bei einer höhergradigen Herzinsuffizienz (NYHA). Die Werte, die postoperativ erhoben wurden (siehe Tabelle 3), stellen alle signifikanten Risikofaktoren dar, unter anderem eine Erhöhung aller drei Enzyme über den Schwellenwert.

	Alle Patienten (N=203)	Überlebende (N=192)	Gestorbene (N=11)	F (1,201)	p
Risikofaktoren präoperativ					
Euroscore in %	0,032 (0,008-0,399)	0,028 (0,008-0,170)	0,102 (0,008-0,399)	44,922	< 0,001
Alter	64,5 (39-82)	64,3 (39-82)	67,4 (58-80)	1,311	0,254
Geschlecht männlich	154 (75,9%)	147 (76,6%)	7 (63,6)	0,944	0,332
Asthma	29 (14,3%)	26 (13,5%)	3 (27,3%)	1,599	0,208
Re-OP	8 (3,9%)	7 (3,6%)	1 (9,1%)	0,810	0,369
MI Mon 3 Frist	8 (3,9%)	6 (3,1%)	2 (18,2%)	6,318	< 0,05
Risikofaktoren perioperativ					
EF Prä-OP in %	52,39 (20-84)	53,18 (20-84)	38,63 (20-60)	18,314	< 0,001
Anzahl Bypassbrücken	2,45 (0-6)	2,41 (0-6)	3,18 (0-5)	3,153	0,077
Enoximon während der OP	0,24 (0-12,13)	0,25 (0-16,9)	0	0,229	0,663
Adrenalin während der OP	0,31 (0-12,13)	0,29 (0-12,13)	0,70 (0-4,3)	0,730	0,394
Dopamin während der OP	2,31 (0-42,1)	2,21 (0-42,1)	4,04 (0-12,70)	1,839	0,177
Dauer HL- Maschine in min	59,9 (23-335)	59,59 (23-335)	66,63 (33-134)	0,646	0,422
Herzstillstand bei OP in min	33,08 (8-96)	32,65 (8-96)	40,63 (18-96)	2,644	0,105
NYHA Stufe 0-4	0,94 (0-4)	0,90 (0-4)	1,72 (0-4)	3,405	0,66
Risikofaktoren postoperativ					
EF Post-OP in %	53,89 (20-60)	55,00 (20-60)	34,54 (20-60)	52,164	< 0,001
Post-OP EKG	4 (2%)	4 (2,1%)	0	0-232	0,631
Post-OP Echo	5 (2,5%)	3 (1,6%)	2 (18,2%)	12,585	< 0,001
Post-OP VF	10 (4,9%)	3 (1,6%)	7 (63,6%)	146,542	< 0,001
MI (Post-OP)	17 (8,4%)	13 (6,8%)	4 (36,4%)	12,488	< 0,01
Enoximon nach der OP	2,89 (0-103)	1,73 (0-103)	23,06 (0-84)	30,762	< 0,001
Adrenalin nach der OP	0,63 (0-12,61)	0,28 (0-9)	6,69 (0-12,61)	158,697	< 0,001
Dopamin nach OP	33,53 (0-654)	23,40 (0-23)	210,32 (0-654)	98,603	< 0,001
Trop I max	4,18 (0,13-47,0)	3,44 (0,13-42,77)	17,13 (0,25-47,0)	40,086	< 0,001
Trop T max	4,17 (0,1-68,1)	3,50 (0,1-52,20)	15,88 (0,69-68,1)	33,672	< 0,001
CKMB max	40,38 (5,3-524,0)	37,01 (5,3-524,0)	99,26 (28,3-255,5)	15,172	< 0,001

N = 203

Dargestellt sind jeweils Mittelwert und Range für alle Patienten, Überlebende und Gestorbene sowie F-Wert und Signifikanzwert in der ANOVA für den Faktor Überlebend versus Gestorben

Tab. 2: Vermutete Prädiktoren der Mortalität, ein Jahr nach OP

	Alle Patienten (N=203)	Überlebende (N=147)	Gestorbene (N=56)	F (df1,201)	P
Risikofaktoren präoperativ					
Euroscore in %	0,032 (0,008-0,399)	0,025 (0,008-0,104)	0,052 (0,008-0,399)	21,207	< 0,001
Alter	64,5 (39-82)	63,2 (39-82)	67,8 (45-80)	12,192	< 0,01
Geschlecht männlich	154 (75,9%)	108 (73,5%)	46 (82,1)	1,663	0,199
Asthma	29 (14,3%)	18 (12,2%)	11 (19,6%)	1,811	0,18
Re-OP	8 (3,9%)	7 (4,8%)	1 (1,8%)	0,944	0,332
MI Mon 3 Frist	8 (3,9%)	4 (2,7%)	4 (7,1%)	2,064	0,152
Risikofaktoren perioperativ					
EF Prä-OP in %	52,39 (20-84)	54,95 (20-84)	45,67 (20-60)	30,648	< 0,001
Anzahl Bypässe	2,45 (0-6)	2,43 (0-5)	2,51 (0-6)	5,085	< 0,05
Enoximon während der OP	0,24 (0-12,13)	0,19 (0-16,9)	0,35 (0-14,49)	0,336	0,563
Adrenalin während der OP	0,31 (0-12,13)	0,26 (0-9,8)	0,44 (0-12,13)	0,553	0,458
Dopamin während der OP	2,31 (0-42,1)	2,10 (0-42,1)	2,85 (0-13,70)	1,179	0,279
Dauer HL- Maschine in min	59,9 (23-335)	56,24 (23-149)	69,96 (32-335)	9,879	< 0,01
Herzstillstand bei OP in min	33,08 (8-96)	30,89 (8-93)	38,94 (8-96)	10,758	< 0,01
NYHA Stufe 0-4	0,94 (0-4)	0,70 (0-4)	1,57 (0-4)	15,358	< 0,001
Risikofaktoren postoperativ					
EF Post-OP in %	53,89 (20-60)	56,29 (20-60)	47,58	34,197	< 0,001
Post-OP EKG	4 (2%)	1 (0,7%)	3 (5,4%)	4,652	< 0,05
Post-OP Echo	5 (2,5%)	0	5 (8,9%)	14,279	< 0,001
Post-OP VF	10 (4,9%)	1 (0,7%)	9 (16,1%)	22,592	< 0,001
MI (Post)	17 (8,4%)	5 (3,3%)	12 (21,4%)	18,578	< 0,01
Enoximon nach der OP	2,89 (0-103)	0,38 (0-17,3)	9,47 (0-103)	20,867	< 0,001
Adrenalin nach der OP	0,63 (0-12,61)	0,24 (0-9)	1,65 (0-12,61)	18,062	< 0,001
Dopamin nach OP	33,53 (0-654)	20,35 (0-181)	68,12 (0-654)	18,375	< 0,001
Trop I max	4,18 (0,13-47,0)	1,83 (0,19-15,90)	10,33 (0,13-47,0)	66,823	< 0,001
Trop T max	4,17 (0,1-68,1)	2,43 (0,19-28,1)	8,74 (0,1-68,1)	34,295	< 0,001
CKMB max	40,38 (5,3-524,0)	30,91 (5,3-524,0)	65,24 (6,3-255,5)	18,240	< 0,001

N = 203

Dargestellt sind jeweils Mittelwert und Range für alle Patienten, Überlebende und Gestorbene sowie F-Wert und Signifikanzwert in der ANOVA für den Faktor Überlebend versus Gestorben

Tab. 3: Vermutete Prädiktoren der Mortalität, zehn Jahre nach OP

4.2.2 Korrelationen der Prädiktoren und der Kontrollvariablen (untereinander und mit dem Outcome)

Zur Bestimmung von bivariaten Einflüssen der vermuteten Prädiktoren auf das Überleben bzw. die Überlebensdauer wurden die Korrelationskoeffizienten nach Spearman (zweiseitige Testung) bestimmt. Hier liegen Analysen mit sieben als Kontrollvariablen verwendeten Faktoren sowie mit den drei eigentlichen Prädiktoren auf die Kriteriumsvariablen vor.

Im Folgenden sind zur Übersicht zunächst verschiedene Korrelationen zwischen den in der Studie verwendeten Variablen angegeben. Die Tabelle 4 zeigt die Zusammenhänge aller in die Analysen miteinbezogenen Kontrollvariablen mit den beiden vorherzusagenden Kriterien generelles Überleben sowie Überlebensdauer. Es ist zu beachten, dass aufgrund der Polung der Variable „generelles Überleben“ eine positive Korrelation mit dieser Variable einen Einfluss in Richtung Nicht-Überleben bedeutet. Die höchsten Korrelationen der Kriteriumsvariablen ergaben sich hier mit den Mengen an Enoximon und Dopamin nach der OP sowie mit dem Euroscore. Es gilt: Je näher die Korrelation bei „0“ ist, desto schwächer ist der „lineare Zusammenhang“, d.h. die Korrelation.

	Generelles Überleben (1 = ja; 2 = nein)	Lebensspanne nach OP in Monaten
Bypassversorgung	0,169*	-0,154*
Enoximon nach der OP	0,266**	-0,327**
Adrenalin nach der OP	0,136 (n.s.)	-0,171*
Dopamin nach OP	0,251**	-0,290**
Dauer HL-Maschine	0,144*	-0,143*
Dauer Herzstillstand bei OP	0,168*	-0,161*
Euroscore in Prozent	0,242**	-0,259**

Korrelationen nach Spearman (zweiseitig)
Überleben ja/nein als dichotom codierte Dummy-Variable
N = 203

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

n.s. = nicht signifikant

Tab. 4: Übersicht Korrelationen aller Kontrollvariablen mit den Kriteriumsvariablen

Die beiden folgenden Tabellen zeigen den korrelativen Einfluss der als Prädiktoren vorgesehenen Variablen auf die Kriteriumsvariablen in Einzelkorrelationen (ohne Einbeziehung der jeweils anderen Prädiktoren und Kontrollvariablen; Tab. 5). Es fällt auf, dass vor allem die Troponin – Werte und dabei insbesondere Troponin I gute hochsignifikante Einzelkorrelationen mit beiden Kriterien aufweisen. Da hier neben den Prädiktoren keine weiteren Einflüsse getestet wurden, ergeben sich für alle drei Variablen signifikante Korrelationen mit den Kriteriumsvariablen.

	Generelles Überleben (1 = nein; 0 = ja)	Lebensdauer nach der OP in Mon.
höchster Trop I Wert in µg/L	0,403**	-0,417**
höchster Trop T Wert in µg/L	0,334**	-0,348**
höchster CKMB Wert in µg/L	0,341**	-0,367**

Korrelationen nach Spearman (zweiseitig)
 Überleben ja/nein als dichotom codierte Dummy-Variable
 N = 203
 ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant
 n.s. = nicht signifikant

Tab. 5: Einzelkorrelationen der Prädiktoren mit den Kriteriumsvariablen

Die Tabelle 6 zeigt die Korrelationen der Kontrollvariablen untereinander und mit den drei Prädiktoren.

	Bypass-Versorgung	Enoximon n. OP	Adrenalin n. OP	Dopamin n. OP	Dauer HL - Maschine	Herz-Stillstand	Euro-Score	Höchster Trop I - Wert	Höchster Trop T - Wert	Höchster CKMB - Wert
Bypassversorgung	----	0,265**	0,126 n.s.	0,058 n.s.	-0,039 n.s.	-0,047 n.s.	-0,055 n.s.	0,162*	0,138 n.s.	0,093 n.s.
Enoximon nach der OP (µg)	0,265**	----	0,305**	0,275**	-0,023 n.s.	0,008 n.s.	0,319**	0,251**	0,242**	0,193**
Adrenalin nach der OP (µg)	0,126 n.s.	0,305**	----	0,155*	0,017 n.s.	0,062 n.s.	0,178*	0,220**	0,160*	0,121 n.s.
Dopamin nach der OP (µg)	0,058 n.s.	0,275**	0,155*	----	0,157*	0,165*	0,236**	0,265**	0,265**	0,058 n.s.
Dauer HL-Maschine (min)	-0,039 n.s.	-0,023 n.s.	0,017 n.s.	0,157*	----	0,760**	-0,030 n.s.	0,172*	0,237**	0,144*
Dauer Herzstillstand bei OP (min)	-0,047 n.s.	0,008 n.s.	0,062 n.s.	0,165*	0,760**	----	0,127 n.s.	0,145*	0,155*	0,177*
Logistischer Euroscore in Prozent	-0,055 n.s.	0,319**	0,178*	0,236**	-0,30 n.s.	0,127 n.s.	----	0,143*	0,021 n.s.	-0,055 n.s.

Korrelationen nach Spearman (zweiseitig)

N = 203

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

n.s. = nicht signifikant

Tab. 6: Kontrollvariablen untereinander und mit den Prädiktoren

	Generelles Überleben (1 = nein 0 = ja)	Lebensspanne nach OP in Monaten
Ejektionsfraktion vor OP in %	-0,364**	0,122
Ejektionsfraktion nach OP in %	-0,381**	0,429**
Unterschied EF vor/nach OP	0,023	0,281*
Infarktthinweis im EKG nach OP	0,150*	-0,111
Infarktthinweis im Ultraschall nach OP	0,257**	-0,273*
Beatmung in Stunden	0,218**	-0,461**
IPS in Stunden	0,241**	-0,390**
IABP	0,349**	-0,420**
Nierenfunktionsschwäche	0,137	-0,174
Anzahl Bypassbrücken insgesamt	0,062	-0,122
Luftnot (NYHA)	0,266**	0,195
Herzschmerz vor OP	0,065	-0,309*
Alter	0,239**	0,034
Geschlecht	-0,091	-0,110
Re-Operation	-0,068	-0,200
kombinierte OP	0,121	0,112
MI in den letzten 3 Monaten	0,101	-0,315*
Brustschmerz	0,222**	-0,364**
Arteriopathie	0,036	-0,204
Asthma	0,094	-0,223
Logistischer Euroscore in Prozent	0,309**	-0,340*

Korrelationen nach Spearman (zweiseitig)

Überleben nein/ja als dichotom codierte Dummy-Variable

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 7: Übersicht Korrelationen aller potentiellen Kontrollvariablen mit Outcome

		höchster Trop-I Wert	höchster Trop-T Wert	Infarktthinweis im EKG nach OP	Infarktthinweis im Ultraschall nach OP
höchster Trop-I Wert	Korrelation		0,794**	0,406**	0,626**
	Signifikanz		0,000	0,000	0,000
höchster Trop-T Wert	Korrelation	0,794**		0,203**	0,503**
	Signifikanz	0,000		0,004	0,000
Infarktthinweis im EKG nach OP	Korrelation	0,406**	0,203**		0,664**
	Signifikanz	0,000	0,004		0,000
Infarktthinweis im Ultraschall nach OP	Korrelation	0,626**	0,503**	0,664**	
	Signifikanz	0,000	0,000	0,000	

Korrelation nach Spearman (zweiseitig)

Infarktthinweis EKG und US als dichotom codierte Dummy-Variablen

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

N = 203

Trop I und Trop T: jeweils der höchste Wert pro Patient im Laufe der Erhebung in µg/L

Tab. 8: Korrelationen zwischen Trop I bzw. Trop T mit Post EKG und Post Echo

Es zeigen sich hochsignifikante mittelhohe Korrelationen von Trop I und Trop T mit beiden Variablen, wobei jene mit Trop I höher ausfallen als die anderen.

4.2.3 Multivariate Analysen - Prädiktive Ergebnisse

Mittels multivariater Methoden (hierarchische Regressionsanalysen) konnten signifikante Prädiktorenmodelle für das Überleben der Patienten gefunden werden. Dies gilt sowohl für die Frage der Gruppenteilung der jeweiligen Patienten in Überlebende versus Nicht-Überlebende nach einem Jahr und nach zehn Jahren, als auch für eine kontinuierliche Betrachtung der Lebensdauer nach der OP in Monaten. Darüber hinaus wurden die Regressionen, die hier auf Maximalwerten (z.B. der Konzentration an Troponin) basieren, mit Varianzanalysen (ANOVA) verglichen, für welche die Mittelwerte (z.B. der Troponin I – Konzentration) spezifischer Subgruppen verwendet wurden, so dass die Frage, welche Werte zur Analyse besser geeignet seien, beleuchtet werden konnte.

4.2.3.1 Multivariate Analysen mittels hierarchischer Regressionsanalysen

Es sei hier angemerkt, dass auf Seiten der unten aufgeführten Prädiktoren jeweils der Maximalwert der zu mehreren Zeitpunkten im Verlauf der OP pro Patient gemessenen Werte verwendet wurde.

Für alle Regressionen wurden eingesetzt:

Als Prädiktoren:

Höchster Troponin -I – Wert in $\mu\text{g/L}$ (des Patienten)

Höchster Troponin -T – Wert in $\mu\text{g/L}$ (des Patienten)

Höchster CKMB – Wert in $\mu\text{g/L}$ (des Patienten)

Als Kontrollvariablen:

Menge an Dopamin nach der OP in $\mu\text{g/kg/KG}$

Menge an Adrenalin nach der OP in $\mu\text{g/kg/KG}$

Menge an Enoximon nach der OP in $\mu\text{g/kg/KG}$

Bypassversorgung (inkomplette Revaskularisation)

Euroscore

Dauer der Herz-Lungen-Maschine in Minuten

Herzstillstand bei OP in Minuten

Als Medizinische Kriteriumsvariablen:

Generelles Überleben des Patienten bis heute (nein versus ja)

Überlebensdauer des Patienten nach OP (in Monaten)

Die Ergebnisse der hierarchischen Regressionsanalyse zum Überleben mit allen Patienten der Studie wiesen (in der Bedeutungsreihenfolge) den höchsten Troponin I - Wert des Patienten ($\beta = 0,446$; $p = 0,000$ in Modell 4; siehe Tab. 9), die Dauer unter der HL-Maschine ($\beta = 0,175$; $p = 0,006$), das Vorhandensein einer Bypassversorgung ($\beta = 0,167$; $p = 0,008$) sowie die Menge an Dopamin nach der OP ($\beta = 0,149$; $p = 0,022$) als signifikante Prädiktoren aus. Alle diese Beziehungen sind positiv gepolt, d. h. je höher z. B. der Troponin I – Wert, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient nicht mehr am Leben ist. Es fällt auf, dass die drei zuletzt genannten Variablen alle als Kontrollvariablen für die Analyse fungierten, lediglich der Troponin I – Wert wurde a priori als theoretisch bedeutsamer Prädiktor angenommen.

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse aller signifikanten Modelle ($p < 0,05$) in der Regressionsanalyse.

Modell	Korr. R ²	Enthaltene Variablen	β	T	Signifikanz p
1	0,285	Trop I	0,538	8,34	0,000
2	0,307	Trop I	0,509	7,90	0,000
		HLM	0,163	2,53	0,012
3	0,331	Trop I	0,489	7,66	0,000
		HLM	0,174	2,75	0,007
		Revasc	0,168	2,67	0,008
4	0,348	Trop I	0,446	6,79	0,000
		HLM	0,175	2,79	0,006
		Revasc	0,167	2,68	0,008
		Dopamin nach OP	0,149	2,32	0,022

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode; sich ergebende signifikante Modelle 1 bis 4

AV = Überleben des Patienten (1 = nein / 0 = ja) als dichotome Dummy-Variable

N = 203

Korr. R² = durch die verwendeten Prädiktoren aufgeklärte Varianz

β = standardisiertes Beta-Gewicht

Trop I = höchster Troponin I – Wert des Patienten in $\mu\text{g/L}$

HLM = HL-Maschine in Minuten

Revasc = inkomplette Bypassversorgung

$P < 0,05$ signifikant

Tab. 9: Vorhersage des generellen Überlebens der Patienten

Alle im Ergebnis nicht auftauchenden Variablen (also hier zwei Prädiktorvariablen und vier Kontrollvariablen) haben bei einer Betrachtung der gemeinsamen Einflüsse aller dieser Variablen keine signifikante Wirkung für die hier vorgenommene Vorhersage des generellen Überlebens (gilt auch jeweils dementsprechend für alle weiteren Analysen).

In einer weiteren Regressionsanalyse über alle Patienten zur Vorhersage der tatsächlichen Überlebensdauer nach der Operation zeigten sich (in der Bedeutungsreihenfolge) unter den angenommenen Prädiktoren der höchste Troponin I - Wert des Patienten sowie unter den Kontrollvariablen die Adrenalin- sowie Dopamin - Mengen nach der OP als entscheidende Einflussfaktoren für die Frage, wie lange der Patient nach der OP noch weitergelebt hat bzw. noch am Leben ist. Alle diese Beziehungen sind negativ gepolt, d. h. je höher z. B. der Troponin I- Wert, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient nur eine geringe Überlebensdauer hat/hatte nach der OP. Auch in dieser Analyse konnte mit dem Troponin I - Wert lediglich einer der theoretisch angenommenen Prädiktoren bestätigt werden.

Die Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der signifikanten Modelle ($p < 0,05$) in der Regressionsanalyse. Des Weiteren zeigen die Abbildungen 16 bis 18 Streudiagramme der Zusammenhänge der drei Prädiktoren mit dem Kriterium der Überlebensdauer.

Modell	Korr. R^2	Enthaltene Variablen	β	T	Signifikanz
1	0,383	Trop I	-0,622	-10,384	0,000
2	0,468	Trop I	-0,468	-7,463	0,000
		Adrenalin nach OP	-0,334	-5,320	0,000
3	0,482	Trop I	-0,474	-7,656	0,000
		Adrenalin nach OP	-0,210	-2,585	0,011
		Dopamin nach OP	-0,178	-2,367	0,019

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode

AV = Überlebensdauer der Patienten nach der OP

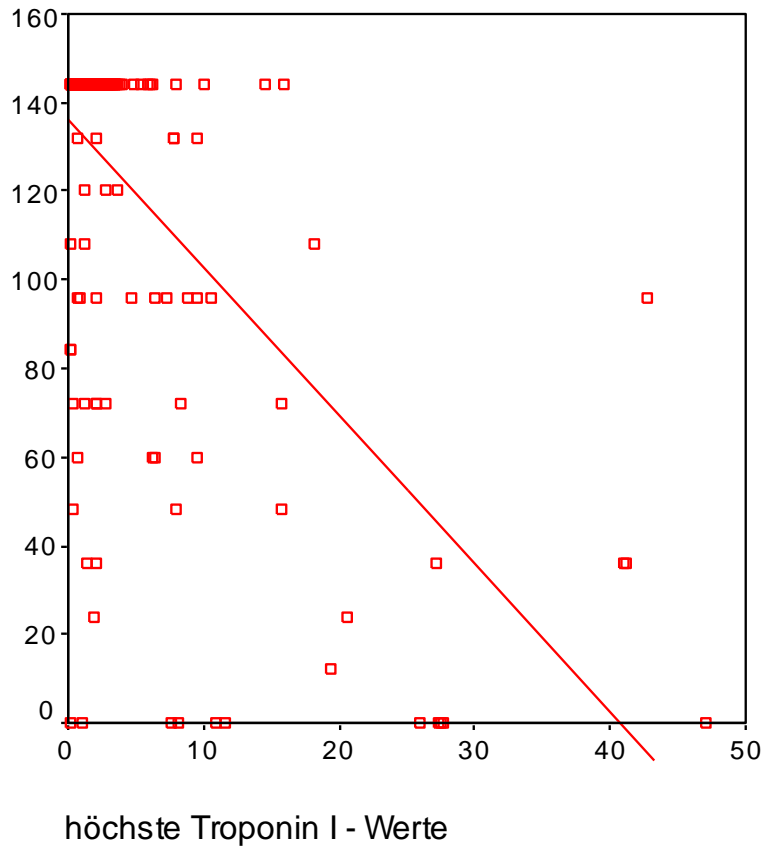
N = 203

Korr. R^2 = durch die verwendeten Prädiktoren aufgeklärte Varianz

β = standardisiertes Beta-Gewicht

Trop I = höchster Troponin I – Wert des Patienten in $\mu\text{g/L}$

Tab. 10: Vorhersage der Überlebensdauer der Patienten

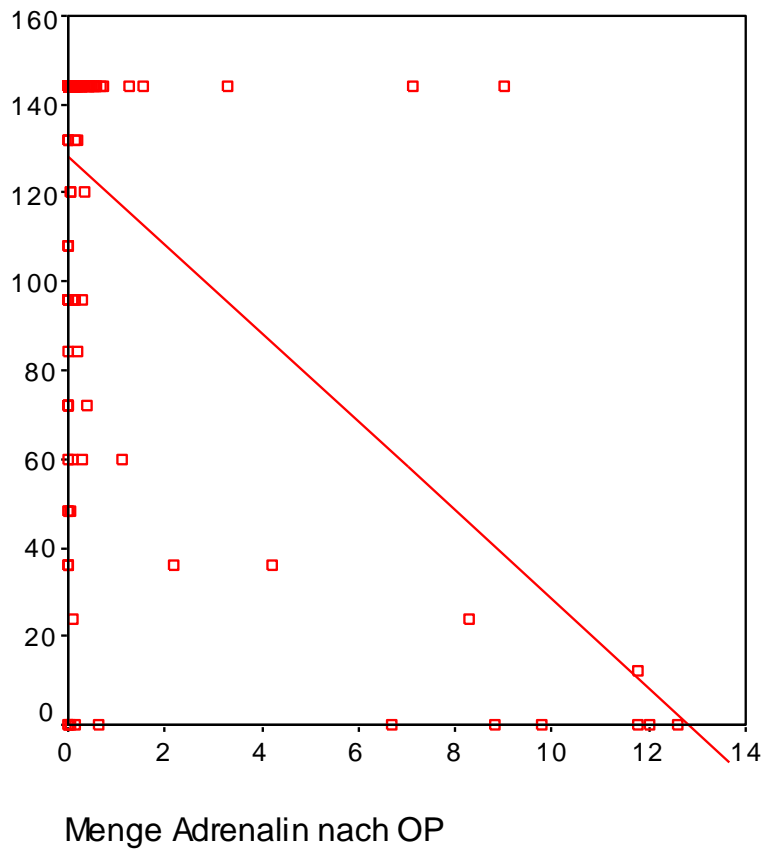


N = 203

x-Achse: Troponin I - Werte (jeweils höchster Wert aus t1 bis t6 in $\mu\text{g/L}$)

y-Achse: Überlebensdauer nach der OP in Monaten

Abb. 16: Zusammenhang Troponin I – Werte und Überlebensdauer

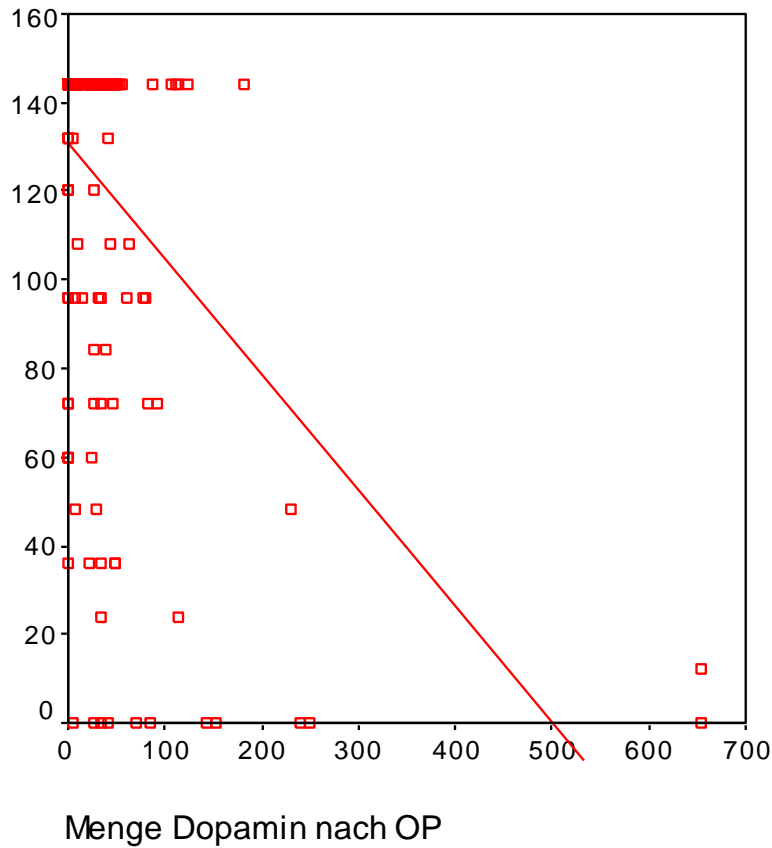


N = 203

x-Achse: Menge an Adrenalin nach der OP in μg

y-Achse: Überlebensdauer nach der OP in Monaten

Abb. 17: Zusammenhang Adrenalin – Werte und Überlebensdauer



N = 203

x-Achse: Menge an Dopamin nach der OP in μg

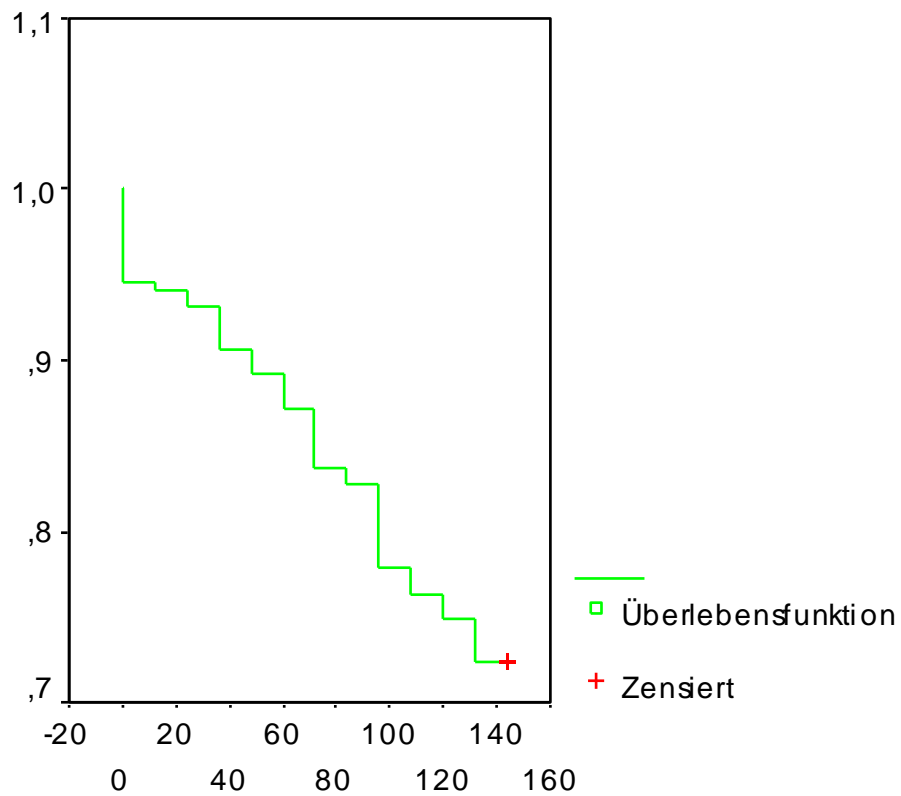
y-Achse: Überlebensdauer nach der OP in Monaten

Abb. 18: Zusammenhang Dopamin – Werte und Überlebensdauer

Als weitere Betrachtung wurde mit denselben Daten eine Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier durchgeführt. Dabei ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 122,01 Monaten (10 Jahre, 2 Monate; Standardfehler 2,97) bei einem Maximum von 144 Monaten (diese Patienten waren bei Durchführung der Post-Erhebung noch am Leben). Das 95% - Vertrauensintervall reichte dabei von 116,19 bis 127,83 Monaten.

Die Ergebnisse der Überlebensanalyse sind in Abbildung 19 graphisch dargestellt.

Überlebensfunktion



Überlebensdauer nach OP in Monaten

Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier
Überlebensdauer nach der OP in Monaten
N = 203
Zensiert: 147 (72, 41%)
Events: 56

Abb. 19: Überlebensanalyse zur Vorhersage der Überlebensdauer nach der OP

1 - Jahres Mortalität	β	T	Signifikanz
Adrenalin nach der OP in μg	0,456	5,92	p < 0,001
Dopamin nach der OP in μg	0,227	3,198	p < 0,01
Euroscore	0,134	2,25	p < 0,05
Max CKMB-Wert	0,12	2,22	p < 0,05
10 - Jahres Mortalität			
Max Trop I-Wert in $\mu\text{g/L}$	0,446	6,79	p < 0,001
Dauer HLM in Min.	0,175	2,79	p < 0,01
Bypassversorgung	0,167	2,68	p < 0,01
Dopamin nach der OP in μg	0,149	2,32	p < 0,05

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode.

N = 173.

AV = Überleben des Patienten nach einem und nach 10 Jahren (1 = nein/ 0 = ja) als dichotome Dummy-Variable

β = standardisiertes Beta-Gewicht

In die Analyse einbezogene Variablen (Prädiktoren und Kontrollvariablen): max. Trop I-Wert, max. Trop T-Wert, max. CKMB-Wert, Bypassversorgung, Enoximon nach der OP, Menge Adrenalin nach der OP, Menge Dopamin nach der OP, Dauer der HLM in Minuten, Herzstillstand bei OP in Minuten, log. Euroscore.

Signifikante Ergebnisse fett gedruckt.

Tab. 11: Multivariate Prädiktoren der Mortalität, 1 Jahr und 10 Jahre nach der OP

4.2.3.2 Analysen mittels ANOVA

Im Folgenden sind ANOVA, basierend auf den Mittelwerten der Prädiktoren und Kontrollvariablen unter und über einem theoretisch festgelegten Schwellenwert von Troponin I (Tabelle 12), Troponin T (Tabelle 13) sowie CKMB (Tabelle 14), dargestellt. Die Tabelle 16 zeigt deskriptive Werte verschiedener Parameter innerhalb der Subgruppen unter eben diesen Schwellenwerten.

Als zuverlässige Prädiktoren erweisen sich vor allem Troponin I, Troponin T sowie CKMB sowie in wechselnden Kombinationen einige der verwendeten Kontrollvariablen (siehe Methodik). Dabei ist das Troponin I der bei weitem stärkste Prädiktor, zum einen einzeln betrachtet, aber vor allem auch in einer kombinierten Analyse. Es macht also Sinn, sich in den folgenden Betrachtungen primär auf diese Variable zu beziehen. Die Frage, welcher konkrete Zeitpunkt im Rahmen der OP der geeignetste für eine möglichst verlässliche Vorhersage ist (es liegen pro Patient Einzelwerte zu sechs Messzeitpunkten t1 bis t6 vor), wird weiter unten im Rahmen der ROC - Prozedur beschrieben werden.

<u>Variable</u>	Gruppe	M	s	Mini- mum	Maximum	Signifikanz	F
Überlebensdauer n. OP in Monaten	unter S	134,1	28,1	0,0	144,0	0,000	79,92
	über S	79,8	55,6	0,0	144,0		
Höchster Troponin T – Wert in µg/L	unter S	01,9	02,35	0,1	28,1	0,000	97,75
	über S	12,1	12,25	0,3	68,1		
Höchster CKMB – Wert in µg/L	unter S	26,1	43,28	05,3	524,0	0,000	68,54
	über S	90,7	55,24	18,8	255,5		
Menge Enoximon nach der OP in µg	unter S	0,9	06,28	0,0	73,0	0,000	16,57
	über S	9,7	24,66	0,0	103,0		
Menge Dopamin nach der OP in µg	unter S	22,0	32,08	0,0	231,0	0,000	18,97
	über S	74,1	138,80	0,0	654,0		
Menge Adrenalin nach der OP in µg	unter S	0,22	0,99	0,0	09,0	0,000	28,89
	über S	02,1	3,96	0,0	12,6		
Dauer HL – Maschine in Minuten	unter S	57,8	28,79	23,0	335,0	0,037	4,39
	über S	67,7	24,89	32,0	134,0		
Ejektionsfraktion vor OP in %	unter S	53,9	10,21	20,0	84,0	0,000	12,87
	über S	47,2	13,83	20,0	60,0		
Ejektionsfraktion nach OP in %	unter S	55,9	07,90	20,0	60,0	0,000	32,31
	über S	46,8	13,82	20,0	60,0		
Herzstillstand bei OP in Minuten	unter S	31,3	13,66	8,0	93,0	0,003	09,24
	über S	39,3	21,01	8,0	96,0		
Alter in Jahren	unter S	64,1	9,03	39	82	0,192 (n.s.)	01,71
	über S	66,0	7,63	45	79		
Euroscore	unter S	0,026	0,018	0,009	0,093	0,000	18,89
	über S	0,054	0,731	0,009	0,400		

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)

N = 203; $\alpha = 0,05$

n.s. = nicht signifikant

(Schwellenwert) = 3,5

M Troponin I: unter S = 1,3 / über S = 14,2

Signifikante Werte markiert; n.s. = nicht signifikant

Tab. 12: ANOVA für den Faktor unter oder gleich/über Troponin I Schwellenwert

Alle Variablen bis auf das Alter in Jahren zeigten eine signifikante Abhängigkeit von den Troponin I – Konzentrationen über dem Schwellenwert.

<u>Variable</u>	Gruppe	M	s	Mini- mum	Maximum	Signifikanz	F
Überlebensdauer n. OP in Monaten	unter S	132,8	29,5	0,0	144,0	0,000	54,12
	über S	87,0	56,9	0,0	144,0		
Höchster Troponin I – Wert in µg/L	unter S	01,6	03,4	0,13	41,0	0,000	115,53
	über S	12,4	11,0	0,44	47,0		
Höchster CKMB – Wert in µg/L	unter S	25,6	44,0	05,3	524,0	0,000	67,08
	über S	88,2	53,2	10,8	255,5		
Menge Enoximon nach der OP in µg	unter S	0,96	06,3	0,0	73,0	0,000	14,83
	über S	09,1	24,0	0,0	103,0		
Menge Dopamin nach der OP in µg	unter S	20,4	28,9	0,0	231,0	0,000	22,94
	über S	76,0	135,5	0,0	654,0		
Menge Adrenalin nach der OP in µg	unter S	00,2	1,0	0,0	09,0	0,000	25,74
	über S	02,0	3,9	0,0	12,6		
Dauer HL – Maschine in Minuten	unter S	57,6	29,1	23,0	335,0	0,030	04,76
	über S	67,7	23,9	32,0	134,0		
Ejektionsfraktion vor OP in %	unter S	53,6	10,3	20,0	84,0	0,005	8,05
	über S	48,4	13,8	20,0	65,0		
Ejektionsfraktion nach OP in %	unter S	55,8	08,0	20,0	60,0	0,000	26,80
	über S	47,6	13,8	20,0	60,0		
Herzstillstand bei OP in Minuten	unter S	31,3	13,8	8,0	93,0	0,004	8,40
	über S	38,8	20,5	8,0	96,0		
Alter in Jahren	unter S	64,4	09,0	39,0	82,0	0,636 (n.s.)	00,23
	über S	65,0	08,1	43,0	79,0		
Euroscore	unter S	0,026	0,018	0,009	0,092	0,000	16,86
	über S	0,052	0,071	0,009	0,397		

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)

N = 203

S = 3,5; $\alpha = 0,05$

M Troponin T: unter S = 1,7 / über S = 12,3

Signifikante Werte markiert; n.s. = nicht signifikant

Tab. 13: ANOVA für den Faktor unter oder gleich/über Troponin T Schwellenwert

Auch hier zeigten alle Variablen bis auf das Alter in Jahren eine signifikante Abhängigkeit von den Konzentrationen über dem Schwellenwert.

Variable	Gruppe	M	S	Mini- mum	Maxi- mum	Signifikanz	F
Überlebensdauer n. OP in Monaten	unter S	134,6	26,1	0,0	144,0	0,000	43,72
	über S	96,5	56,0	0,0	144,0		
Höchster Troponin I – Wert in µg/L	unter S	01,4	01,5	0,13	10,8	0,000	77,87
	über S	09,9	11,1	0,25	47,0		
Höchster Troponin T – Wert in µg/L	unter S	01,9	02,7	0,10	28,1	0,000	48,65
	über S	08,8	11,0	0,32	68,1		
Menge Enoximon nach der OP in µg	unter S	01,4	08,3	0,0	73,0	0,021	05,45
	über S	06,0	19,6	0,0	103,0		
Menge Dopamin nach der OP in µg	unter S	23,4	61,9	0,0	654,0	0,005	07,95
	über S	54,0	90,9	0,0	654,0		
Menge Adrenalin nach der OP in µg	unter S	00,3	01,5	0,0	11,8	0,005	08,19
	über S	01,3	03,1	0,0	12,6		
Dauer HL – Maschine in Minuten	unter S	58,3	30,7	23,0	335,0	0,225 (n.s.)	01,48
	über S	63,4	22,3	28,0	134,0		
Ejektionsfraktion vor OP In %	unter S	53,2	10,8	20,0	84,0	0,177 (n.s.)	01,83
	über S	50,9	12,6	20,0	65,0		
Ejektionsfraktion nach OP in %	unter S	55,5	08,4	20,0	60,0	0,001	10,38
	über S	50,7	12,6	20,0	60,0		
Herzstillstand bei OP in Minuten	unter S	31,0	14,1	08,0	93,0	0,008	07,14
	über S	37,3	18,3	13,0	96,0		
Alter in Jahren	unter S	64,1	09,1	39,0	82,0	0,374 (n.s.)	00,80
	über S	65,3	08,0	43,0	80,0		
Euroscore	unter S	0,026	0,017	0,0087	0,087	0,001	11,67
	über S	0,045	0,062	0,0088	0,399		

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)

N = 203

S = 30; $\alpha = 0,05$

M CKMB: unter S = 17,9 / über S = 85,9

Signifikante Werte markiert; n.s. = nicht signifikant

Tab. 14: ANOVA für den Faktor unter oder gleich/über CKMB Schwellenwert

Bis auf die Dauer der Herz-Lungen-Maschine, der Pumpkraft vor OP und dem Alter in Jahren sind alle Variablen signifikant.

<u>Variable</u>	Aufteilungs-Variable	Gruppe	Anzahl ja	Anzahl nein
Überleben nach der OP	Troponin I	unter S	135	23
		über S	12	33
	Troponin T	unter S	130	25
		über S	17	31
	CKMB	unter S	115	21
		über S	32	35
Geschlecht männlich	Troponin I	unter S	116	42
		über S	38	07
	Troponin T	unter S	114	41
		über S	40	08
	CKMB	unter S	104	32
		über S	50	17
Kardiale Voroperation in der Anamnese	Troponin I	unter S	06	152
		über S	02	43
	Troponin T	unter S	06	149
		über S	02	46
	CKMB	unter S	05	131
		über S	03	64

(Schwellenwert) = 3,5

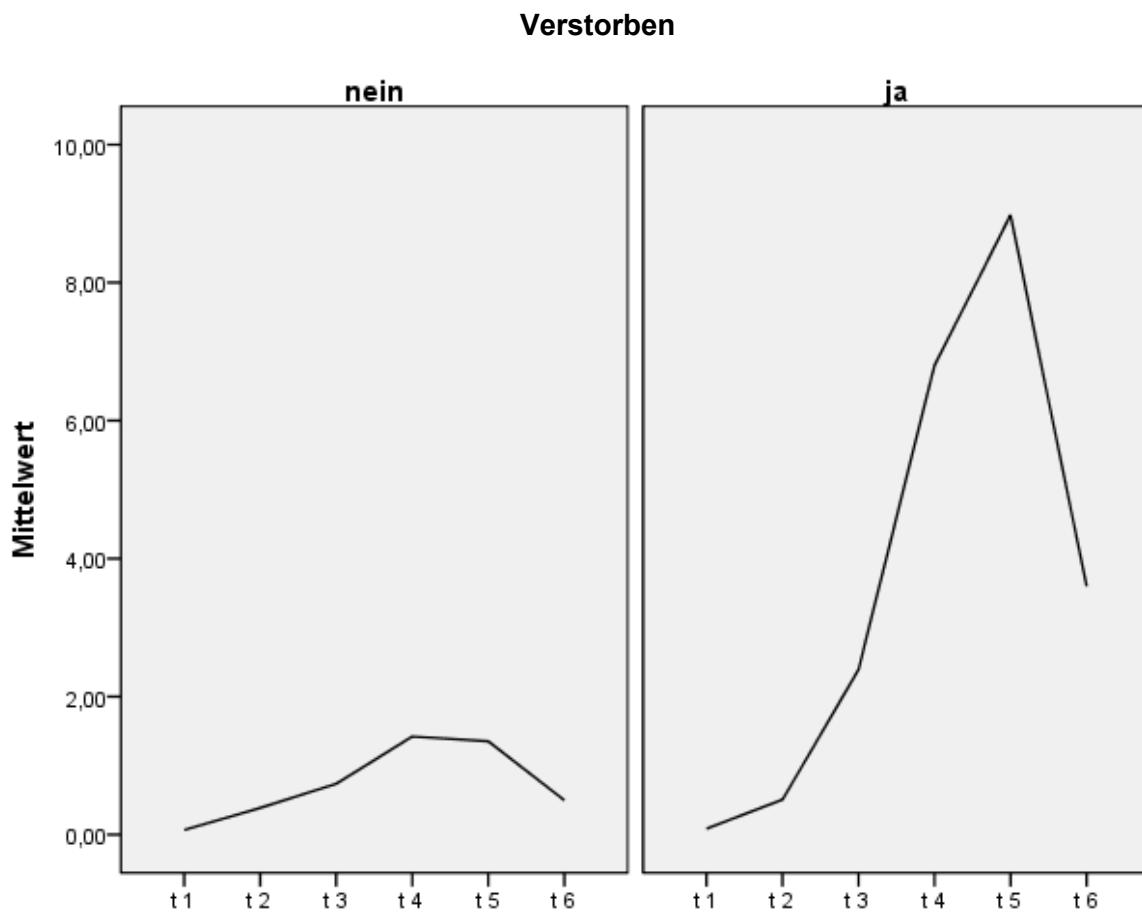
N (Trop I unter S) = 158; N (Trop I über S in µg/L) = 45
N (Trop T unter S) = 155; N (Trop T über S in µg/L) = 48
N (CKMB unter S) = 136; N (CKMB über S in µg/L) = 67

Tab. 15: Deskriptive Werte einiger Variablen unter oder über den Schwellenwerten der Prädiktoren

4.2.4 Troponin I, Troponin T und CKMB als Verlauf im Follow Up nach 10 Jahren

Da sich Troponin I als aussagefähigster Prädiktor erwies, ist im Folgenden der Verlauf des Enzymanstiegs über die Beobachtungszeit in Beziehung zum Überleben nach 10 Jahren gesetzt und graphisch veranschaulicht. Der Verlauf der beiden anderen Prädiktoren Troponin T und CKMB ist anschließend ebenfalls auf die gleiche Weise dargestellt.

Es werden in den Diagrammen die Verläufe der jeweiligen Werte von t1 bis t6 (getrennt für die Gruppen der nach 10 Jahren Überlebenden und verstorbenen Patienten) und exemplarisch für Troponin I in tabellarischer Form die entsprechenden Mittelwerte dargestellt.



N = 203

x-Achse: Zeitpunkte t1 bis t6: vor, während, drei, sechs, 24 und 72 Stunden nach der Operation

y-Achse: Mittelwert der Troponin I - Konzentration in µg/L

Linke Grafik Überlebende; rechte Grafik Gestorbene

Abb. 20: Verlauf der Trop I - Werte, getrennt nach Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen

Zugehörige Mittelwerte bei t1 bis t6 (Troponin I)

a) Verstorbene Patienten

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
t 1	56	0,00	1,87	0,0870	0,26324
t 2	56	0,00	5,34	0,5075	0,86174
t 3	56	0,00	21,40	2,3897	3,38608
t 4	56	0,02	42,76	6,8007	8,25227
t 5	56	0,02	47,00	8,9795	11,33763
t 6	56	0,02	27,30	3,6017	6,28844

N = 56; nur verstorbene Patienten

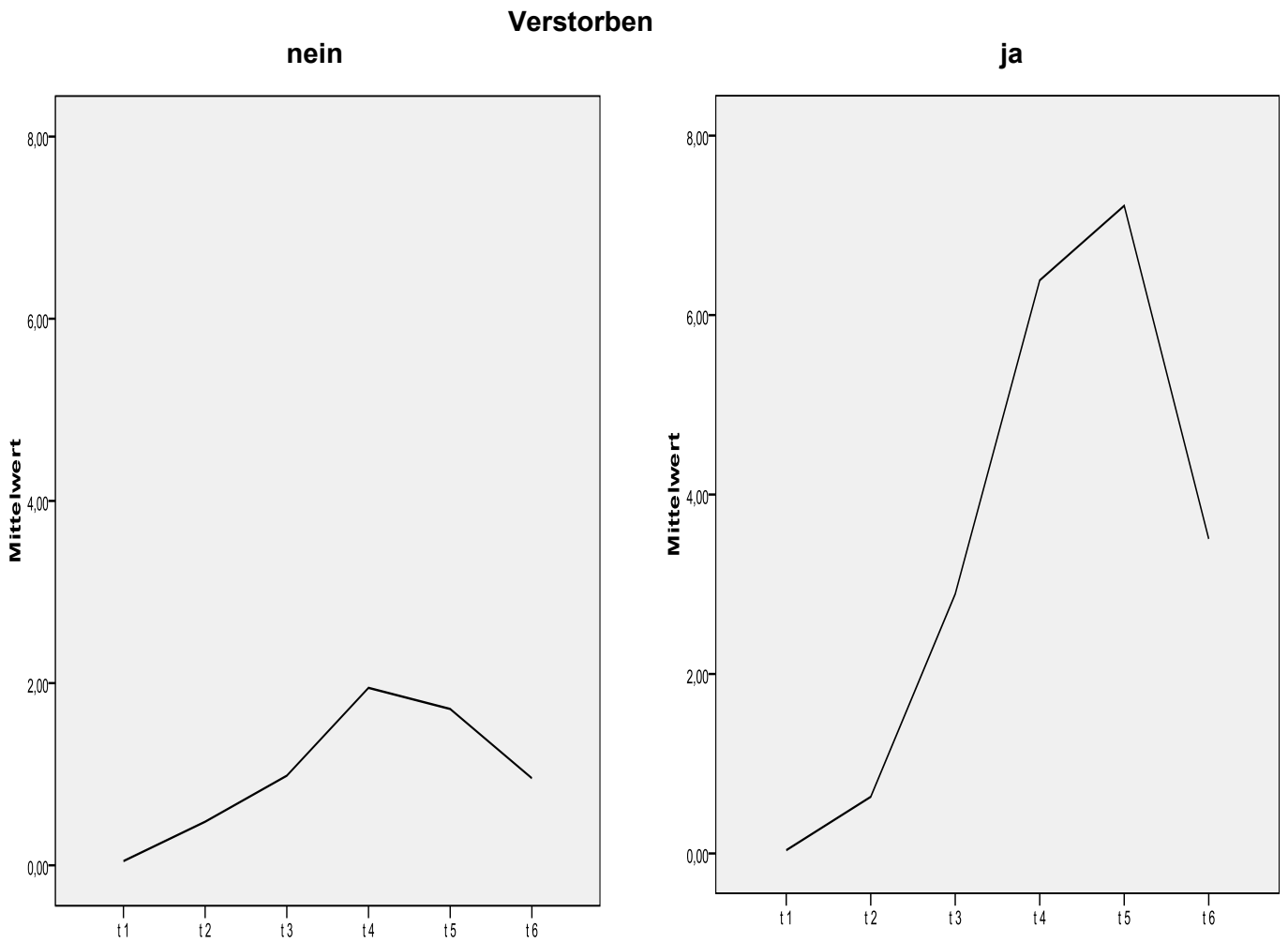
Deskriptive Kennwerte (Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum) der Troponin I - Konzentration zu den Zeitpunkten t1 bis t6

b) Überlebende Patienten

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
t 1	147	0,00	1,12	0,0691	0,14086
t 2	147	0,00	3,44	0,3886	0,66693
t 3	147	0,00	5,15	0,7373	0,86892
t 4	147	0,16	15,90	1,4223	1,88468
t 5	147	0,05	14,58	1,3542	1,73489
t 6	147	0,00	9,98	0,4986	1,10427

N = 147; nur überlebende Patienten

Deskriptive Kennwerte (Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum) der Troponin I - Konzentration zu den Zeitpunkten t1 bis t6



N = 203

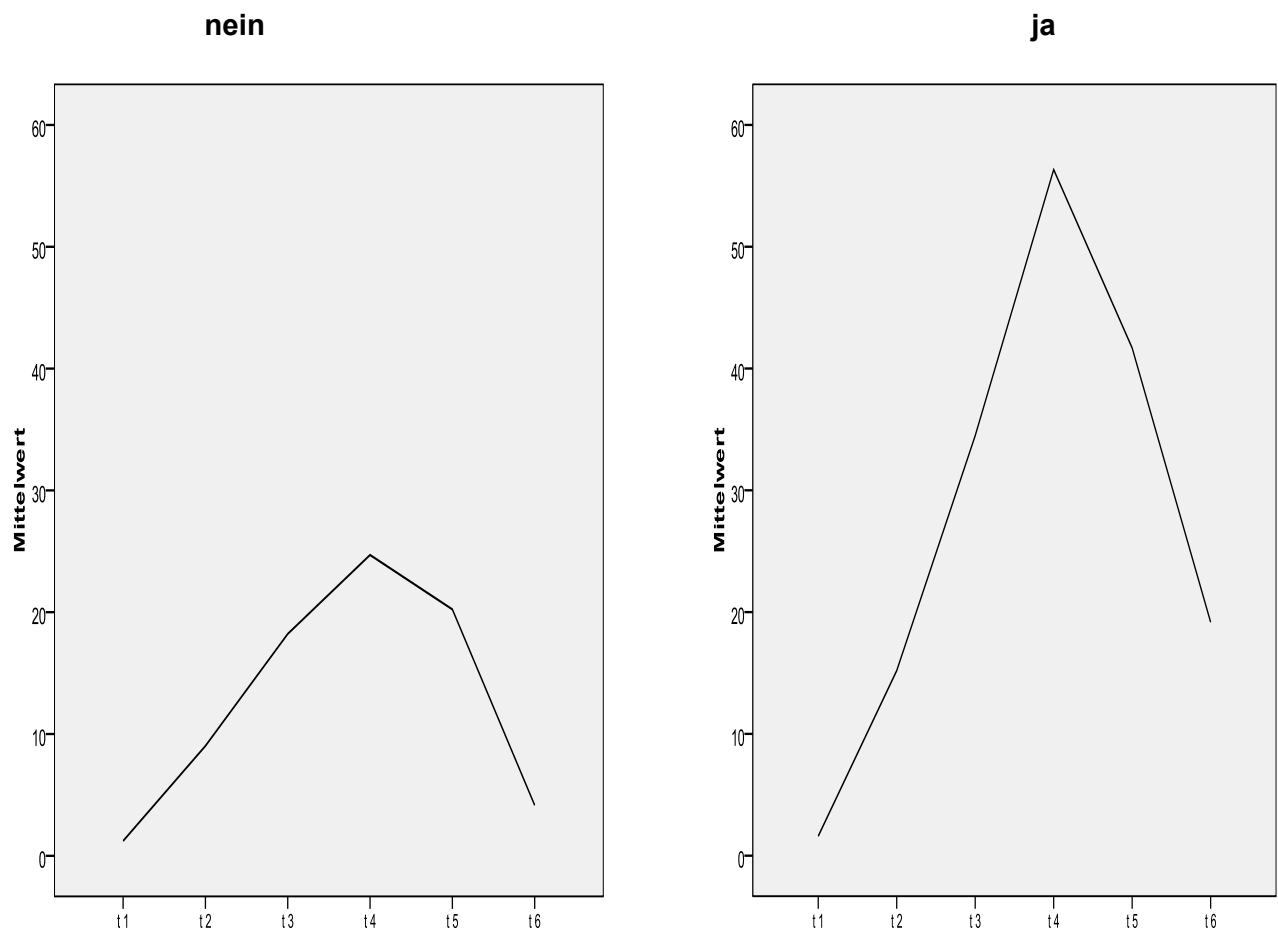
x-Achse: Zeitpunkte t1 bis t6: vor, während, drei, sechs, 24 und 72 Stunden nach der Operation

y-Achse: Mittelwert der Troponin T - Konzentration in µg/L

Linke Grafik Überlebende; rechte Grafik Gestorbene

Abb. 21: Verlauf der Trop T - Werte, getrennt nach Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen

Verstorben



N = 203

x-Achse: Zeitpunkte t1 bis t6: vor, während, drei, sechs, 24 und 72 Stunden nach der Operation

y-Achse: Mittelwert der CKMB - Konzentration in $\mu\text{g/L}$

Linke Grafik Überlebende; rechte Grafik Gestorbene

Abb. 22: Verlauf der CKMB - Werte, getrennt nach Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen

4.2.5 Mittelwertsunterschiede - Quartile der Prädiktoren

Die folgenden Ergebnisse wurden ausgehend von Quartilwerten ermittelt. Hierzu wurden die Patienten in vier Quartile hinsichtlich ihrer Troponin I - Belastung eingeteilt. Die Ermittlung der Quartile erfolgte durch Heranziehung des jeweils höchsten Troponin I – Einzelwertes pro Patient (Maximalwerte), unabhängig davon, zu welchem Zeitpunkt im Rahmen der OP (t1 bis t6) dieser Wert gemessen wurde.

Quartil	Quartil 1	Quartil 2	Quartil 3	Quartil 4
Troponin I – Level	(0,13-0,67)	(0,69-1,37)	(1,38-3,37)	(3,39-47,0)
N	n = 52	n = 50	n = 52	n = 49
1 – Jahres -Mortalität				
Anzahl der Verstorbenen	1 (2,0%)	1 (2,0%)	0	9 (18,0%)
10 - Jahres Mortalität				
Anzahl der Verstorbenen	6 (11,5%)	9 (18,0%)	8 (15,4%)	33 (67,3%)

Deskriptive Angaben
 Unterschiede in der Mortalität innerhalb der jeweiligen Quartile
 N (gesamt) = 203

Tab. 16: Quartile der maximalen Trop I – Konzentration und Mortalität, ein Jahr und 10 Jahre nach der OP

Mittels ANOVA zum Kriterium „Überlebensdauer“ sowie Chi-Quadrat-Testungen zum Kriterium „Überleben nein/ja“ (nur nominale dichotome Ausprägung der abhängigen Variable) zeigte sich, dass sich (nur) die vierten Quartile der Troponin I - Werte, also jeweils die Patienten mit den höchsten Konzentrationen, signifikant von allen drei anderen hinsichtlich der Kriterien unterscheiden. Dies gilt in analoger Weise auch für Quartileinteilungen anhand der Prädiktoren Troponin T und CKMB. Es sind also vor allem die (sehr) hohen Werte der Prädiktoren, die einen Einfluss auf das Überleben bzw. Nicht-Überleben haben.

Für alle drei Analysen zeigte sich, dass zunächst einmal die Gesamtanalyse an sich signifikant wird (jeweils in der oberen Tabelle). Unter den anschließenden Post-hoc-Vergleichen der ANOVA sieht man die Ergebnisse des Scheffé-Testes, der testet, zwischen welchen Untergruppen 1 bis 4 (das sind die jeweiligen Quartile) die signifikanten Unterschiede bestehen (immer ein Quartil wird gegen die anderen drei abgetragen).

Zu den durchgeführten ANOVA:

Da die eigentlich für ANOVA geforderte Varianzhomogenität hier nicht vorliegt, sollte das interpretationsfähige Signifikanzniveau nicht bei 0,05, sondern erst bei 0,01 angesetzt werden. Dieser Wert wird hier aber in jedem Falle erreicht.

4.2.5.1 Unterschiede in den Quartilen von Troponin I

4.2.5.1.1 Gesamtmodell

Abhängige Variablen		F	Signifikanz
Überlebensdauer nach der OP		21,444	0,000
		Chi ²	Signifikanz
Überleben nein/ja		51,658	0,000

Einfaktorielle Varianzanalyse bzw. Chi-Quadrat-Test
 F – Wert bzw. Chi² - Wert nach Pearson sowie Signifikanz des Modells
 UV/Faktor: Quartilswerte der Troponin I – Konzentration
 AV: Überleben nach zehn Jahren nach der OP
 N (gesamt) = 203
 Signifikante Ergebnisse fett gedruckt

4.2.5.1.2 Post hoc – Vergleich (Scheffé – Test) der ANOVA

Lebensspanne nach der OP		Mittlere Differenz	Signifikanz
Quartil Trop I	Zu Quartil Trop I		
1	2	2,520	0,990
	3	1,153	0,999
	4	50,020	0,000
2	1	-2,520	0,990
	3	-1,366	0,998
	4	47,500	0,000
3	1	-1,153	0,999
	2	1,366	0,998
	4	48,866	0,000
4	1	-50,202	0,000
	2	-47,500	0,000
	3	-48866	0,000

Scheffé – Test nach einfaktorieller Varianzanalyse
 Faktorstufen (1 bis 4): Quartilswerte der Troponin I - Konzentration
 N (gesamt) = 203
 Signifikante Ergebnisse fett gedruckt; $\alpha = 0,05$

Abb. 23: ANOVA und Chi-Quadrat-Testung für Trop I in Quartilen für Überlebensdauer und generelles Überleben

4.2.5.2 Unterschiede in den Quartilen von Troponin T

4.2.5.2.1 Gesamtmodell

Abhängige Variablen		F	Signifikanz
Überlebensdauer nach der OP		17,026	0,000
		Chi ²	Signifikanz
Überleben nein/ja		44,630	0,000

Einfaktorielle Varianzanalyse bzw. Chi-Quadrat-Test
 F – Wert bzw. Chi² - Wert nach Pearson sowie Signifikanz des Modells
 UV/Faktor: Quartilswerte der Troponin T – Konzentration
 AV: Überleben nach zehn Jahren nach der OP
 N (gesamt) = 203
 Signifikante Ergebnisse fett gedruckt

4.2.5.2.2 Post hoc – Vergleich (Scheffé – Test) der ANOVA

Lebensspanne nach der OP		Mittlere Differenz	Signifikanz
Quartil Trop T	Zu Quartil Trop T		
1	2	0,978	0,999
	3	-4,932	0,934
	4	42,738	0,000
2	1	-0,978	0,999
	3	-5,910	0,895
	4	41,760	0,000
3	1	4,932	0,934
	2	5,916	0,895
	4	47,670	0,000
4	1	-42,738	0,000
	2	-41,760	0,000
	3	-47,670	0,000

Scheffé – Test nach einfaktorieller Varianzanalyse
 Faktorstufen (1 bis4): Quartilswerte der Troponin T – Konzentration
 AV: Überleben nach zehn Jahren nach der OP
 N (gesamt) = 203
 Signifikante Ergebnisse fett gedruckt; $\alpha = 0,05$

Abb.24: ANOVA und Chi-Quadrat-Testung für Trop T in Quartilen für Überlebensdauer und generelles Überleben

4.2.5.3 Unterschiede in den Quartilen von CKMB

4.2.5.3.1 Gesamtmodell

Abhängige Variablen	F	Signifikanz
Überlebensdauer nach der OP	14,910	0,000
	Chi ²	Signifikanz
Überleben nein/ja	31,589	0,000

Einfaktorielle Varianzanalyse bzw. Chi-Quadrat-Test
 F – Wert bzw. Chi² - Wert nach Pearson sowie Signifikanz des Modells
 UV/Faktor: Quartilswerte der CKMB - Konzentration
 N (gesamt) = 203
 Signifikante Ergebnisse fett gedruckt

4.2.5.3.2 Post hoc – Vergleich (Scheffé – Test) der ANOVA

Lebensspanne nach der OP		Mittlere Differenz	Signifikanz
Quartil Trop I	Zu Quartil Trop I		
1	2	1,628	0,997
	3	5,126	0,929
	4	44,108	0,000
2	1	-1,628	0,997
	3	3,498	0,976
	4	42,480	0,000
3	1	-5,126	0,929
	2	-3,498	0,976
	4	38,981	0,000
4	1	-44,108	0,000
	2	-42,480	0,000
	3	-38,981	0,000

Scheffé – Test nach einfaktorieller Varianzanalyse
 Faktorstufen (1 bis 4): Quartilswerte der CKMB - Konzentration
 N (gesamt) = 203
 Signifikante Ergebnisse fett gedruckt; $\alpha = 0,05$

Abb. 25: ANOVA und Chi-Quadrat-Testung für CKMB in Quartilen für Überlebensdauer und generelles Überleben

Im Folgenden sind noch die jeweiligen deskriptiven Werte dargestellt. Alle Werte verlaufen erwartungsgemäß bezogen auf die Quartile.

Troponin I

Lebensspanne nach der OP in Monaten	N	Mittelwert	Minimum	Maximum
Quartil				
Troponin I				
1	52	135,00	0	144
2	50	132,48	0	144
3	52	133,85	24	144
4	49	84,98	0	144
Troponin T				
1	52	131,54	0	144
2	50	130,56	0	144
3	51	136,47	36	144
4	50	88,800	0	144
CKMB				
1	51	134,589	24	144
2	50	132,96	36	144
3	52	129,46	0	144
4	50	90,48	0	144

N = 203

Deskriptive Kennwerte (Mittelwert, Minimum und Maximum) der Troponin I -, Troponin T - und CKMB - Konzentration in den vier Quartilen

Abb. 26: Deskriptive Werte für Trop I, Trop T und CKMB in Quartilen

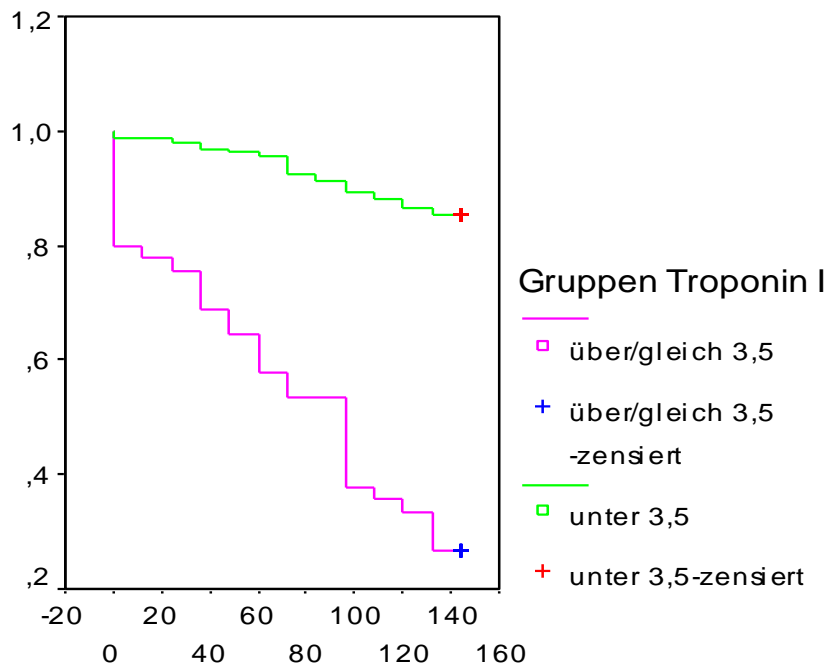
4.2.6 Troponin I Schwellenwertfestlegung

Es wurde versucht, einen sinnvollen Schwellenwert für das Troponin I zu finden, der die Gruppen größeren und kleineren Risikos gut voneinander trennen kann. Dazu wurden Untersuchungen mit dem Literaturwert durchgeführt sowie ein durch ROC („Receiver Operator Characteristics“) - Analysen gewonnener Troponin I - Schwellenwert definiert.

4.2.6.1 Literaturwert

Zum einen wurde mit einem der Literatur (Carrier et al.2000) entnommenen, für die vorliegende Studie also a priori theoretisch festgesetztem Wert von 3,5 µg/L gearbeitet. Ein Vergleich der Überlebenskurven für die beiden Subgruppen ober- und unterhalb dieses Wertes (Abb.27) ergab signifikante Unterschiede in der Überlebensdauer, so dass dieser Wert als eine gute Annäherung begriffen werden kann. Unklar bleibt bei dieser Betrachtung allerdings, ob der „wahre Wert“ nicht auch etwas verschoben von diesem angenommenen Wert liegen könnte.

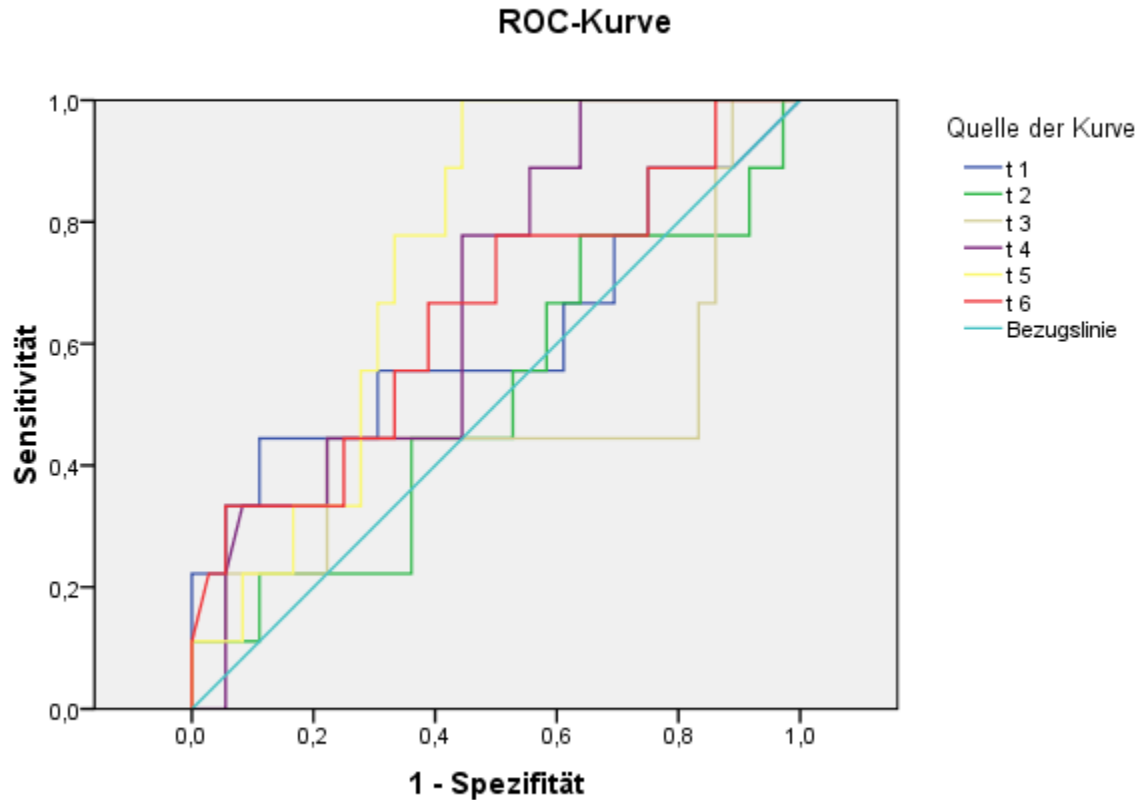
Überlebensfunktionen



Lebensspanne insgesamt in Mon., incl. andauernd

Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier
 Überlebensdauer nach der OP in Monaten
 S (Schwellenwert Troponin I) = 3,5 µg/L
 N (Gruppe unter S) = 158
 N (Gruppe über S) = 45
 Zensiert (Gruppe unter S): 135 (85,44 %)
 Zensiert (Gruppe über S): 12 (26,67 %)
 Zensiert total: 147 (72,41 %)
 Events (Gruppe unter S): 23
 Events (Gruppe über S): 33
 Events total: 56

Abb. 27: Überlebensanalyse zur Vorhersage der Überlebensdauer nach der OP; getrennt nach den Subgruppen des Troponin I –Schwellenwertes (Literaturwert)



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

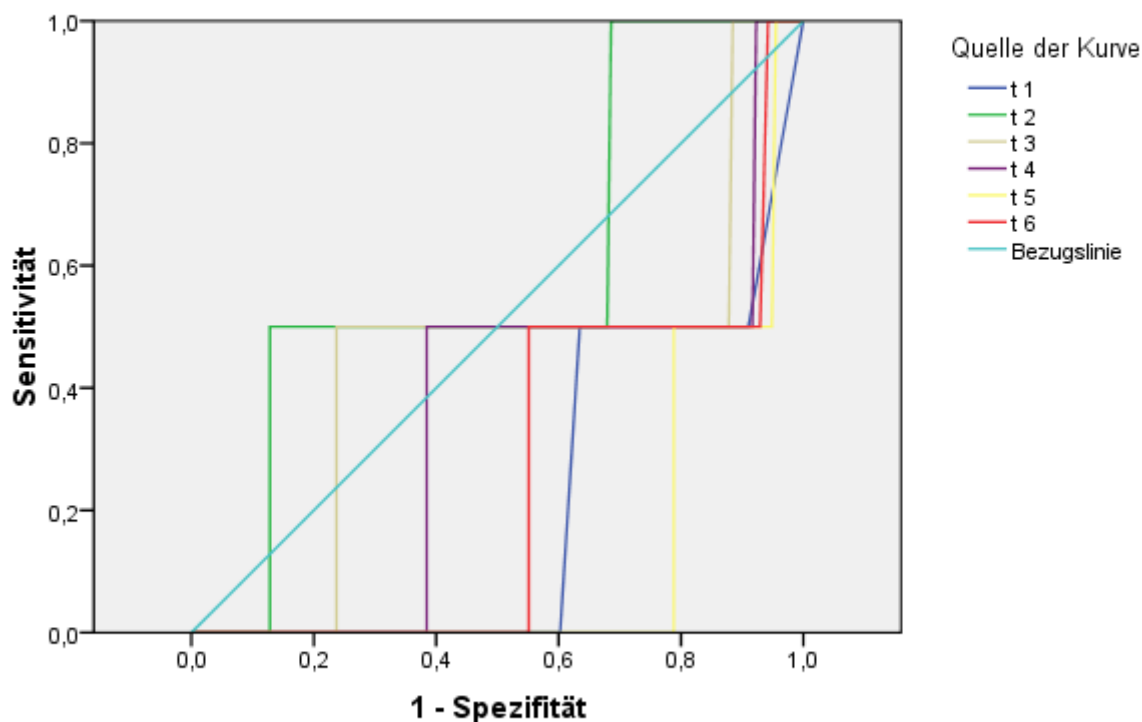
ROC – Kurve: Überleben nach einem Jahr in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Patienten mit Maximalwert oberhalb des Schwellenwertes von 3,5 µg/L
 Flächen für die Werte von t1 bis t6
 N = 45 (tot = 9; überlebend = 36)

Zeitpunkt	Fläche	Signifikanz	Vertrauensintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
t 1	0,614	0,294	0,376	0,853
t 2	0,503	0,977	0,280	0,726
t 3	0,469	0,777	0,215	0,724
t 4	0,674	0,109	0,497	0,851
t 5	0,744	0,025	0,599	0,889
t 6	0,650	0,169	0,439	0,861

Darstellung der Flächen unter der ROC – Kurve („Area under the curve“) für:
 Überleben nach einem Jahr in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Patienten mit Maximalwert oberhalb des Schwellenwertes von 3,5 µg/L
 Flächenwerte für die Werte von t1 bis t6
 N = 45 (tot = 9; überlebend = 36)
 Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt

Abb. 28: ROC-Kurve: Überleben nach einem Jahr in Abhängigkeit von Trop I zu t1 bis t6 oberhalb des Schwellenwerts

ROC-Kurve



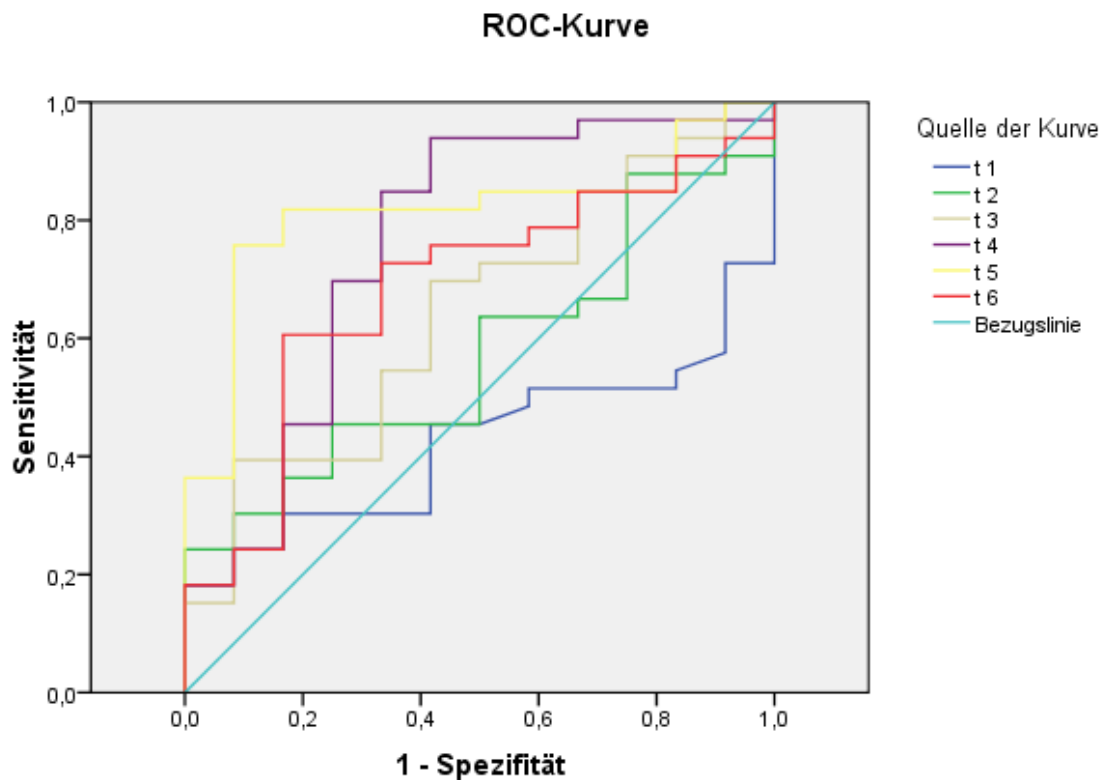
Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

ROC – Kurve: Überleben nach einem Jahr in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Patienten mit Maximalwert unterhalb des Schwellenwertes von 3,5 µg/L
 Flächen für die Werte von t1 bis t6
 N = 158 (tot = 2; überlebend = 156)

Zeitpunkt	Fläche	Signifikanz	Vertrauensintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
t 1	0,213	0,164	-0,027	0,454
t 2	0,595	0,646	0,206	0,983
t 3	0,441	0,774	-0,009	0,890
t 4	0,348	0,460	-0,027	0,723
t 5	0,130	0,072	0,007	0,252
t 6	0,256	0,237	-0,016	0,529

Darstellung der Flächen unter der ROC – Kurve („Area under the curve“) für:
 Überleben nach einem Jahr in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Patienten mit Maximalwert unterhalb des Schwellenwertes von 3,5 µg/L
 Flächenwerte für die Werte von t1 bis t6
 N = 158 (tot = 2; überlebend = 156)
 Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt; marginal signifikant in fett kursiv

Abb. 29: ROC-Kurve: Überleben nach einem Jahr in Abhängigkeit von Trop I zu t1 bis t6 unterhalb des Schwellenwertes



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

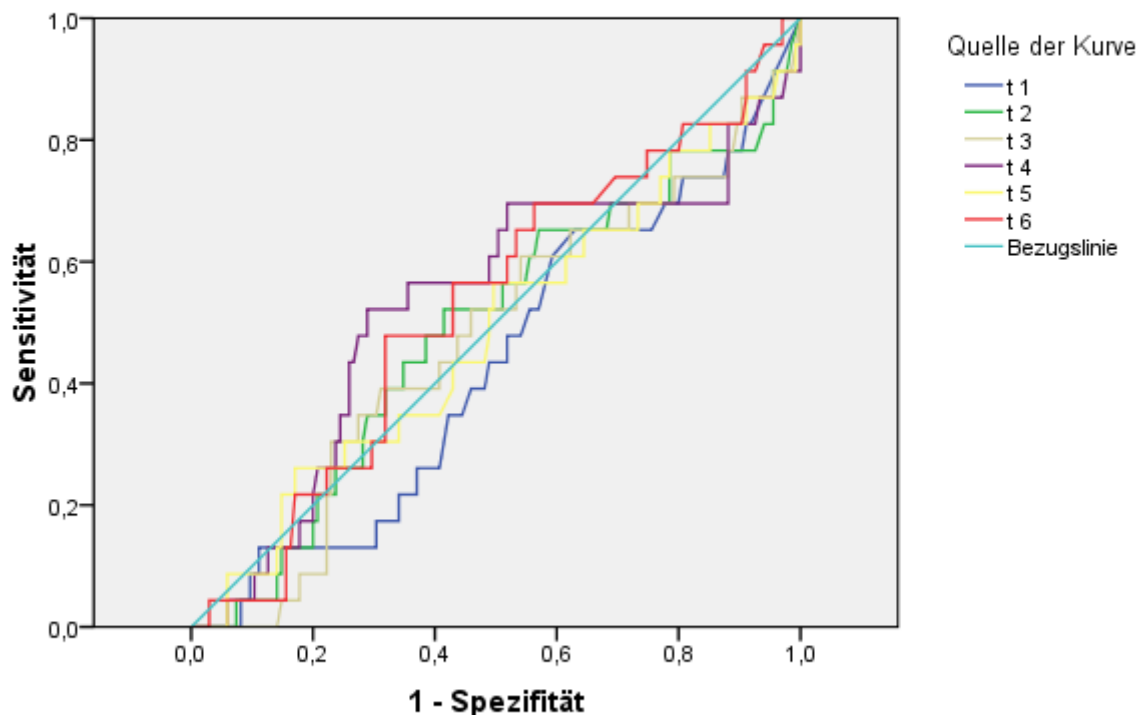
ROC – Kurve: Überleben nach zehn Jahren in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Patienten mit Maximalwert oberhalb des Schwellenwertes von 3,5 µg/L
 Flächen für die Werte von t1 bis t6
 N = 45 (tot = 33; überlebend = 12)

Zeitpunkt	Fläche	Signifikanz	Vertrauensintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
t 1	0,424	0,441	0,261	0,587
t 2	0,573	0,457	0,399	0,747
t 3	0,644	0,143	0,466	0,822
t 4	0,760	0,008	0,583	0,937
t 5	0,813	0,001	0,680	0,946
t 6	0,684	0,061	0,514	0,855

Darstellung der Flächen unter der ROC – Kurve („Area under the curve“) für:
 Überleben nach zehn Jahren in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Patienten mit Maximalwert oberhalb des Schwellenwertes von 3,5 µg/L
 Flächenwerte für die Werte von t1 bis t6
 N = 45 (tot = 33; überlebend = 12)
 Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt; marginal signifikant in fett kursiv

Abb. 30: ROC-Kurve: Überleben nach 10 Jahren in Abhängigkeit von Trop I zu t1 bis t6 oberhalb des Schwellenwerts

ROC-Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

ROC – Kurve: Überleben nach zehn Jahren in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Patienten mit Maximalwert unterhalb des Schwellenwertes von 3,5 µg/L
 Flächen für die Werte von t1 bis t6
 N = 158 (tot = 23; überlebend = 135)

Zeitpunkt	Fläche	Signifikanz	Vertrauensintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
t 1	0,430	0,286	0,305	0,556
t 2	0,489	0,871	0,356	0,623
t 3	0,471	0,661	0,341	0,602
t 4	0,529	0,663	0,387	0,670
t 5	0,483	0,790	0,348	0,617
t 6	0,526	0,686	0,399	0,653

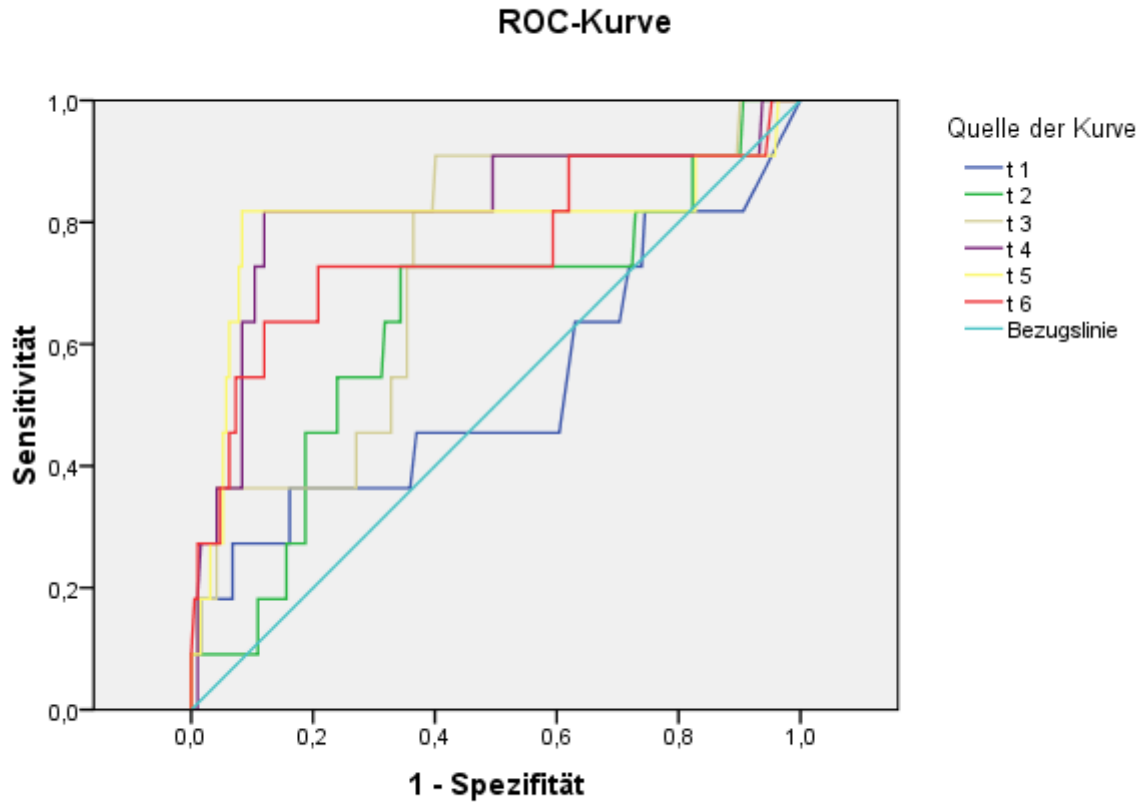
Darstellung der Flächen unter der ROC – Kurve („Area under the curve“) für:
 Überleben nach zehn Jahren in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Patienten mit Maximalwert unterhalb des Schwellenwertes von 3,5 µg/L
 Flächenwerte für die Werte von t1 bis t6
 N = 158 (tot = 23; überlebend = 135)

Abb. 31: ROC-Kurve: Überleben nach 10 Jahren in Abhängigkeit von Trop I zu t1 bis t6 unterhalb des Schwellenwerts

4.2.6.2 Schwellenwertdefinition mittels ROC-Analyse

Des Weiteren wurden verschiedene ROC-Analysen sowohl für die Gesamtgruppe aller Patienten als auch für die vier Quartilsgruppen einzeln durchgeführt. Hier wurden jeweils die Flächengrößen unter der ROC-Kurve betrachtet, um die größte Fläche und damit die zugrundeliegende Variable mit der höchsten Vorhersagekraft für das Überleben (hier ein Jahr nach der OP) zu ermitteln. Dabei ergaben sich die größten Flächen für die Gruppe des 4. Quartils (zu t4 und t5), gefolgt von der Gesamtgruppe (ebenfalls zu t4 und t5), dahinter dann mit deutlichem Abstand die Gruppe des 2. Quartils (zu t4 und t6). Bei den fünf Auflistungen der jeweils zwei größten Flächen ist in vier Auflistungen der Zeitpunkt t4 vertreten und in drei Auflistungen der Zeitpunkt t5.

Der größte Flächenwert überhaupt findet sich zum Zeitpunkt t5 in der Gruppe des vierten Quartils (0,858). Damit dürften sich diese beiden Zeitpunkte als die relevanten für eine effektive Vorhersage herausgestellt haben. Schaut man nun, welcher Troponin I – Mittelwert mit diesen beiden Zeitpunkten korrespondiert, so erhält man für die Gesamtgruppe die Werte 2,91 µg/L für t4 (range von 0,02 bis 42,76) sowie 3,46 µg/L für t5 (range von 0,02 bis 47,0). Dieser empirisch ermittelte Mittelwert (für t5) liegt nun wiederum sehr nahe bei dem a priori verwendeten Wert von 3,5 µg/L. Dargestellt sind im Folgenden nur die ROC-Kurven mit signifikanter Aussagekraft (signifikanten Flächenwerten).



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

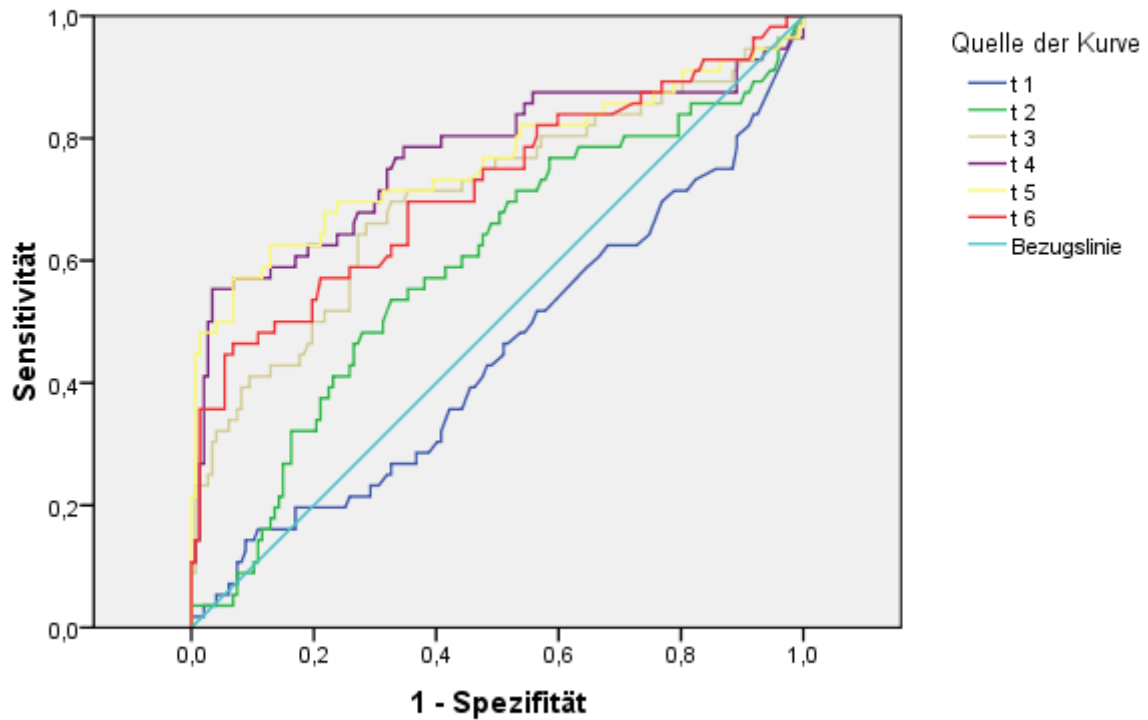
ROC – Kurve: Überleben nach einem Jahr in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Gruppe aller Patienten
 Flächen für die Werte von t1 bis t6
 N = 203 (tot = 11; überlebend = 192)

Zeitpunkt	Fläche	Signifikanz	Vertrauensintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
t 1	0,527	0,764	0,318	0,736
t 2	0,637	0,127	0,458	0,816
t 3	0,722	0,014	0,569	0,874
t 4	0,820	0,000	0,657	0,983
t 5	0,798	0,001	0,603	0,994
t 6	0,756	0,004	0,571	0,940

Darstellung der Flächen unter der ROC – Kurve („Area under the curve“) für:
 Überleben nach einem Jahr in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Gruppe aller Patienten
 Flächenwerte für die Werte von t1 bis t6
 N = 203 (tot = 11; überlebend = 192)
 Signifikante Ergebnisse fett markiert

Abb.32: ROC-Kurve: Überleben nach einem Jahr in Abh. von Trop I zu t1 bis t6

ROC-Kurve



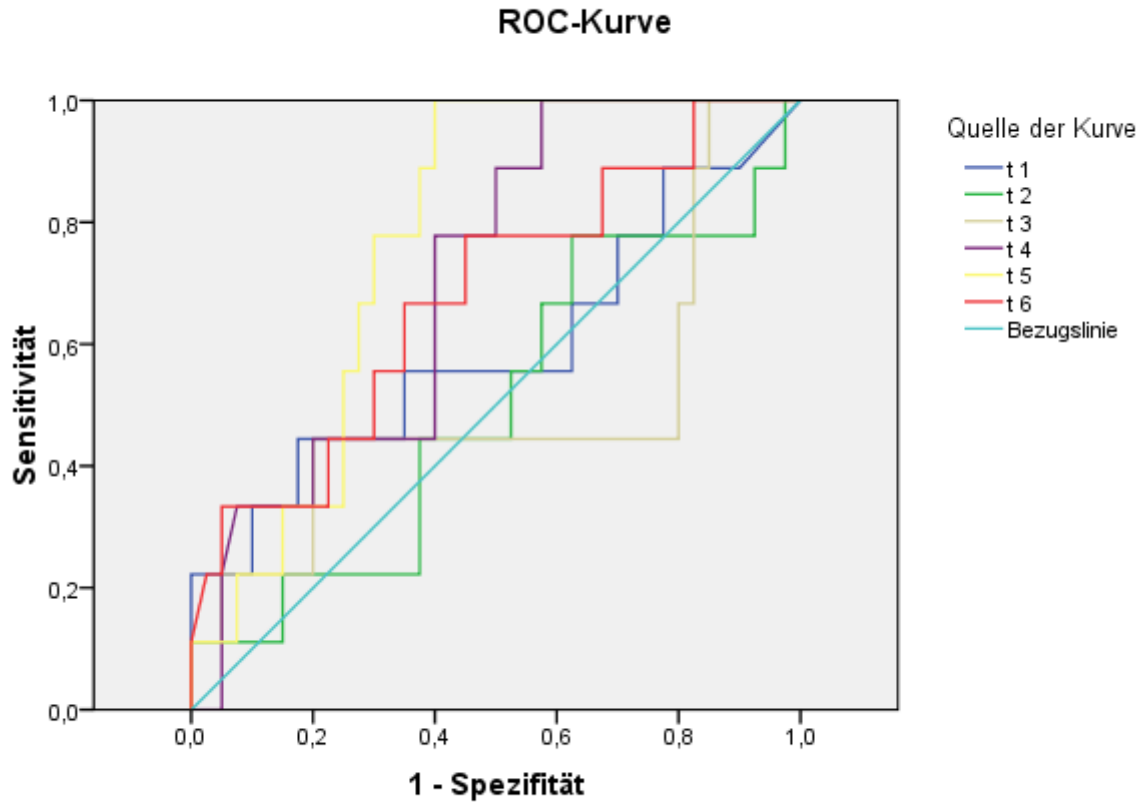
Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

ROC – Kurve: Überleben nach zehn Jahren in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Gruppe aller Patienten
 Flächen für die Werte von t1 bis t6
 N = 203 (tot = 56; überlebend = 147)

Zeitpunkt	Fläche	Signifikanz	Vertrauensintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
t 1	0,447	0,247	0,355	0,539
t 2	0,594	0,039	0,503	0,684
t 3	0,703	0,000	0,615	0,791
t 4	0,769	0,000	0,684	0,855
t 5	0,762	0,000	0,674	0,850
t 6	0,720	0,000	0,633	0,806

Darstellung der Flächen unter der ROC – Kurve („Area under the curve“) für:
 Überleben nach zehn Jahren in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Gruppe aller Patienten
 Flächenwerte für die Werte von t1 bis t6
 N = 203 (tot = 56; überlebend = 147)
 Signifikante Ergebnisse fett markiert

Abb.33: ROC-Kurve: Überleben nach 10 Jahren in Abhängigkeit. von Trop I zu t1 bis t6



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

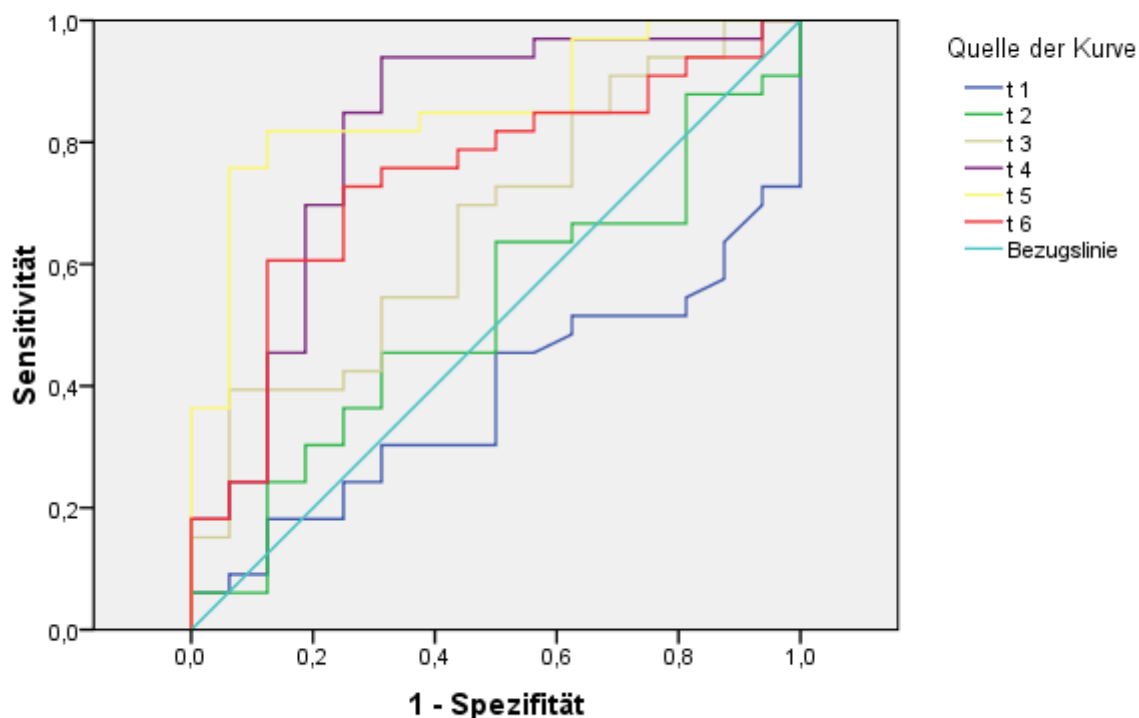
ROC – Kurve: Überleben nach einem Jahr in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Gruppe der Patienten aus dem vierten Quartil, bezogen auf den maximalen Troponin I - Wert
 Flächen für die Werte von t1 bis t6
 N = 49 (tot = 9; überlebend = 40)

Zeitpunkt	Fläche	Signifikanz	Vertrauensintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
t 1	0,592	0,394	0,357	0,827
t 2	0,497	0,979	0,278	0,716
t 3	0,494	0,959	0,247	0,741
t 4	0,707	0,054	0,545	0,869
t 5	0,769	0,012	0,637	0,902
t 6	0,679	0,096	0,481	0,877

Darstellung der Flächen unter der ROC – Kurve („Area under the curve“) für:
 Überleben nach einem Jahr in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Gruppe der Patienten aus dem vierten Quartil, bezogen auf den maximalen Troponin I - Wert
 Flächenwerte für die Werte von t1 bis t6
 N = 49 (tot = 9; überlebend = 40)
 Signifikante Ergebnisse fett markiert, marginal signifikant fett und kursiv

Abb.34: ROC-Kurve: Überleben nach 1 Jahr in Abh. von Trop I zu t1 bis t6 (nur Personen aus dem vierten Quartil bezogen auf den Trop I - Maximalwert)

ROC-Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

ROC – Kurve: Überleben nach zehn Jahren in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Gruppe der Patienten aus dem vierten Quartil, bezogen auf den maximalen Troponin I - Wert
 Flächen für die Werte von t1 bis t6
 N = 49 (tot = 33; überlebend = 16)

Zeitpunkt	Fläche	Signifikanz	Vertrauensintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
t 1	0,381	0,179	0,225	0,536
t 2	0,521	0,815	0,351	0,691
t 3	0,665	0,064	0,505	0,824
t 4	0,812	0,000	0,668	0,957
t 5	0,858	0,000	0,749	0,967
t 6	0,739	0,007	0,591	0,886

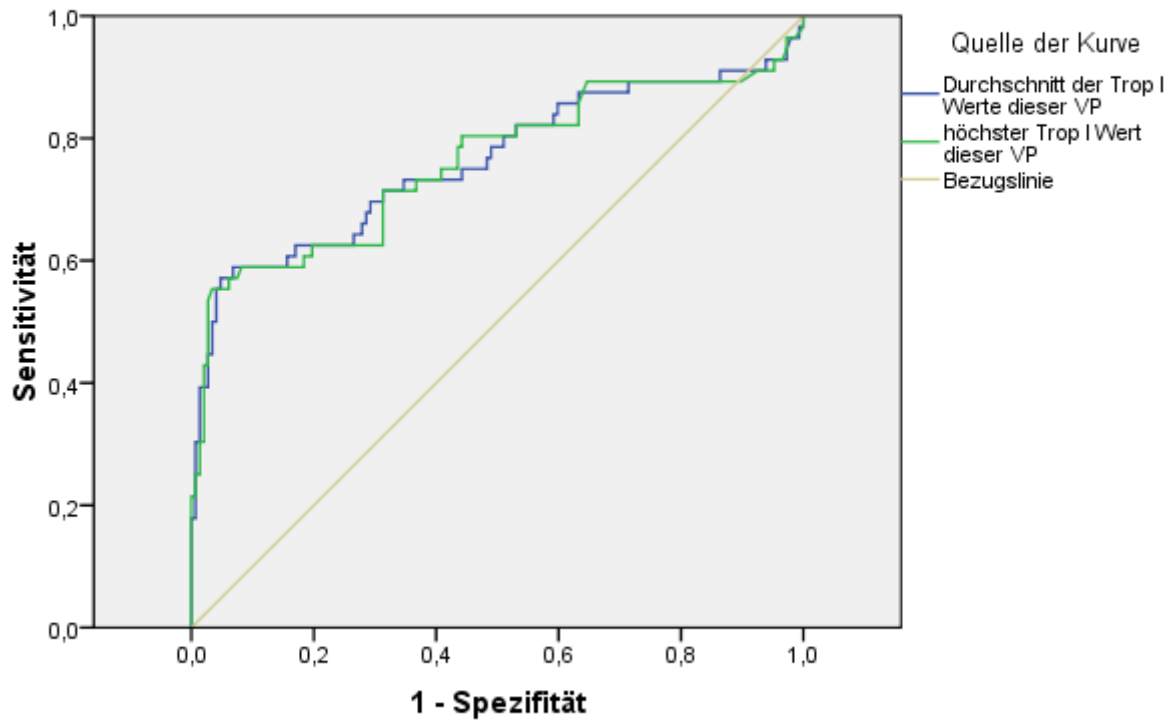
Darstellung der Flächen unter der ROC – Kurve („Area under the curve“) für:
 Überleben nach zehn Jahren in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Gruppe der Patienten aus dem vierten Quartil, bezogen auf den maximalen Troponin I - Wert
 Flächenwerte für die Werte von t1 bis t6
 N = 49 (tot = 33; überlebend = 16)
 Signifikante Ergebnisse fett markiert, marginal signifikant fett und kursiv

Abb.35: ROC-Kurve: Überleben nach 10 Jahren in Abh. von Trop I zu t1 bis t6 (nur Personen aus dem vierten Quartil bezogen auf den Trop I - Maximalwert)

4.2.7 Verwendung von Durchschnittswerten

In der vorliegenden Studie wurden für diverse Berechnungen (Regressionen, ROC) Maximalwerte (z.B. des Troponin I) verwendet. Es stellt sich hier die berechnete Frage, ob eine Verwendung von Durchschnittswerten pro Patient über die Zeitpunkte t1 bis t6 möglicherweise ebenso möglich oder gar gerechtfertigter wäre. Um dieser Frage nachzugehen, wurde eine ROC-Analyse mit der Gesamtgruppe durchgeführt, die die Kurve für Troponin I – Maximal - Werte mit derjenigen für Troponin I – Durchschnittswerte verglich (Kriterium: Überleben nach 10 Jahren). Das Ergebnis war eine weitestgehende Deckungsgleiche der beiden Kurven.

ROC-Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

ROC – Kurve: Überleben nach 10 Jahren in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Gruppe aller Patienten
 Flächen für Durchschnitts- und Maximal - Werte von Troponin I
 N = 203 (tot = 56; überlebend = 147)

Zeitpunkt	Fläche	Signifikanz	Vertrauensintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Trop I Durchschnittswerte	0,761	0,000	0,674	0,848
Trop I Höchstwerte	0,760	0,000	0,673	0,847

Darstellung der Flächen unter der ROC – Kurve („Area under the curve“) für:
 Überleben nach 10 Jahren in Abhängigkeit der Troponin I – Konzentration
 Gruppe aller Patienten
 Flächen für Durchschnitts- und Maximal - Werte von Troponin I
 N = 203 (tot = 56; überlebend = 147)
 Signifikante Ergebnisse fett markiert

Abb.36: ROC: Gesamtgruppe, Durchschnittswerte (aus t1 bis t6) und max. Werte Trop I im Vergleich

Mit folgenden Mittelwerten der Trop I Konzentration wurde gerechnet:

- bei Verwendung der max. Werte: 4,18 (Range von 0,13 µg/L bis 47,0 µg/L)
- bei Verwendung der Durchschnittswerte: 1,57 (Range von 0,3 µg/L bis 17,49 µg/L)

Außerdem wurde mit den Trop I Werten zu den empirisch gefundenen optimalen Zeitpunkten t4 und t5 eine Regression durchgeführt und mit der Regression aus Durchschnittswerten verglichen. Analog erfolgte dies auch für Trop T und CKMB.

Regression mit Trop I, Trop T und CKMB (Durchschnittswerte aus t1 bis t6) auf generelles Überleben nach 10 Jahren.

a) alle drei Variablen gleichzeitig

Modell		β	T	Signifikanz
1	Durchschnitt Trop I t1 bis t6	0,480	3,871	0,000
	Durchschnitt Trop T t1 bis t6	0,020	0,176	0,860 (n.s.)
	Durchschnitt CKMB t1 bis t6	0,011	0,123	0,902 (n.s.)

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode.

N = 203

AV = Überleben des Patienten nach 10 Jahren (0 = nein/ 1 = ja) als dichotome Dummy-Variable

Zeitpunkte t1 bis t6

β = standardisiertes Beta-Gewicht

Signifikante Ergebnisse fett gedruckt; n.s. = nicht signifikant

Nur ein einziges Modell wird signifikant und hierin wiederum nur die Variable Trop I (Beta = 0,480).

Anmerkung: Hier wurde die Einschussmethode verwendet; eine schrittweise Methode bringt aber ein vergleichbares Ergebnis; ebenso eine Regression auf die Lebensdauer in Monaten.

b) Troponin I einzeln

Modell		β	T	Signifikanz
1	Durchschnitt Trop I t1 bis t6	0,504	8,283	0,000

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode.

N = 203

AV = Überleben des Patienten nach 10 Jahren (0 = nein/ 1 = ja) als dichotome Dummy-Variable

Zeitpunkte t1 bis t6

β = standardisiertes Beta-Gewicht

Signifikante Ergebnisse fett gedruckt

c) Troponin T einzeln

Modell		β	T	Signifikanz
1	Durchschnitt Trop T t1 bis t6	0,427	6,700	0,000

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode.

N = 203

AV = Überleben des Patienten nach 10 Jahren (0 = nein/ 1 = ja) als dichotome Dummy-Variable

Zeitpunkte t1 bis t6

β = standardisiertes Beta-Gewicht

Signifikante Ergebnisse fett gedruckt

d) CKMB einzeln

Modell		β	T	Signifikanz
1	Durchschnitt CKMB t1 bis t6	0,375	5,730	0,000

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode.

N = 203

AV = Überleben des Patienten nach 10 Jahren (0 = nein/ 1 = ja) als dichotome Dummy-Variable

Zeitpunkte t1 bis t6

β = standardisiertes Beta-Gewicht

Signifikante Ergebnisse fett gedruckt

Tab. 17: Regressionen mit Trop I, Trop T und CKMB; AV = Überleben nein/ja nach 10 Jahren

Regression mit den Trop I – Werten zu t4 und t5 (höchste Flächen im ROC in vielen Analysen)

a) nur t4

Modell		β	T	Signifikanz
1	Trop I – Wert zu t4	0,464	7,436	0,000

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode.

N = 203

AV = Überleben des Patienten nach 10 Jahren (0 = nein/ 1 = ja) als dichotome Dummy-Variable

Nur Troponin I als Prädiktor

Zeitpunkt t4

β = standardisiertes Beta-Gewicht

Signifikante Ergebnisse fett gedruckt

b) nur t5

Modell		β	T	Signifikanz
1	Trop I – Wert zu t5	0,489	7,944	0,000

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode.

N = 203

AV = Überleben des Patienten nach 10 Jahren (0 = nein/ 1 = ja) als dichotome Dummy-Variable

Zeitpunkt t5

β = standardisiertes Beta-Gewicht

Signifikante Ergebnisse fett gedruckt

c) t4 und t5 gleichzeitig in der Analyse (Einschlussverfahren)

Modell		β	T	Signifikanz
1	Trop I – Wert zu t5	0,330	3,072	0,000
	Trop I – Wert zu t4	0,193	1,799	0,002

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode.

N = 203

AV = Überleben des Patienten nach 10 Jahren (0 = nein/ 1 = ja) als dichotome Dummy-Variable

Zeitpunkte t4 und t5

β = standardisiertes Beta-Gewicht

Signifikante Ergebnisse fett gedruckt

Tab. 18: Regression Trop I-Werte zu t4 und t5, AV = Überleben nein/ja nach 10 Jahren

Die Werte zu t5 haben eine größere Vorhersagekraft (Beta einzeln = 0,489) als die Werte zu t4 (Beta einzeln = 0,464). Sind beide gemeinsam in der Analyse, ist t5 nach wie vor stärker, aber die Beta - Werte sind stark geschrumpft (Beta t4 = 0,193 [nicht signifikant] und Beta t5 = 0,330). Durch die Ergebnisse der ROC-Kurve und der Regression lässt sich schließen, dass zur Vorhersage des Überlebens eine Verwendung von Maximal- und Durchschnittswerten gleichermaßen geeignet ist. Man kann davon ausgehen, dass die Maximalwerte sich kumulativ auf die Durchschnittswerte auswirken und nicht etwa im Sinne von Ausreißern zu betrachten wären. Dadurch ist auch die Betrachtung der Quartile sinnvoll, da auch hier die Werte im 4. Quartil nicht als Ausreißer zu betrachten sind.

4.2.8 Subgruppenanalysen

Zur Untersuchung bestimmter Risikokonstellationen wurden weitere Untersuchungen mit verschiedenen Subgruppen der Gesamtgruppe durchgeführt. Als besonders beachtenswert wurden hierbei Patienten mit einem postoperativen EF-Wert von 0,4 oder geringer und ältere Patienten (über 70 Jahre) gewählt. Dadurch reduzierte sich für diese Analysen die Fallzahl. Die Analysemethodik war die Gleiche wie zuvor unter Einbeziehung der Gesamtgruppe.

4.2.8.1 Substichprobe Patienten mit geringem EF – Wert

Es wurde zunächst die oben vorgestellte Regressionsanalyse (Tabelle 20) zur Frage der Überlebensdauer der Patienten nach der OP für die Gruppe derjenigen Patienten, deren EF - Wert nach der OP 0,4 oder weniger betrug, wiederholt (N= 41). Zum Vergleich wurde eine Regressionsanalyse mit der Subgruppe postoperativen EF größer als 0,4 durchgeführt.

Modell	Korr. R2	Enthaltene Variablen	β	T	Signifikanz
1	0,295	Trop I	-.547	-8.162	0,000
2	0,328	Trop I Dopa post	-.504 -. 197	-7.504 -2.937	0,000 0,004
3	0,347	Trop I Dopa post Supra post	-.513 -.220 . 155	-7.75 -3.289 2.368	0,000 0,001 0,019

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode

Subgruppe, N = 158

AV = Überlebensdauer der Patienten

Trop I = höchster Troponin I – Wert in μg

Dopa post = Menge Dopamin nach OP in μg

Supra post = Menge Supra nach OP in μg

Tab. 19: Vorhersage der Überlebensdauer für die Subgruppe Post EF größer als 0,4

In dieser hierarchischen Regressionsanalyse erweisen sich (in der Bedeutungsreihenfolge) unter den angenommenen Prädiktoren der höchste Troponin I – Wert des Patienten sowie unter den Kontrollvariablen die Dopamin- und Suprarenin - Menge nach der OP als entscheidende Einflussfaktoren für die Frage, ob der Patient heute noch am Leben ist. Negative R-Werte bedeuten jeweils eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass der Patient nur eine geringe Überlebensdauer hat/hatte nach der OP, positive Werte eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine längere Überlebensdauer.

Modell	Korr. R^2	Enthaltene Variablen	β	T	Signifikanz
1	0,485	Supra post	-.705	-6.215	0,000
2	0,532	Supra post Trop I	-.574 -.274	-4.648 -2.218	0,000 0,033

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode
AV = Überlebensdauer der Patienten nach der OP
Subgruppe (Post EF \leq 40), N = 41
Trop I = höchster Troponin I – Wert in $\mu\text{g/L}$
Supra post = Menge Supra nach OP in μg

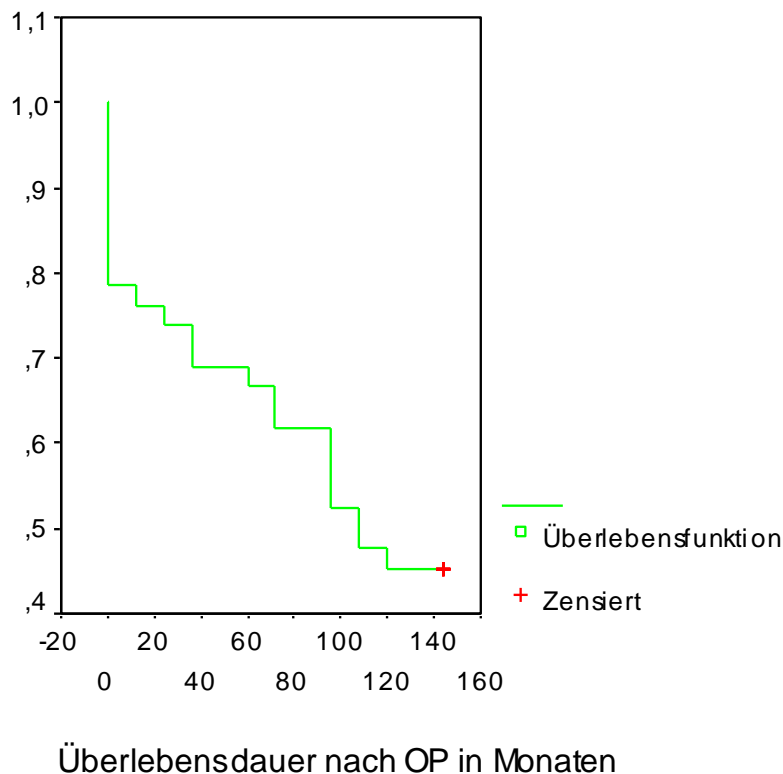
Tab. 20: Vorhersage der Überlebensdauer für die Subgruppe der Patienten mit einem postoperativen EF – Wert von 0,4 oder weniger

In dieser Analyse ergaben sich die Menge an Suprarenin nach der OP ($\beta = -.574$, $p = .000$ in Modell 2; siehe Tab. 21) sowie der höchste Troponin I – Wert des Patienten ($\beta = .274$, $p = .033$) als signifikante Prädiktoren der Überlebensdauer. Beide Faktoren wirken sich negativ auf die Überlebensdauer der Patienten aus. Im Vergleich zur entsprechenden Analyse bei der Gesamtgruppe fällt auf, dass die Menge an Suprarenin nach der OP hier in der Subgruppe einen wesentlich stärkeren Einfluss aufweist. Hingegen spielt die in der Gesamtgruppe noch beteiligte Menge an Dopamin nach der OP hier keine entscheidende Rolle.

Auch mit dieser Substichprobe wurde eine Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier durchgeführt. Hier ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 89,71 Monaten (7 Jahre, 5 Monate; Standardfehler 9,15). Das 95% - Vertrauensintervall reichte dabei von 71,77 bis 107,66 Monaten.

Die Ergebnisse dieser Überlebensanalyse sind in Abbildung 37 graphisch dargestellt.

Überlebensfunktion



Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier
Überlebensdauer nach OP in Monaten
Subgruppe (Post EF \leq 40 %), N = 42
Censored: 19 (45,24 %)
Events: 23

Abb. 37: Überlebensanalyse zur Vorhersage der Überlebensdauer nach der OP für die Subgruppe der Patienten mit einem postoperativen EF – Wert von 40 % oder weniger

Hier wird der deutliche Mittelwertsunterschied in der Überlebensdauer zwischen 122 Monaten in der Gesamtgruppe gegenüber 89,71 Monaten in der Untergruppe derjenigen Patienten mit einem postoperativen EF-Wert von 40 % oder geringer deutlich.

4.2.8.2 Subgruppe ältere Patienten (über 70 Jahre)

Es wurde eine ANOVA hinsichtlich der „Lebensdauer nach der OP in Monaten“ sowie dem „Überleben nein/ja“ zwischen 50 - 70jährigen sowie über 70jährigen Patienten durchgeführt. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Lebensdauer (50 - 70jährige = 124 Monate [range von 117 bis 131]; über 70jährige = 115

Monate [range von 104 bis 126), jedoch ein moderat signifikanter Unterschied hinsichtlich des generellen Überlebens ($p = 0,028$).

- Gruppe 1 = über 70 Jahre zum damaligen Untersuchungszeitraum
- Gruppe 2 = zwischen 50 und 70 Jahren zum damaligen Untersuchungszeitraum

Abhängige Variable	Gruppe	Mittelwert	F	Signifikanz
Lebensdauer nach der OP In Monaten	Gruppe 1 (N = 62)	115,74	1,690	0,195 (n.s.)
	Gruppe 2 (N = 132)	124,27		
		Anzahl Nichtüberlebende	Chi ²	Signifikanz
Überleben nein/ja	Gruppe 1 (N = 62)	24 (38,7%)	4,814	0,028
	Gruppe 2 (N = 132)	31 (23,5%)		

ANOVA bzw. Chi-Quadrat-Testung mit dem Faktor Alter und den AV Lebensdauer nach der OP in Monaten und Überleben nein/ja
 F-Wert bzw. Chi² – Wert nach Pearson und Signifikanz des Modells
 N = 194
 Signifikante Ergebnisse fett gedruckt
 n.s. = nicht signifikant

Tab. 21: ANOVA für Subgruppe ältere Patienten

Die Ergebnisse zeigen zusammengefasst, dass der Faktor „Alter“ als Risikofaktor in der vorliegenden Untersuchung lediglich eine weniger bedeutende Rolle spielt, für sich allein genommen also nicht deutlich Risiko erhöhend gegen ein Überleben auswirkt.

4.2.9 Qualitative Daten

Bei der Datenerhebung 10 Jahre nach Operation wurden neben der Frage des Überlebens und weiterer kardiologischer Ereignisse auch Fragen zur Lebensqualität gestellt. Diese Fragen waren lediglich qualitativer Natur und erheben nicht den Anspruch einer systematischen Untersuchung.

Bei den Analysen mit dem qualitativen Datensatz konnten nur die im Folgenden dargestellten vier Variablen überhaupt vorhergesagt werden. Alle weiteren qualitativen Variablen werden von den Prädiktoren in der Regression sowie den Kontrollvariablen nicht vorhergesagt. Möglicherweise bestehen (schwache) Einzelkorrelationen, wenn man nur einen Prädiktor auf einmal und/oder ohne Berücksichtigung der Kontrollvariablen mit der jeweiligen Variable korreliert.

Die Tabellen 22 bis 25 zeigen die errechneten Vorhersagemodelle für die 4 Variablen:

- Belastbarkeit des Patienten im Vergleich zu Freunden
- Befinden im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Operation
- Vorhandensein einer erneuten Operation
- Patient kann selber einkaufen

Modell	Korr. R ²	Enthaltene Variablen	β	T	Signifikanz
1	0,112	Trop I	-0,354	-3,052	0,003
2	0,151	Trop I xc	-0,345 -0,228	-3,039 -2,008	0,003 0,049

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode

β = standardisiertes Beta-Gewicht

N = 67

Trop I = höchster Troponin I – Wert im Verlauf der Untersuchung in µg/L

xc = Herzstillstand bei OP in Minuten

Signifikante Ergebnisse fett markiert

Tab. 22: Regression; AV = Belastbarkeit im Vergleich zu Freunden

Modell	Korr. R ²	Enthaltene Variablen	β	T	Signifikanz
1	0,089	Trop I	-0,321	2,732	0,008

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode
N = 67
Trop I = Höhe Troponin I in $\mu\text{g/L}$
 β = standardisiertes Beta-Gewicht
Signifikante Ergebnisse fett markiert

Tab. 23: Regression; AV = Befinden im Vergleich zum Zeitpunkt vor der OP

Modell	Korr. R ²	Enthaltene Variablen	β	T	Signifikanz
1	0,085	Revasc	0,316	2,640	0,010
2	0,199	Revasc Euroscore	0,520 -0,408	4,024 -3,159	0,000 0,002

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode
N = 65
Revasc = Bypassversorgung als Reoperation
 β = standardisiertes Beta-Gewicht
Signifikante Ergebnisse fett markiert

Tab. 24: Regression; AV = Vorhandensein erneuter OP

Modell	Korr. R ²	Enthaltene Variablen	β	T	Signifikanz
1	0,081	Enoximon nach OP	-0,307	-2,604	0,011
2	0,137	Enoximon nach OP xc	-0,322 -0,263	-2,812 -2,293	0,007 0,025

Multiple lineare Regression; schrittweise Methode
N = 67
xc = Herzstillstand bei OP in Minuten
 β = standardisiertes Beta-Gewicht
Signifikante Ergebnisse fett markiert

Tab. 25: Regression; AV = Kann selbst einkaufen

Dabei erwiesen sich der höchste Troponin I-Wert des Patienten, die Dauer eines Herzstillstandes während der OP, das Vorhandensein einer erneuten postoperativen Bypass-Versorgung, der Euroscore sowie die Menge an Enoximon nach der OP als Prädiktoren in diesen Analysen.

5 Diskussion

Ein Nachweis von kardialen Troponin I und T im Blut gilt als Zeichen einer abgelaufenen irreversiblen Schädigung des Herzmuskels, da der überwiegende Teil in der Herzmuskelzelle strukturell an die Myofibrillen gebunden und im Blut in nur sehr geringer Menge nachweisbar ist. Deshalb ist bei einer Freisetzung von Troponin in die Blutbahn von einem Untergang der Muskelfibrillen auszugehen (Feng et al. 1998, Caputo et al. 1997, Adams et al. 1994, Voss et al. 1995, Artner-Dworzak et al. 1990, Bonetti et al. 1996). Extreme körperliche Leistung, wie beispielsweise ein Marathonlauf, führt typischerweise zum Anstieg weiterer zytosolischer myozytärer Marker wie des Myoglobins oder der Creatinin Kinase. Eine Reihe von Studien schließt myokardiale Schäden bei extremer körperlicher Leistung aus (Collinson et al. 1995, Müller-Bardorff et al. 1997, Siegel et al. 1997, Denvir et al. 1999, Laslett et al. 1996). Andere Autoren finden sowohl Troponin I und T-Erhöhungen und deuten, daß eine Erhöhung myokardialer Proteine mit bislang unklarer Genese auftreten kann (Lucia et al. 1999, Mair et al. 1992, Rifai et al. 1999, Jaffe et al. 2000, Braunwald 1989). Eine eindeutige Interpretation der bisherigen Ergebnisse liegt nicht vor. Es bleibt unklar, ob ein durch außerordentliche körperliche Aktivität induzierter Anstieg der kardialen Troponine eine kardiale Schädigung reflektiert (Katus et al. 1991, Hamm et al. 2002).

Im Bereich der Herzmedizin haben sich die kardialen Troponine wegen ihrer Spezifität und Sensitivität als besonders valide erwiesen und sind wesentlicher Bestandteil der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms (Braunwald 1989, Thygesen et al. 2007). Katus et al. hatten zunächst das kardiale Troponin T als Marker myokardialer Schädigung etabliert (Katus et al. 1992, Hamm et al. 1992, Ohman et al. 1996). Hamm et al. diskutierten frühzeitig die prognostische Bedeutung von Troponin T bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (Hamm et al. 1992). Zahlreiche weitere Untersuchungen belegten die prognostische Bedeutung der kardialen Troponine T und I beim akuten Koronarsyndrom (Hamm et al. 1992, Schaff et al. 1984, Newby et al. 1998, Antman et al. 1996, Hamm et al. 2000, Hamm et al. 1997, Hamm et al. 1999, Hamm et al. 1997). Dabei korreliert die freigesetzte Menge gut mit dem Ausmaß der myokardialen Nekrosen. Damit ist die Bestimmung der Serumkonzentrationen von kardiospezifischem Troponin T und I im Rahmen eines Myokardinfarktes eine nicht-invasive Methode zur Abschätzung der Infarktgröße (Braunwald et al. 2002, Heidenreich et al. 2001).

Die Plasmakonzentrationen der kardiospezifischen Troponine sind perioperativ bei allen Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen erhöht (Braunwald et al. 2009). Somit reflektiert dies den unausweichlichen myokardialen Schaden, der bei einer Herzoperation auftritt (Giannitsis et al. 2008, Mair et al. 1991, Etievent et al. 1995). Die prognostische

Signifikanz solcher Zellschäden bleibt jedoch offen. In mehreren klinischen Studien konnte eine Korrelation zwischen postoperativen Troponinerhöhungen nach kardiochirurgischen Eingriffen und einer erhöhten Mortalität bzw. Morbidität dieser Patienten gezeigt werden (Mair et al. 1994, Chocron et al. 1996, Etievent et al. 1995, Carrier et al. 2000, Croal et al. 2006, Holmvang et al. 2002). Die vorliegende Arbeit befasst sich mit statistischen Modellen zur Vorhersage des 10-Jahres-Langzeitüberlebens nach herzchirurgischen Eingriffen. Neben der Suche nach den relevanten Faktoren, welche am ehesten für diese Vorhersage in Frage kommen und den dafür relevantesten Zeitpunkten, beschäftigt sich diese Untersuchung auch mit metamethodischen Fragestellungen hinsichtlich der vergleichenden Betrachtung alternativer Modelle zur Errechnung eines Schwellenwertes.

5.1 Prädiktorenanalyse

Für die vorliegende Untersuchung wurden 203 Patienten herangezogen, die sich 1995 einer Operation am Herzen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine unterzogen. Zum Zeitpunkt des Studienendpunktes (2006) waren 147 (72,4 %) von ihnen noch am Leben. Mittels multivariater Methoden ließen sich signifikante Prädiktorenmodelle für das Überleben der Patienten zeigen. Dies gilt sowohl für die Frage der Gruppeneinteilung der jeweiligen Patienten in Überlebende versus Nicht-Überlebende nach zehn Jahren als auch für eine kontinuierliche Betrachtung der Lebensdauer nach der OP in Monaten. Zuverlässige Prädiktoren waren hierbei vor allem Troponin I, Troponin T sowie CKMB sowie in wechselnden Kombinationen einige der verwendeten Kontrollvariablen. Dabei ist das Troponin I der bei weitem stärkste Prädiktor, zum einen einzeln betrachtet (univariat), aber vor allem auch in einer kombinierten Analyse (multivariat).

Es gibt nur wenige Studien, die die klinische Relevanz von postoperativen Troponin-Verläufen nach herzchirurgischen Eingriffen untersucht haben. So konnten Januzzi et al. (Januzzi et al. 2002) in einer Studie mit 136 bypassoperierten Patienten zeigen, dass ein vergleichsweise hoher kardialer Troponin T – Spiegel (im oberen Quintil) als signifikanter unabhängiger prognostischer Faktor für die Sterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes eingesetzt werden kann. Die Untersucher belegten ferner die unabhängige Vorhersagekraft von Troponin T für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt mit Komplikationen. Sie konnten außerdem nachweisen, dass die Troponin T-Spiegel den CKMB-Verläufen in der Aussagekraft signifikant überlegen waren. Eine erhöhte 1-Jahres Mortalität korrelierte mit erhöhten kardialen TnT – Verläufen, wobei die TnT – Spiegel im obersten Quintil 24 Stunden postoperativ der stärkste unabhängige prognostische Faktor der Sterblichkeit waren.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine vergleichbare Studie von Lehrke et al. (Lehrke et al. 2004) mit einer Kohorte von 204 Patienten, die sich einer Herz-Operation unterzogen. Wie in der vorliegenden Untersuchung wurden elektive Patienten mit Bypass- und Klappenoperation und auch komplexere Eingriffe einbezogen. Die Autoren erhoben vergleichbare klinische Daten, untersuchten aber als enzymatischen Marker nur das Troponin T. Die Nachbeobachtung umfasste einen Zeitraum von 28 Monaten. Als primären klinischen Endpunkt definierte die Arbeitsgruppe den Herz-Tod, als sekundäre Endpunkte definierten sie den nicht kardialen Tod, einen Myokardinfarkt, postoperative Koronarinterventionen (Bypass-Operation und PTCA). In der statistischen Datenanalyse zeigten sich keine Unterschiede der maximalen Troponin-Spiegel. Die kumulative Auswertung, das heißt das Freiwerden der Gesamtmasse von Troponin T, war jedoch bei den nicht überlebenden Patienten signifikant erhöht. Hierbei zeigte sich ein Cut off von 0,46 µg/L als valider Prognosefaktor für die Sterblichkeit nach 48 postoperativen Stunden. Die Autoren definierten den perioperativen Myokardinfarkt durch neue Q-Wellen oder R-Verlust von 25 % in mindestens zwei Ableitungen des EKGs. Die Gruppe der Patienten mit einem Wert über 1,26 µg/L hatten ein 6,3 fach erhöhtes Risiko, einen perioperativen Myokardinfarkt nach 24 postoperativen Stunden zu erleiden. In der vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls sekundäre Endpunkte wie eine erforderliche Re-Intervention (chirurgisch/kardiologisch) und ein perioperativer Myokardinfarkt (neue Q-Wellen oder R-Verlust im EKG) der Datenanalyse unterzogen.

Hierbei zeigten sich allerdings keine Unterschiede im Gruppenvergleich in Bezug auf eine Troponin-Freisetzung. Im Gegensatz zu Lehrke et al. hatten in der vorliegenden Mortalitätsanalyse die überlebenden Patienten nach 10 Jahren signifikant höhere Maximalwerte der frühpostoperativen Troponine. Es stellte sich in dieser Arbeit somit zunächst die Frage, ob eine Verwendung von Durchschnittswerten pro Patient möglicherweise ebenso möglich oder gar gerechtfertigter wäre. Deswegen wurde eine ROC-Analyse mit der Gesamtgruppe durchgeführt, die die Kurve für Troponin I – Maximalwerte mit derjenigen für Trop I – Durchschnittswerte verglich. Das Ergebnis zeigte weitestgehend eine Deckungsgleichheit der beiden Kurven. Daraus ließ sich schließen, dass zur Vorhersage des Überlebens eine Verwendung von Maximal- und Durchschnittswerten gleichermaßen geeignet war. Man konnte hier davon ausgehen, dass die Maximalwerte sich kumulativ auf die Durchschnittswerte auswirkten und nicht etwas im Sinne von Ausreißern zu betrachten waren.

Die Arbeitsgruppe von Croal et al. (Croal et al. 2006) kamen in ihrer Untersuchung von 1356 Patienten, die sich einer Operation mit Herz-Lungen-Maschine unterzogen, zu dem

Ergebnis, dass Troponin I ein guter Prädiktor für Sterblichkeit sowohl in der perioperativen Phase, als auch im Langzeit-Verlauf (3 Jahre nach OP) darstellte. Hilfreich bei der Auswertung schien den Autoren eine Unterteilung der Enzym-Ergebnisse in Quartile. Patienten aus dem Quartil mit den höchsten Troponin I Werten wiesen eine 2- bis 3-fach erhöhte Sterblichkeit auf. Die Studie ist gut vergleichbar mit den hier vorliegenden Ergebnissen, da ein ähnliches Patientengut untersucht wurde.

Der Vergleich mit CKMB-Werten und Troponin T wie in der vorliegenden Untersuchung fehlte in der Untersuchung von Croal et al. allerdings. Notfälle waren von der Untersuchung ausgeschlossen und ein Wert vor der chirurgischen Intervention wurde im Vergleich zur der hier vorliegenden Arbeit nicht gemessen. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass nicht nur postoperative Troponin I – und T – Verläufe nach OP ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Langzeit-Überleben darstellten, sondern die Signifikanz im obersten Quartil am deutlichsten erkennbar wurde. Die Patienten wurden in dieser Studie in einer Subanalyse in vier Quartile hinsichtlich ihrer Troponin I - Belastung eingeteilt. Die Ermittlung der Quartile erfolgte durch Heranziehung des jeweils höchsten Troponin I – Einzelwertes pro Patient (Maximalwerte), unabhängig davon, zu welchem Zeitpunkt im Rahmen der OP dieser Wert gemessen wurde. Mittels ANOVA zu den Kriterien generelles Überleben und Überlebensdauer zeigte sich, dass sich das vierte Quartil, also jeweils die höchsten Konzentrationen der Prädiktoren, signifikant von allen drei anderen hinsichtlich der Kriterien unterscheidet.

Es sind also vor allem die hohen Werte der Prädiktoren, die einen Einfluss auf das Überleben bzw. Nicht-Überleben haben. In Zusammenfassung der diskutierten Studien weichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht grundsätzlich von den anderen Untersuchungen ab. Die Größe der untersuchten Kohorte ist gut vergleichbar mit den genannten Studien, lediglich die Gruppe um Croal et al. untersuchte ein deutlich größeres Kollektiv. Auch in der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit Bypass-OP, Klappen-OP und mit komplexen, kombinierten Eingriffen einbezogen. Speziell zu der Untersuchung von Croal et al. ist aber das Patientenkollektiv in der vorliegenden Untersuchung nahezu identisch.

Thielmann et al. (Thielmann et al. 2006) fanden bei 254 Patienten Troponin I als unabhängigen Prädiktor für die Krankenhaussterblichkeit innerhalb von 30 Tagen, wenn bereits vor der Bypass-Operation eine Erhöhung der Troponin I – Werte zu verzeichnen war. Allerdings waren nur Patienten eingeschlossen, die sich einer Notfall - Operation unterziehen mussten. In der vorliegenden Arbeit sind ebenfalls Patienten eingeschlossen, die eine

instabile Angina pectoris vorwiesen, keiner der Patienten hatte aber bereits präoperativ eine Troponin – Erhöhung über dem Cut off- Wert oder zeigte einen instabilen Kreislauf.

Paparella et al. (Paparella et al. 2005) kamen in ihren Untersuchungen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Sie untersuchten das kurz- und mittelfristige Überleben von 230 Patienten, bei denen eine isolierte Bypass-Operation durchgeführt worden war. Hierbei waren auch solche Patienten eingeschlossen, die einen Myokardinfarkt innerhalb einer Woche vor der Operation hatten oder eine instabile Angina pectoris vor dem Eingriff aufwiesen. Sie fanden, dass der postoperative Troponin I – Spiegel der einzige unabhängige Prognosefaktor für Myokardschäden und Krankenhaus-Sterblichkeit war. Patienten mit Erhöhung von Troponin I waren zudem älter und sie wiesen eine längere Operationszeit auf.

Im Follow up fand die Arbeitsgruppe allerdings, dass eine postoperative TnI-Erhöhung nicht mit dem mittelfristigen Anstieg der Sterblichkeit korrelierte. Die Autoren der Studie wiesen in ihrer Untersuchung auf eine höhere Aussagekraft von CKMB als Instrument der Vorhersage eines Langzeit-Verlaufes hin. Paparella et al. fanden aber nicht den Grund für die exzessive Erhöhung des Troponin I, beziehungsweise konnten keine klaren Abhängigkeiten darstellen. Im Grunde gelingt dies in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nicht. Einen Beweis für eine wiederkehrende Ursache konnte zumindest nicht erkannt werden. Auch die vorliegenden Ergebnisse zeigen die unabhängige Vorhersagekraft der Erhöhung von Troponin I in dieser Deutlichkeit erst 10 Jahre nach der OP. Nach einem Jahr postoperativ sind unabhängige Prädiktoren der Verbrauch von Katecholaminen zur Unterstützung der Herz-Kreislauffunktion und eben auch der Maximalwert von CKMB. Erst nach 10 Jahren ist Troponin I der einzige unabhängige und valide Einzelwert in der multivariaten Analyse. Dies mag in den Unterschieden der Kohorte begründet sein. Paparella et al. untersuchten nur Patienten mit Bypass-OP unter Einschluß von Patienten mit instabiler Angina pectoris und akutem Infarkt präoperativ. Die vorliegende Untersuchung bewertet dagegen ein gemischtes Kollektiv.

5.2 Schwellenwertanalyse

Mehrere Autoren haben versucht, einen sinnvollen Schwellenwert für das Troponin I zu finden, der die Gruppen größeren und kleineren Risikos gut voneinander trennen kann. Mair et al. (Mair et al. 1991, Mair et al. 1994) fanden heraus, dass ein Troponin-Wert größer als 3,5 µg/l in der frühpostoperativen Phase (bis 12 Stunden) als Schwellenwert eines signifikanten Myokardschadens interpretiert werden kann. Daraufhin untersuchten Onorati et al. (Onorati et al. 2005) den Einfluss der postoperativen Troponin-Spiegel auf den klinischen Verlauf und die Kurzzeitsterblichkeit. Es wurden hierbei 776 Patienten mit isolierter

Bypassoperation in ihre Untersuchung miteinbezogen. Dabei stellten sie bei postoperativen Troponin-I-Werten über 3,1 µg/L eine erhöhte Anzahl perioperativer Myokardschäden fest.

Sie wiesen zudem eine erhöhte In-Hospital-Sterblichkeit und schlechteres Kurzzeitüberleben nach. Weiterhin war der klinische Verlauf in dieser Gruppe mit verlängerter Beatmungszeit, längeren Intensivaufenthalten, einer höheren Gabe von Katecholaminen insgesamt deutlich schlechter. Durch die vorliegende Arbeit konnte der Cut off aus der Arbeit von Mair et al bestätigt werden. In einer multivariaten Analyse fanden Mair et al. eine Reihe von unabhängigen Prädiktoren für eine Myokardzellschädigung. Dies waren der additive Euroscore größer als 6, eine prolongierte instabile Angina pectoris, die Länge der HLM-Zeit, die Dauer der Aortenabklemmung, die inkomplette Revaskularisation und die Notwendigkeit einer IABP - Anlage intraoperativ. Onorati nennt im Anhang der Arbeit eine Liste von 58 Parametern, die in der multivariaten Analyse berücksichtigt worden waren. Die vorliegende Arbeit erhebt eine ähnliche Fülle von perioperativen Parametern, bezieht sie allerdings direkt auf das Merkmal postoperatives Überleben und Überleben nach einem und 10 Jahren.

Eine Einschränkung der Studie von Onorati et al. wird an der großen Zahl der inkomplett revaskularisierten Patienten erkennbar. Auch ist der Bezug einer nötig gewordenen IABP zur Kreislaufunterstützung zu einer vermuteten Myokardzellschädigung wohl auch mit weniger komplexen statistischen Methoden möglich. Ein signifikant geringeres Risiko für Myokardzellschädigung erkannten die Autoren in der perioperativen Gabe von Enoximone und der Gabe von kombinierter ante- und retrograder Kardioplegie. In diesen Fällen waren die Troponin I - Spiegel geringer als in der Gruppe mit Myokardzellschaden. Eine Bewertung möglicher protektiver Einflüsse wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Ein fehlender Anstieg von kardialen Messparametern lässt allein zumindest in der vorliegenden Untersuchungsanordnung nicht die Vorteile einer Methode erkennen.

Carrier et al. untersuchten 590 Patienten mit isolierter Bypass-Operation (Carrier et al. 2000). Durchgeführt wurden Messungen von kardialen TnI, TnT und CKMB. Der perioperative Myokardinfarkt wurde in dieser Untersuchung am besten erkannt von TnT Werten 48 Stunden nach OP über 3,4 µg/L. Patienten mit erhöhten TnT wiesen eine erhöhte In-Hospital-Sterblichkeit (4 % versus 0,7 %) auf. Risikopatienten wurden weitestgehend von der Untersuchung ausgeschlossen, so wurden Patienten mit präoperativem Infarkt, Notfall-Patienten nach Koronarangiographie und auch Patienten mit einem Alter über 75 Jahren nicht untersucht. Patienten mit erhöhten TnT brauchten mehr Unterstützung mittels einer Ballonpumpe (IABP), benötigten mehr Katecholamine zur Kreislaufunterstützung und hatten eine verlängerte Intensivaufenthaltsdauer.

Holmvang et al. untersuchten 124 Patienten, die sich einer elektiven, isolierten Bypass-Operation unterzogen (Holmvang et al. 2002). Die Untersuchungsgruppe erfasste CKMB, TnI, TnT und Myoglobin. Zur Bewertung der Ergebnisse wurde eine Kontrolle der Myokardfunktion und der Bypassqualität 5 bis 7 Tage post-OP mittels erneuter Koronarangiographie durchgeführt. Diese Untersuchungen ergaben, dass CKMB und TnT zumindest in einer Subgruppe mit Bypass-Frühverschluss (early graft occlusion) gute Prädiktoren für postmyokardialen Infarkt nach Bypass-OP sind. Werte der CKMB Masse höher als 10 µg/L erkannten den Infarkt genauso sicher wie Werte höher als 3,4 µg/L TnT. Der Wert der Studie ist als sehr hoch anzusehen, da durch die erneute Angiographie nach der durchgeführten OP belastbare Daten zur Bewertung des Koronarstatus vorliegen. Veränderungen des ST-Segments im EKG waren in dieser Untersuchung genauso wenig belastbarer Hinweis auf einen Bypass-Verschluss wie eine Inversion der T-Welle.

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Ermittlung eines Schwellenwertes folgende alternative Vorgehensweisen gewählt und hinsichtlich ihrer Effizienz miteinander verglichen: Zum einen wurde mit einem der Literatur entnommenen, für die vorliegende Studie also a priori theoretisch festgesetztem Wert von 3,5 gearbeitet. Ein Vergleich der Überlebenskurven für die beiden Subgruppen ober- und unterhalb dieses Wertes ergab dann auch signifikante Unterschiede in der Überlebensdauer, so dass dieser Wert als eine gute Annäherung begriffen werden kann. Unklar bleibt bei dieser Betrachtung allerdings, ob der „wahre Wert“ nicht auch etwas verschoben von diesem angenommenen Wert liegen könnte.

Des Weiteren wurden verschiedene ROC-Analysen sowohl für die Gesamtgruppe aller Patienten, als auch für die vier Quartilsgruppen einzeln durchgeführt. Hier wurden jeweils die Flächengrößen unter der ROC-Kurve betrachtet, um die größte Fläche und damit die zugrundeliegende Variable mit der höchsten Vorhersagekraft für das Überleben zu ermitteln. Dabei ergaben sich die größten Flächen für die Gruppe des 4. Quartils, gefolgt von der Gesamtgruppe. Bei den Auflistungen der jeweils größten Flächen ist in vier Auflistungen der Zeitpunkt 6 h postoperativ vertreten und in drei Auflistungen der Zeitpunkt 24 h postoperativ vorhanden. Der größte Flächenwert findet sich zum Zeitpunkt 24 h postoperativ in der Gruppe des vierten Quartils (0.858). Damit haben sich diese beiden Zeitpunkte als die relevanten für eine effektive Vorhersage herausgestellt.

Betrachtet man nun, welcher Troponin I – Mittelwert mit diesen beiden Zeitpunkten korrespondiert, so erhält man für die Gesamtgruppe die Werte 2.91 µg/l für den Zeitpunkt nach 6 postoperativen Stunden (range 0.02 bis 42.76 µg/l) sowie 3.46 µg/l nach 24

postoperativen Stunden (range 0.02 bis 47.0 µg/l). Dieser empirisch ermittelte Mittelwert liegt nun wiederum sehr nahe dem a priori verwendeten Wert von 3,5 µg/l.

Anhand dieses theoretisch festgesetzten Schwellenwertes einer maximalen Troponin I – Konzentration von 3,5 µg/l wurden auch in der vorliegenden Untersuchung zum Vergleich zwei Subgruppen gebildet. In der Literatur haben je nach Studienlage 1-6% der bypassoperierten Patienten somit einen signifikanten Herzmuskelschaden in der frühpostoperativen Laboranalyse. In der vorliegenden Studie wurde ein relativer Anteil von 23,5% der Patienten ermittelt. Dieser deutlich höhere Anteil erklärt sich durch die Betrachtung einer Mischkohorte, das heißt, es wurden im Vergleich zu den anderen Untersuchungen auch Klappen- OP's sowie komplexe Eingriffe in die Datenanalyse einbezogen. Während das durchschnittliche Alter der Patienten in der vorliegenden Untersuchung in den beiden Gruppen nahezu gleich war (64,1 versus 66 Jahre) und sich die Häufigkeit der Geschlechter moderat unterschied (Anteil weiblicher Patienten 26,6 % versus 15,6 %), ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der durchschnittlichen Überlebensdauer. Diese war in der Gruppe unterhalb des Schwellenwertes signifikant höher als in jener oberhalb des Wertes (134,1 versus 79,8 Monate). Darüber hinaus zeigte die Gruppe unterhalb des Schwellenwertes einen signifikant geringeren, durchschnittlichen logistischen Euroscore-Wert.

5.3 Euroscore

Anhand des oben diskutierten Schwellenwertes einer maximalen Troponin I – Konzentration von 3,5 µg/L wurden zum Vergleich zwei Subgruppen gebildet, eine unter diesem Schwellenwert (N = 158) und eine über bzw. gleich diesem Wert (N = 45). Hierbei zeigte die Gruppe unterhalb des Schwellenwertes einen signifikant geringeren durchschnittlichen logistischen Euroscore-Wert (0,026 versus 0,054).

Der Euroscore stellt ein einfaches und objektives Verfahren dar, um die postoperative Frühmortalität bei herzchirurgischen Patienten abzuschätzen (30-Tage-Letalität). Es wird mit Hilfe von 17 Faktoren die zu erwartende Mortalität kalkuliert. Der additive Euroscore ergibt eine dimensionslose Verhältniszahl, die den Vergleich von Kollektiven in Bezug auf ein höheres oder niedrigeres Operationsrisiko gestattet. Das kalkulierte Gesamtrisiko unter Einbezug der verschiedenen Faktoren hängt jedoch sehr von der subjektiven Beurteilung des jeweiligen Arztes ab. Der in dieser Arbeit eingesetzte Euroscore ist aus den Ergebnissen eines logistischen Regressionsmodells abgeleitet (Roques et al. 1999). Er zeigt das OP-Risiko in Prozent auf dem Stand von 1995. Mit Hilfe des logistischen Regressionsmodells kann die Frühmortalität genauer als im Vergleich zum additiven Modell kalkuliert werden

(Roques et al. 2003). Andererseits konnten Zingone et al. zeigen, dass sich über einen Zeitraum von fünf Jahren die nach dem logistischen Euroscore zu erwartende 30-Tage-Letalität nur geringfügig reduzierte (Zingone et al. 2004). Allerdings nahm die tatsächlich beobachtete Letalitätsrate deutlich ab. Dies zeigte eine Zunahme der Behandlungsqualität sowohl durch die Abnahme der Letalitätsrate bei gleich bleibendem Risikoprofil der behandelten Patienten als auch durch eine stabile Letalitätsrate bei steigender Anzahl von Risikopatienten. Aus diesem Grund war die Verwendung des logistischen Modells in dieser Arbeit gerechtfertigt.

Geissler et al. zeigten unter Anwendung des Euroscores eine sehr gute Korrelation zwischen erwarteter und beobachteter Mortalität (Geissler et al. 2002). Kontrovers diskutiert wird dabei das optimale mathematische Modell des Euroscores (Geissler et al. 2002). Es stellt sich die Frage, ob dem logistischen Euroscore der Vorzug gegenüber dem additiven Euro-Score zu geben ist. Karthik et al. zeigten anhand eines großen Kollektivs, dass die beobachtete Mortalität, besonders in der Hochrisikogruppe besser mit der prädiktiven Aussage des logistischen Euroscore korreliert als mit der des additiven Euroscore (Karthik et al. 2004). Dabei ist jedoch anzumerken, dass in dieser Arbeit keine gemischten Kollektive betrachtet wurden. Gogbashian et al. diskutierten, dass der additive Euro-Score die Mortalität in den niedrigen Risikogruppen überschätzte, während er gleichzeitig die Mortalität in der Hochrisikogruppe unterschätzte, was zu erheblichen Fehleinschätzungen führen kann (Gogbashian et al. 2004). Da der Euroscore die bestehenden Komorbiditäten der Patienten widerspiegelt, erhöht sich das myokardiale Ischämierisiko durch perioperative Komplikationen bei höheren Werten deutlich, was die Korrelation zwischen diesem und den erhöhten Troponin-Werten in der vorliegenden Studie erklärt.

5.4 Langzeitüberleben

Das operative Risiko einer aortokoronaren Bypassoperation ist heute relativ gering. Bei unter 70jährigen beträgt die Frühmortalität (30-Tage-Mortalität) durchschnittlich 1 bis 2%, mit zunehmendem Alter steigt das Risiko langsam an (Alexander et al. 2000). Alexander et al. fanden zudem in einer großen Patientenkohorte (über 4000 Patienten) eine Frühmortalität von 8,1% (Alexander et al. 2000), in kleineren Studien variieren die Angaben zwischen 4 und 8% (Akins et al. 1997, Morris et al. 1996, Ivanov et al. 1998, Curtis et al. 1994). Ursache der im Vergleich zu jüngeren Patienten erhöhten Mortalität und auch Morbidität ist die größere Anzahl an Komorbiditäten, bei älteren Patienten beispielsweise chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder Niereninsuffizienz.

Die mittel- bis langfristige Prognose nach aortokoronarer Bypassoperation ist gut. Die Überlebensrate entspricht der einer altersadjustierten Normalbevölkerung, vereinzelte Studien zeigen gar einen Überlebensvorteil. Welche Bedeutung unterschiedlichen Operationstechniken zukommt, ist umstritten (Fruitman et al. 1999, Graham et al. 2002, Craver et al. 1999, Kirsch et al. 1998). Es gibt Hinweise, dass alte Patienten von der Bypassoperation ohne Herz-Lungen-Maschine besonders profitieren (Demaria et al. 2002). Die Verwendung der Arteria thoracica interna als Bypassgefäß wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Es ist unklar, ob ältere Patienten den Vorteil dieses Bypassgefäßes überhaupt erleben (Moon et al. 2001).

Der Aortenklappenersatz im Alter wird meist aufgrund einer degenerativen Aortenklappenstenose durchgeführt. Die Frühmortalität bei unter 70jährigen Patienten liegt bei 1 bis 2%, bei über 80jährigen steigt sie jedoch sprunghaft an und beträgt 6 bis 8% (Asimakopoulos et al. 1997). Jamieson et al. und Asimakopoulos et al. beobachteten in großen Studien eine 30-Tage-Mortalität von 8,5% und 6,6% bei über 80jährigen, in kleineren Untersuchungen variieren die Resultate zwischen 2% bis 15% (Asimakopoulos et al. 1997, Jamieson et al. 1999). Andere Studien zeigen vergleichbare Ergebnisse (Elayda et al. 1993, Mortasawi et al. 2001). Damit entspricht die Prognose jener einer altersadjustierten Normalbevölkerung (Lindblom et al. 1990).

Eine sehr große Studie zum Langzeitüberleben nach Bypass-OP wurde von der Arbeitsgruppe Likosky et al. (Likosky et al. 2008) publiziert. Es wurden Daten von 54.397 Patienten untersucht, die sich einer isolierten Bypass-Op im Zeitraum von 1987 und 2006 im nordamerikanischen Raum unterzogen hatten. Patienten unter 80 Jahren zeigten eine Überlebenszeit von Median 14,4 Jahren, im Alter von 80 bis 84 Jahren eine mittlere Überlebenszeit von 7,4 Jahren und in der Gruppe der über 85 Jahren immerhin noch eine Überlebenszeit von 5,8 Jahren. Die älteren Patienten wiesen mehr Komorbiditäten und Komplikationen auf, hatten aber keinen deutlichen Überlebensnachteil. Die Subgruppenanalyse der vorliegenden Arbeit für die Patienten über 70 Jahre bestätigt die große Untersuchung von Likosky in Bezug auf Komorbiditäten und Komplikationen. In der multivariaten Analyse der Prädiktoren Troponin T und I und CKMB ergaben sich aber keine altersspezifischen weitergehenden Erkenntnisse. Die Ergebnisse zeigten, dass nur der qualitative Faktor „tot ja/nein“ signifikant wurde, nicht aber die quantitativ ermittelte „Lebensspanne“. Somit wirkte sich das Alter nur bei ersterem signifikant risikoe erhöhend gegen ein Überleben aus.

5.5 Qualitative Datenanalyse

Primäres Ziel der Herzoperation, besonders bei älteren Patienten, sollte die Verbesserung der Lebensqualität sein. Zur Lebensqualität gehört die Rückkehr in das gewohnte Umfeld und das Wiedererlangen einer autonomen Lebensführung. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die aortokoronare Bypassoperation oder der Aortenklappenersatz auch im Alter einen signifikant positiven Einfluss auf den funktionellen Status, Symptomatik und Allgemeinzustand haben (Olsson et al. 1996, Diegeler et al. 1995). Durch die Verbesserung der Lebensqualität kann die Selbständigkeit der Patienten – rund 70% der über 80jährigen sind heutzutage in der Lage, den Alltag alleine zu meistern – erhalten werden. Olsson et al. konnten nachweisen, dass ältere Patienten von der Herzoperation in gleichem Masse profitieren wie jüngere, danach jedoch länger brauchen, um sich physisch und psychisch vom Stress des Eingriffs zu erholen (Olsson et al. 1996). Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass ältere Patienten nach sehr invasiven Eingriffen vorübergehend in Pflegeeinrichtungen untergebracht werden müssen (Diegeler et al. 1995, Rady et al. 2007).

Anzumerken ist, dass die Lebensqualität nach Aortenklappenersatz weitgehend unabhängig von der Art der implantierten Prothese ist. Regelmäßige Quick- und INR-Kontrollen beim Hausarzt können für den alten Menschen gar eine wichtige soziale Bedeutung besitzen im Sinne eines regelmäßigen Kontakts zu Arzt und anderen Patienten (Rady et al. 2004). In dieser Studie wurde bei der Datenerhebung 10 Jahre nach Operation neben der Überlebensanalyse auch Fragen zur Lebensqualität gestellt. Bei den Analysen konnten nur vier Variablen überhaupt analytisch ausgewertet werden: Belastbarkeit, subjektives Befinden, erneuter Eingriff sowie die Selbstversorgungsmöglichkeit der Patienten. Dabei erwies sich wieder der höchste Troponin I Wert als stärkster Prädiktor. Huber et al. (Huber et al. 2007) analysierten die postoperative Lebensqualität bei 136 isoliert bypassversorgten Patienten (mittleres Alter 82 Jahre). Hierbei fanden sie eine Verminderung der kardialen Symptomatik bei 93 %, Beschwerdefreiheit bei 90 % und bei 94% eine Behandlungszufriedenheit der Herzoperierten. Das Durchschnittsalter war in dieser Studie mit 64,5 Jahren deutlich geringer. Im Weiteren wurde aufgrund der geringen Rekrutierung der ausgegebenen Fragebögen von nur 30% auf eine solche Analyse verzichtet.

5.6 Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht ein Mischkollektiv von herzoperierten Patienten, das heißt es wurden Patienten mit Klappenerkrankungen, koronarer Herzerkrankung und kombinierten pathologischen Befunden und den entsprechenden chirurgischen Eingriffen in die

Untersuchung einbezogen. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine als auch die chirurgische Manipulation – in Anhängigkeit von der Grunderkrankung sowie der Eingriffsart - führt zu einer iatrogenen Zellschädigung und somit zum Freisetzen der myokardialen Marker. Dies bedingt somit eine postoperative Erhöhung der Laborenzyme mit einem zu berücksichtigtem Graubereich, der nicht oder nur begrenzt pathologischer Natur sein kann. Um diesen beschriebenen Graubereich zu quantifizieren bzw. eine ischämische Genese genauer zu identifizieren, wäre eine postoperative Koronarangiographie bei allen Patienten erforderlich. Aus ethischen Gründen war dies in der vorliegenden Untersuchung nicht angedacht.

Nur partiell mit Hilfe von postoperativen EKGs sowie Echokardiographie wurde die Herzinfarktrate im Zuge des operativen Eingriffs diagnostiziert, was in der Literatur kritisch diskutiert wird. So haben Svedjeholm et al. und Creszenzi et al. gezeigt, dass einzelne Hinweise im postoperativen EKG wie neue Q-Wellen keinen Einfluss auf das postoperative Outcome haben (Svedjeholm et al. 2001, Creszenzi et al. 2004). Perioperative Myokardinfarkte können außerdem klinisch stumm verlaufen, und auch ein Anstieg von CKMB als dem lange bekannten Marker für Myokardzellschädigung kann bei 25 % aller Patienten nach Bypass-Versorgung vorkommen, ohne dass eine belegte Myokardnekrose erkennbar ist.

Da weiterhin bisher keine einheitliche Test-Standardisierung bzw. Test-Empfehlung für ein bestimmtes herzspezifisches Enzym bei herzchirurgischen Eingriffen existiert, empfehlen die Arbeitsgruppen von Fransen et al. und von Swaanenburg et al., dass jede herzchirurgische Klinik ihre eigenen Grenzwerte zur Enzymdiagnostik des perioperativen Myokardinfarktes erarbeiten sollte (Fransen et al. 2002, Swaanenburg et al. 2001). Die CKMB scheint ein bevorzugter Marker zum Ausschluss eines perioperativen Myokardinfarktes zu sein, obwohl das Troponin T möglicherweise sensitiver in der Erkennung eines Myokardinfarktes ist (Fransen et al. 2002). Dies steht im Einklang mit der Übersichtsarbeit von Jaffe et al., die eine individuelle gruppenspezifische Interpretation der Enzymdiagnostik für herzchirurgische Eingriffe empfehlen, abhängig auch von der klinischen Situation. Häufig wird bei Bypassoperationen ein CKMB-Anteil von > 10 % an der Gesamt-CK als Kriterium für einen Myokardinfarkt gewertet (Jaffe et al. 2000). Diese Einschätzung wird unterstützt von der Arbeit von Landesberg et al., die bei einem CKMB-Anteil > 10 % an der Gesamt-CK eine erhöhte Langzeit-Mortalität bei Herzoperationen nachweisen konnten, unabhängig von präoperativen Prädiktoren wie Patientenalter, früherem Herzinfarkt oder Niereninsuffizienz (Landesberg et al. 2003).

Auffällig war weiterhin in der vorliegenden Arbeit die große Spannweite der Troponinwerte, besonders in den hohen Grenzwertbereichen. Bei den Patienten des obersten Quartils konnte eine direkte Ursachen-Zuordnung nicht sinnvoll durchgeführt werden. Mögliche Gründe hierfür können ein operationsbezogener Zellschaden durch mangelnde Kardioprotektion, perioperative Ischämie, ein Reperfusionsschaden sowie die zugrundeliegende Herzerkrankung (inkomplette Revaskularisation) sein. Die Patienten, die in der Langzeitbetrachtung an einer Herzerkrankung verstarben, sind zwar identifiziert, aber es erfolgte keine weitere Untersuchung, die eine genaue Beschreibung der Entwicklung der Krankheit zulässt. Zu diesem Zweck hätte idealerweise eine Obduktion erfolgen oder aber Informationen über den Fortschritt der koronaren Herzerkrankung oder der Klappenveränderung aus eventueller kardiologischer Diagnostik quantifiziert werden müssen.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich in der Verlaufsbeobachtung 10 Jahre nach einer Herz-Operation auf das Überleben und auf die subjektive Belastbarkeit der Patienten. Eine erneute Vorstellung und Messung der Herz-Funktion mittels Echokardiographie mit einem Vergleich zum Vorbefund erfolgte nicht. Die altersentsprechende Veränderung wäre auch nicht in richtigem Zusammenhang zu bringen, da Längsschnittuntersuchungen im Kollektiv der chronisch kranken Herz-Patienten fehlen. Die Frage, in welchem Umfang im Alter die Herzleistung aufgrund des Alterungsprozesses bei Herzgesunden und bei Herzkranken abnimmt, ist nicht hinreichend untersucht oder ist von zu vielen weiteren Faktoren abhängig.

6 Zusammenfassung

Die Plasmakonzentrationen der kardiospezifischen Troponine sind perioperativ bei allen Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen erhöht. Somit reflektiert dies den unausweichlichen myokardialen Schaden, der bei einer Herzoperation auftritt. Die prognostische Signifikanz solcher Zellschäden bleibt jedoch offen. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit statistischen Modellen zur Vorhersage des 10-Jahres Langzeitüberlebens nach herzchirurgischen Eingriffen. Neben der Suche nach den relevanten Faktoren, welche am ehesten für diese Vorhersage in Frage kamen und den dafür relevantesten Zeitpunkten, beschäftigt sich diese Untersuchung auch mit metamethodischen Fragestellungen hinsichtlich der vergleichenden Betrachtung alternativer Modelle zur Errechnung eines Schwellenwertes.

Es wurden 203 Patienten eingeschlossen, die sich 1995 einer Operation am Herzen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine unterzogen. Zum Zeitpunkt des Studienendpunktes (2006) waren 147 (72,4 %) von ihnen noch am Leben. Mittels multivariater Methoden ließen sich signifikante Prädiktorenmodelle für das Überleben der Patienten zeigen. Dies galt sowohl für die Frage der Gruppenaufteilung der jeweiligen Patienten in Überlebende versus Nicht-Überlebende nach zehn Jahren als auch für eine kontinuierliche Betrachtung der Lebensdauer nach der OP in Monaten. Zuverlässige Prädiktoren waren hierbei vor allem Troponin I, Troponin T sowie CKMB sowie in wechselnden Kombinationen einige der verwendeten Kontrollvariablen. Dabei war das Troponin I der bei weitem stärkste Prädiktor, zum einen einzeln betrachtet (univariat), aber vor allem auch in einer kombinierten Analyse (multivariat). Es wurden sekundäre Endpunkte (erforderliche Re-Intervention, perioperativer Myokardinfarkt usw.) der Datenanalyse unterzogen. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede im Gruppenvergleich in Bezug auf eine Troponin Freisetzung.

Des Weiteren wurden die Patienten in vier Quartile hinsichtlich ihrer Troponin I -Freisetzung eingeteilt. Die Ermittlung der Quartile erfolgte durch Heranziehung des jeweils höchsten Troponin I – Einzelwertes pro Patient (Maximalwert), unabhängig davon, zu welchem Zeitpunkt im Rahmen der OP dieser Wert gemessen wurde. Mittels Varianzanalyse in Bezug auf das generelle Überleben sowie auf die Überlebensdauer zeigte sich, dass sich das vierte Quartil signifikant von den drei anderen Quartilen hinsichtlich der untersuchten Kriterien unterschied. Es waren im Besonderen die hohen Werte der Prädiktoren, die einen Einfluss auf das Überleben bzw. Nicht-Überleben hatten.

Es wurde versucht, einen sinnvollen Schwellenwert für das Troponin I zu finden, der die Gruppen größeren und kleineren Risikos gut voneinander trennen konnte. Zum einen wurde mit einem der Literatur entnommenen für die vorliegende Studie a priori theoretisch festgesetztem Wert von 3,5 µg/L gearbeitet. Ein Vergleich der Überlebenskurven für die beiden Subgruppen ober- und unterhalb dieses Wertes ergab signifikante Unterschiede in der Überlebensdauer, so dass dieser Wert als eine gute Annäherung begriffen werden konnte. Unklar blieb bei dieser Betrachtung allerdings, ob der „wahre Wert“ nicht auch etwas abweichend von diesem angenommenen Wert liegen könnte.

Es wurden deswegen in der Folge verschiedene ROC-Analysen sowohl für die Gesamtgruppe aller Patienten, als auch für die vier Quartilsgruppen einzeln durchgeführt. Hierbei wurden jeweils die Flächengrößen unter der ROC-Kurve betrachtet, um die größte Fläche und damit die zugrundeliegende Variable mit der höchsten Vorhersagekraft für das Überleben zu ermitteln. Dabei ergaben sich die größten Flächen für die Gruppe des 4. Quartils, gefolgt von der Gesamtgruppe (jeweils nach 6 und 24 Stunden postoperativ). Damit hatten sich diese beiden Zeitpunkte die relevanten für eine effektive Vorhersage herausgestellt. Bei der Betrachtung, welcher Troponin I – Mittelwert mit diesen Zeitpunkten korrespondierte, erhielt man für die Gesamtgruppe einen Wert von 3.46 µg/L 24 Stunden postoperativ. Dieser empirisch ermittelte Mittelwert für diesen Zeitpunkt lag sehr nahe bei dem a priori verwendeten Wert von 3,5 µg/L.

In der vorliegenden Studie wurden für diverse Berechnungen (Regressionen, ROC) Maximalwerte verwendet. Es stellte sich hierbei die Frage, ob eine Verwendung von Durchschnittswerten pro Patient ebenso mögliche Vorhersagen ergeben konnte oder gar gerechtfertigter wäre. Um dieser Frage nachzugehen, wurde eine ROC-Analyse mit der Gesamtgruppe durchgeführt, die die Kurve für Troponin I – Maximal - Werte mit derjenigen für Trop I – Durchschnittswerte verglich. Das Ergebnis war eine weitestgehende Deckungsgleichheit der beiden Kurven. Daraus ließ sich schließen, dass zur Vorhersage des Überlebens eine Verwendung von Maximal- und Durchschnittswerten gleichermaßen geeignet war. Man konnte davon ausgehen, dass die Maximalwerte sich kumulativ auf die Durchschnittswerte auswirkten und nicht als Ausreißer zu betrachten waren. Dadurch ergab sich die sinnvolle Betrachtung der Quartile, da auch hier die Werte im 4. Quartil nicht als Ausreißer zu betrachten waren. Mittels Fragebogen erfolgte weiterhin eine Erfassung der Lebensqualität nach zehn Jahren. Bei dieser Analyse mit qualitativen Datensatz konnte nur die subjektive Belastbarkeit der Patienten sowie das allgemeine Befinden vorhergesagt werden, wobei sich auch hier Troponin I wieder als stärkster Prädiktor herausstellte.

Insgesamt ist festzustellen, dass Herz-Operationen nahezu regelhaft zu einer perioperativen, myokardialen Schädigung führen, die sich in der postoperativen Laboranalyse durch eine Erhöhung von herzmuskelspezifischen Markern wie Troponin I und Troponin T zeigt. Dieser Schaden ist einerseits durch die chirurgische Intervention selbst und andererseits durch den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation bedingt. Troponin I ist ein valider Prädiktor in Bezug auf das Überleben der Patienten unter Berücksichtigung eines cut off. Hierbei sind sowohl Troponin I - Werte größer als 3,5 µg/L als auch solche Erhöhungen, die im obersten Quartil in Bezug auf das Gesamtkollektiv liegen, die stärksten, unabhängigen Prognosefaktoren für die 10-Jahres-Sterblichkeit.

In dieser Studie war das Troponin I in der multivariaten Regressionanalyse dem Troponin T deutlich überlegen. Erstmals wurde in der vorliegenden Arbeit ein Follow up über 10 Jahre nach herzchirurgischen Eingriffen durchgeführt. Patienten mit Troponin I - Werten oberhalb des Schwellenwertes haben somit eine schlechtere Prognose, bedürfen einer intensiveren Überwachung und profitieren möglicherweise von einer engmaschigen Verlaufskontrolle. Eine invasive Behandlung des Herzens wie ein interventionelles Verfahren oder eine chirurgische Therapie sollte im Sinne einer optimalen Therapie nicht zu einer Herzmuskelschädigung führen. Diese Studie zeigt, dass Troponin I der trennschärfste und aussagekräftigste Parameter ist, der sensitiv und spezifisch die Qualität einer solchen Behandlung reflektiert. Eine optimale Behandlung des herzkranken Patienten zeigt sich nicht nur durch eine niedrige frühinterventionelle Komplikationsrate, sondern vielmehr auch in einer besseren Langzeitprognose mit einer deutlichen Abnahme der Beschwerden.

Ferner können mit der genannten Untersuchung des Troponin I auch qualitative Vergleiche von verschiedenen Operationsmethoden oder Verfahren zur Protektion der Herzmuskelzellen mit zum Beispiel einer modifizierten Kardioplegielösung durchgeführt werden. Eine Vermeidung von Troponin I - Erhöhung kann nach den Schlussfolgerungen der vorliegenden Arbeit als Richtschnur für eine schonende Versorgung bei herzchirurgischen Eingriffen gesehen werden. Gerade vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung und der zunehmenden älteren Patienten, die sich einer Operation am Herzen unterziehen, wird der Focus der zukünftigen Entwicklung auf weniger belastenden Operationstechniken liegen. Mit dem kardialen Troponin I liegt ein sicherer Messparameter für die klinische Praxis vor.

7 Literaturverzeichnis

1. Adams J III, Abendschein DR, Jaffe AS (1993) Biochemical markers of myocardial injury: Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*. 88:750-763
2. Adams JE III, Bodor GS, Dávila-Román VG (1993) Cardiac Troponin I, a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 88:101-106
3. Adams JE III, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS (1994) Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem*. 40:1291-1295
4. Adams JE III, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Dávila-Román VG, Bodor GS, Ladenson JH, Jaffe AS (1994) Diagnosis of perioperative infarction with measurements of cardiac troponin I. *N Engl J Med*. 330:670- 674
5. Adams JE, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS (1994) Comparable Detection of Acute Myocardial Infarction by Creatine Kinase MB Isoenzyme and Cardiac Troponin I. *Clinical Chemistry*. 40/7:1291-1994
6. Akins CW, Daggett WM, Vlahakes GJ, Hilgenberg AD, Torchiana DF, Madsen JC, Buckley MJ (1997) Cardiac operations in patients 80 years old and older. *Ann Thorac Surg*. 64:606–14; discussion 614–615
7. Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, Grosswald RD, Smith PK, Jones RH, Peterson ED (2000) Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol*. 35:731–738
8. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D und Braunwald E (1996) Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 335(18):1342-1349
9. Apples FS, Wu AH, Jaffe AS (2002) European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J*. 144:981-986
10. Artner-Dworzak, E, Mair, J, Seibt, I, Koller, A, Haid, C und Puschendorf B. (1990) Cardiac troponin T identifies unspecific increases of CKMB after physical exercise. *Clin Chem*. 36(10):1853
11. Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM (1997) Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older: survival and cause of death based on 1100 cases: Collective results from the UK Heart Valve Registry. *Circulation*. 96:3403–3408

12. Assad-Morell JL, Frye RL, Connolly DC, Gau GT, Pluth JR, Barnhorst DA, Wallace RB, Davis GD, Elveback LR, Danielson GK (1975) Relation of intraoperative or early postoperative transmural myocardial infarction to patency of aortocoronary bypass grafts and to diseased ungrafted coronary arteries. *Am J Cardiol.* 35:767-774
13. Astorri E, Fiorina P, Gavaruzzi G, Contini GA, Fesani F (1996) Perioperative myocardial cell damage assessed by immunoradiometric assay of β -myosin heavy chain serum levels in patients undergoing coronary bypass surgery. *Int J Cardiol.* 55:157-162
14. Bakker AJ, Koelemay MJW, Gorgels JPMC, van Vlies B, Smits R, Tijssen JGP, Haagen FDM (1994) Troponin T and myoglobin at admission: Value of early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 15:45-53
15. Balderman SC, Bhayana JN, Steinbach JJ, Masud AR, Michalek S (1980) Perioperative myocardial infarction: a diagnostic dilemma. *Ann Thorac Surg.* 30:370-377
16. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KAA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns LW (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 28:1598-1660
17. Bateman TM, Matloff JM, Gray RJ (1984) Myocardial infarction during coronary artery bypass surgery - benign event or prognostic dilemma? *Int J Cardiol.* 6:259-263
18. Berger RL, Davis KB, Kaiser GC, Foster ED, Hammond GL, Tong TGL, Kennedy JW, Sheffield T, Ringquist I, Wiens RD, Chaitman BR, Mock M (1981) Preservation of the myocardium during coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 64(Suppl II):61-66
19. Birdi I, Angelini GD, Bryan AJ, (1997) Biochemical markers of myocardial injury during cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 63:879-884
20. Bodor GS, Survant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS (1997) Cardiac troponin-T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem.* 43:476-484
21. Bolli R (1990) Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation.* 82:723-738.
22. Bonatti J, Hangler H, Hörmann C, Mair J, Falkensammer J, Mair P (1998) Myocardial damage after minimally invasive coronary artery bypass grafting on the beating heart. *Ann Thorac Surg.* 66:1093-1096
23. Bonetti, A, Tirelli, F, Albertini, R, Monica, C, Monica, M und Tredici, G (1996) Serum cardiac troponin T after repeated endurance exercise events. *Int J Sports Med.* 17(4):259-262

24. Bonnefoy E, Filley S, Kirkorian G, Guidollet J, Roriz R, Robin J, Touboul P (1998) Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary bypass surgery. *Chest*. 114:482-486
25. Braunwald E (1989) Unstable angina. A classification. *Circulation*. 80 (2): 410-414
26. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr (2002) American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 40(7):1366-1374
27. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr (2009) Comment. *J Am Coll Cardiol*. 53(29):1965-1972
28. Brener SJ., Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ (2002) Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *J. Am. Coll. Cardiol*. 40:1961-1967
29. Brewer DL, Bilbro RH, Bartel AG (1973) Myocardial infarction as a complication of coronary bypass surgery. *Circulation*. 47:58-64
30. Brindis RG, Brundage BH, Ulliyot DJ, McKay CW, Lipton MJ, Turley K (1984) Graft patency in patients with coronary artery bypass operation complicated by perioperative myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 3:55-62
31. Buckberg GD (1988) Antegrade cardioplegia, retrograde cardioplegia, or both? *Ann Thorac Surg*. 45:589-590
32. Bulkley BH, Hutchins GM (1977) Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery: The paradox of necrosis in areas of revascularization. *Circulation*. 56:906- 913
33. Burns RJ, Gladstone PJ, Tremblay PC, Feindel CM, Salter DR, Lipton IH, Ogilvie RR, David TE (1989) Myocardial infarction determined by technetium-99m pyrophosphate single-photon tomography complicating elective coronary artery bypass grafting for angina pectoris. *Am J Cardiol*. 63:1429-1434

34. Burton JR, Fitzgibbon GM, Keon WJ, Leach AJ (1981) Perioperative myocardial infarction complicating coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 82:758-764
Caputo M, Dihmis W, Birdi I, Reeves B, Suleiman MS, Angelini GD, Bryan AJ (1997) Cardiac troponin T and troponin I release during coronary artery surgery using cold crystalloid and cold blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 12:254-260
35. Carrier M, Pellerin M, Page PL, Searle NR, Martineau R, Caron C, Solymoss BC, Pelletier LC (1998) Can l-arginine improve myocardial protection during cardioplegic arrest? Results of phase I pilot study. *Ann Thorac Surg.* 66:108-112
36. Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Solymoss BC, Pelletier LC (2000) Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 69:435-440
37. Chaitman BR, Alderman EL, Sheffield LT, Tong T, Fisher L, Mock MB, Weins RD, Kaiser GC, Roitman D, Berger R, Gersh B, Schaff H, Bourassa MG, Killip T (1983) Use of survival analysis to determine the clinical significance of new Q waves after coronary bypass surgery. *Circulation.* 67:302-309
38. Chocron S, Alwan K, Toubin G, Clement F, Kaili J, Taberlet C, Cordier A, Etievent JP (1996) Crystalloid cardioplegia route of delivery and cardiac troponin I release. *Ann Thorac Surg.* 62:481-485
39. Christenson RH, Duh SH, Newby LK, Ohman EM, Califf RM, Granger CB, Peck S, Pieper KS, Armstrong PW, Katus HA (1998) E.J. Topol, Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. GUSTO-IIA Investigators. *Clin. Chem.* 44:494-501
40. Cobbaert C, Hermens WT, Kiut PP, Klootwijk PJ, Van de Werf F, Simoons ML (1997) Thrombolysis-induced coronary reperfusion causes acute and massive interstitial release of cardiac muscle cell proteins. *Cardiovasc Res.* 33:147-155
41. Codd CE, Wiens RD, Kaiser GC, Barner HB, Tyras DH, Mudd JG, Willman VL (1978) Late sequelae of perioperative myocardial infarction. *Ann Thorac Surg.* 26:208-214
42. Collinson PO, Chandler HA, Stubbs PJ, Moseley DS, Lewis D und Simmons MD (1995) Measurement of serum troponin T, creatine kinase MB isoenzyme, and total creatine kinase following arduous physical training. *Ann Clin Biochem.* 32:450-453
43. Conley M, McNeer JF, Lee KL (1978) Prognostic significance of myocardial infarction complicating aortocoronary bypass. *Circulation.* 57(Suppl II):II-96
44. Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV, Foley DP, de Valk V, Lindenboom W, Roose PCH, van Geldorp TR, Macaya C, Castanon JL, Fernandez-Aviléz F, Gonzáles JH, Heyer G, Unger F, Serruys PW (2001) Incidence, Predictors, and Significance of Abnormal Cardiac Enzyme Rise in Patients Treated With Bypass Surgery in the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Circulation.* 11/27:39-43

45. Craver JM, Puskas JD, Weintraub WW, Shen Y, Guyton RA, Gott JP, Jones EL (1999) 601 octogenarians undergoing cardiac surgery: outcome and comparison with younger agegroups. *Ann Thorac Surg.* 67:1104–1110
46. Creszenzi G, Bove T, Pappalardo F, Scandroglio AM, Landoni G, Aletti G, Zangrillo A, Alfieri O (2004) Clinical significance of a new Q wave after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 25(6):1001-1005
47. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, West D, Cuthbertson BH (2006) Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation.* 114(14):1468-1475
48. Curtis JJ, Walls JT, Boley TM, Schmaltz RA, Demmy TL, Salam N (1994) Coronary revascularization in the elderly: determinants of operative mortality. *Ann Thorac Surg.* 58:1069–1072
49. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW (2005) Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 353:1095-1104
50. Delva E, Maille JG, Solymoss BC, Chabot M, Grondin CM, Bourassa MG (1978) Evaluation of myocardial damage during coronary artery grafting with serial determinations of serum CPK MB isoenzyme. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 75:467-475
51. Demaria R, Carrier M, Fortier S, Martineau R, Fortier A, Cartier R, Pellerin M, Hébert Y, Bouchard D, Pagé P, Perrault LP (2002) Reduced mortality and strokes with off-pump coronary artery bypass grafting surgery in octogenarians. *Circulation.* 106:15-110
52. Denvir MA, Galloway PJ, Meighan AS, Blyth M, Alexander C, Fleming C und Frame F (1999) Changes in skeletal and cardiac muscle enzymes during the Scottish Coast to Coast Triathlon. *Scott Med J.* 44(2):49-51
53. DePaulis R, Colagrande L, Seddio F, Piciché M, Penta de Peppo A, Bassano C, Tomai F, Chiariello L (1998) Levels of troponin I and cardiac enzymes after reinfusion of shed blood in coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 65:1617-1620
54. Diderholm E, Andrén B, Frostfeld G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, Lindahl B, Venge P, Wallentin L (2002) Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J.* 143:760-767

55. Diegeler A, Autschbach R, Falk V, Walther T, Gummert J, Mohr FW, Dalichau H (1995) Open heart surgery in the octogenarians – a study on long-term survival and quality of life. *Thorac Cardiovasc Surg.* 43:265–270
56. Dorner A, Kallwellis-Opapa M, Pauschinger U, Kuhl HP, Schultheiss (2005) Cardiac autoantibodies in viral myocarditis. *Heart Fail Clin.* 1:333-343
57. Duke PC, Leroux M, Corne R, Patton N, Greenberg D, Parrott J, Desjardins P(1990) Criteria for the diagnosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing CABG surgery. *Can J Anaesth.* 37:150
58. Elayda MA, Hall RJ, Reul RM, Alonzo DM, Gillette N, Reul GJ Jr, Cooley DA (1993) Aortic valve replacement in patients 80 years and older. Operative risks and long-term results. *Circulation.* 88:II11–16
59. Engelman RM, Levitsky S, O'Donoghue MJ, Auvil J(1978) Cardioplegia and myocardial preservation during cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 58 (Suppl I):107-114
60. Espinoza J, Lipski J, Litwak R, Donoso E, Dack S(1974) New Q waves after coronary artery bypass surgery for angina pectoris. *Am J Cardiol.* 33:221-224
61. Etievent JP, Chocron S, Toubin G, Taberlet C, Alwan K, Clement F, Cordier A, Schipman N, Kantelip JP(1995) Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg.* 59:1192-1194
62. Eugene J, Ott RA, Piters KM, Stemmer EA (1985) Operative risk factors associated with unstable angina pectoris. *Arch Surg.* 120:279-282
63. Farah SY, Moss DW, Ribeiro P, Oakley CM, Sapsford RN(1984) Interpretation of changes in the activity of creatine kinase MB isoenzyme in serum after coronary artery bypass grafting. *Clin Chim Acta.* 141:219-225
64. Feng YJ, Chen C, Fallon JT, Lai T, Chen L, Knibbs DR, Waters DD, Wu AH(1998) Comparison of cardiac troponin I, creatine kinase-MB, and myoglobin for detection of acute ischemic myocardial injury in a swine model. *Am J Clin Pathol.* 110:70-77
65. Fennell WH, Chua KG, Cohen L, Morgan J, Karunaratne HB, Resnekov L, Al-Sadir J, Lin CY, Lamberti JJ, Anagnostopoulos CE(1979) Detection, prediction, and significance of perioperative myocardial infarction following aorta-coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 78:244-253
66. Force T, Hibberd P, Weeks G, Kemper AJ, Bloomfield P, Tow D, Josa M, Khuri S, Parisi AF (1990) Perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 82:903-912.
67. Fransen EJ, Diris JH, Maessen JG, Hermens WT and van Dieijen-Visser MP (2002) "Evaluation of "New" Cardiac Markers for Ruling out Myocardial Infarction after coronary artery bypass grafting. *Chest.* 122(4):1316-1322

68. Fruitman DS, MacDougall CE, Ross DB (1999) Cardiac surgery in octogenarians: can elderly patients benefit? Quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 68:2129–2135
69. Gardner MJ, Johnstone DE, Lalonde L, MacKenzie R, Cousins C, Murphy D, Chandler BM (1987) Perioperative myocardial infarction with coronary artery surgery: diagnosis, incidence and consequences. *Can J Cardiol.* 3:336-341
70. Geissler H.J, Hölzl P, Mahrohl S, Kuhn-Régnier F, Mehlhorn U, Südkamp M, de Vivie R (2002) Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg.* 17:400-406
71. Giannitsis E, Lehrke S, Wiegand UK, Kurowski V, Muller-Bardorff M, Weidtmann B, Richardt G, Katus HA (2000) Risk stratification in patients with inferior acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary interventions: the role of admission troponin T. *Circulation.* 102:2038-2044
72. Giannitsis E, Steen H, Kurz K, Ivandic B, Simon AC, Futterer S, Schild C, Isfort P, Jaffe AS, Katus HA (2008) Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 51(3):307-314
73. Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T (2004) Euroscore: a systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 25:695-700
74. Göser S, Andrassy M, Buss SJ, Leuschner F, Volz CH, Öttl R, Zittrich S, Blaudeck N, Hardt SE, Pfitzer G, Rose NR, Katus HA, Kaya Z (2006) Cardiac Troponin I but Not Cardiac Troponin T Induces Severe Autoimmune Inflammation in the Myocardium, *Circulation.* 114:1693-1702
75. Graeber GM, Shawl FA, Head HD, Wolf RE, Burge JR, Cafferty PJ, Lough FC, Zajtchuk R (1986) Changes in serum creatine kinase and lactate dehydrogenase caused by acute perioperative myocardial infarction and by transatrial cardiac procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 92:63-72
76. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson M (2002) APPROACH, Survival after coronary revascularization in the elderly. *Circulation.* 105:2378–2384
77. Gray RJ, Matloff JM, Conklin CM, Ganz W, Charuzi Y, Wolfstein R, Swan HJ (1982) Perioperative myocardial infarction: late clinical course after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 66:1185-1192
78. Greaves SC, Rutherford JD, Aranki SF, Cohn LH, Couper GS, Adams DH, Rizzo RJ, Collins JJ Jr, Antman EM (1996) Current incidence and determinants of perioperative myocardial infarction in coronary artery surgery. *Am Heart J.* 132:572-578

79. Greenson N, Macoviak J, Krishnaswamy P, Morrissey R, James C, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel AS (2001) Usefulness of cardiac troponin I in patients undergoing open heart surgery. *Am Heart J.* 141:447-455
80. Griesmacher A, Grimm M, Schreiner W, Müller MM (1990) Diagnosis of perioperative myocardial infarction by considering relationship of postoperative electrocardiogram changes and enzyme increases after coronary bypass operation. *Clin Chem.* 36:883-887
81. Gulbis P, Unger P, Lenaers A, Desment JM, Ooms HA (1990) Mass concentration of creatine kinase MB isoenzyme and lactate dehydrogenase isoenzyme 1 in diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary bypass surgery. *Clin Chem.* 36:1784-1788
82. Haagensen R, Steen PA (1988) Perioperative myocardial infarction. *Br J Anesth.* 61:24-37
83. Hacker RW, Torka M, Golling FR, Reiss I, Schmid HJ, Stolte M (1980) Perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 28:96-101
84. Hake U, Iversen S, Sadony V, Jakob HG, Neufang A, Oerlert H (1990) Diagnosis of perioperative myocardial necrosis following coronary artery surgery - a reappraisal of isoenzyme analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 4:79-84
85. Hamm CW (1999) Risk stratifying acute coronary syndromes: gradient of risk and benefit. *Am Heart J.* 138:6-11
86. Hamm CW, Braunwald E (2000) A classification of unstable angina revisited. *Circulation.* 102:118-122
87. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA (2002) Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation.* 106:2871-2872
88. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T (1997) Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med.* 337:1648-1653
89. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML (1999) Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med.* 340:1623-1629
90. Hamm CW, Katus HA (1995) New biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr Opin Cardiol.* 10:355-360
91. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA (1992) The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med.* 327:146-150

92. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W (1994) A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel disease. *New Engl J Med.* 331:1037-1043
93. Harff GA, Jeurissen RWM, Dijkstra JB, Rietjens TJM, Schöneberger JPAM (1998) Differentiation between transmural perioperative myocardial infarction and subendocardial injury after coronary artery bypass grafting using biochemical tests, elaborated by cluster and discriminant analysis. *Clin Chim Acta.* 274:29-40
94. Hartmann F, Giannitsis E, Kurowski V, Frey N, Kampmann M, Katus HA (1999) Risk stratification and therapeutic decision making in patients with acute coronary syndrome the role of cardiac troponin T *Clin Chem Lab Med.* 37:1107-1111
95. Hearse DJ, Stewart DA, Bairnbridge MV (1975) Hypothermic arrest and potassium arrest. Metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Circ Res.* 36:481-489
96. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD (1999) Troponin concentration for risk stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management. *Lancet.* 354(9192):1757-1762
97. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA (2001) The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 38:478-485
98. Hodakowski GT, Craver JM, Jones EL, King SB 3rd, Guyton RA (1996) Clinical significance of perioperative Qwave myocardial infarction: the emory angioplasty versus surgery trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 112:1447-1454
99. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P. (2002) Use of Biochemical Markers of Infarction for Diagnosing Perioperative Myocardial Infarction and Early Graft Occlusion after Coronary Artery Bypass Surgery. *Chest.* 121:103-111
100. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC (2003) Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation.* 108:833-838
101. Huber CH, Goeber V, Berdat P, Carrel T, Eckstein F (2007) Benefits of cardiac surgery in octogenarians -a postoperative quality of life assessment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 31(6):1099-1105
102. Ilva T, Lassus J, Siirila-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, Pulkki K, Nieminen MS, Mustonen H, Porela P and Harjola VP (2008) Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 10(8): 772-779

103. Ivanov J, Weisel RD, David TE, Naylor CD (1998) Fifteen-year trends in risk severity and operative mortality in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 97:673–680
104. Jacquet L, Noirhomme P, El Khoury G, Goenena M, Philippec M, Cola J, Dionb R (1998) Cardiac troponin I as an early marker of myocardial damage after coronary bypass surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 13:378-384
105. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M und Katus H (2000) It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*.102(11):1216-1220
106. Jain U (1992): Myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 6:612-623
107. Jain U, Laflamme CJA, Aggarwal A, Ramsay JG, Comunale ME, Ghoshal S, Ngo L, Ziola K, Hollenberg M, Mangano DT (1997) Electrocardiographic and hemodynamic changes and their association with myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology*. 86:576-591
108. Jain U, Wallis DE, Moran JF (1984) Significance of electrocardiographic ST elevation during coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg*. 78:638-643
109. Jambroes G, Gimpel JA, Hitchcock JF, Robles de Medina EO, Maas AH (1986) Modified creatine kinase-MB plots as a tool to detect perioperative myocardial infarction. Evaluation of sensitivity and specificity as compared with electrocardiographic changes. *Ann Clin Lab Sc*. 16:189-197
110. James S, Armstrong P, Califf R., Simoons ML, Venge P, Wallentin L, Lindahl B (2003) Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial. *Am J Med*. 115:178-184
111. Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M, Bero JW, Clark RE, Grover FL: Risk stratification for cardiac valve replacement. National Cardiac Surgery Database. Database Committee of The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 943-951
112. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, Lee-Lewandrowski E (2002) A comparison of cardiac troponin T and creatinine kinase MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 39:1518-1523
113. Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM, Kemp M, Hooper J, Yellon DM (1997) Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in Patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart*. 77:314-318

114. Jurlander B, Clemmensen P, Wagner GS, Grande P (2000) Very early diagnosis and risk stratifikation of patients admitted with suspected acute myocardial infarction by the combined evaluation of a single serum value of cardiac troponin-T, myoglobin, and creatine kinase MB. *Eur Heart J.* 21(5):382-389
115. Kallner G, Lindblom D, Forssell G, Kallner A (1994) Myocardial release of troponin T after coronary bypass surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 28:67-72
116. Kalmar P, Bleese N, Döring V, Gercken G, Kirsch U, Lierse W, Pokar H, Polonius MJ, Rodewald G (1975) Induced ischemic arrest. Clinical and experimental results with magnesium-aspartate-procaine solution (Cardioplegin). *J Cardio Vasc Surg.* 16(5):470-475
117. Karthik S, Srinivasan AK, Grayson AD, Jackson M, Sharpe DAC, Keenan DJM, Bridgewater B, Fabri BM (2004) Limitations of additive EuroSCORE for measuring risk stratified mortality in combined coronary and valve surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 26: 318-322
118. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schömig A (2006) Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA.* 295:1531-1538
119. Katus HA, Haller C, Müller-Bardorff M, Scheffold T, Remppis A (1995) Cardiac troponin T in end-stage renal disease patients undergoing chronic maintenance hemodialysis. *Clin Chem.* 41:1201-1202
120. Katus HA (2008) Development of the cardiac troponin T immunoassay. *Clin. Chem.* 54:1576-1577
121. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U und Geuss U (1992) Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem.* 38(3):386-393
122. Katus HA, Müller-Bardorff M (1997) Kardiales Troponin T. *Z Kardiol.* 86:785-787.
123. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W (1989) Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J. Mol. Cell Cardiol.* 21:1349-1353
124. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich K W, Vinar G, Noe A, Matern G und Kuebler W (1991) Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation.* 83(3):902-912

125. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW und Kuebler W (1991) Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 67(16):1360-1367
126. Katus HA, Schoeppenthau M, Tanzeem A, Bauer HG, Saggau W, Diederich KW, Hagl D, Kuebler W (1991) Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T. *Br Heart J.* 65:259-264
127. Kawai C (1999) From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: Learning from the past for the future. *Circulation.* 99.1091-1100
128. Kaya Z, Goser S, Buss SJ, Leuschner F, Ottl R, Li J, Volkens M, Zित्रich S, Pfitzer G, Rose NR, Katus HA (1998) Identification of cardiac troponin I sequence motifs leading to heart failure by induction of myocardial inflammation and fibrosis. *Circulation.* 118:2063-2072
129. Kaya Z, Katus HA, Noel RR (2009) Cardiac troponins and autoimmunity: Their role in the pathogenesis of myocarditis and of heart failure. *Clinical Immunology.* 4:1-9
130. Kaya Z, Goser S, Buss SJ, Leuschner F, Ottl R, Li J, Volkens M, Zित्रich S, Pfitzer G, Rose NR, Katus HA (2008) Identification of Cardiac Troponin I Sequence Motifs Leading to Heart Failure by Induction of Myocardial Inflammation and Fibrosis. *Circulation.* 118(20):2063-2072
131. Kirsch M, Guesnier L, LeBesnerais P, Hillion ML, Debauchez M, Seguin J, Loisançe DY (1998) Cardiac operations in octogenarians: perioperative risk factors for death and impaired autonomy. *Ann Thorac Surg.* 66:60–67
132. Knothe C, Boldt M, Dehne M, Zickmann B, Posch S, Dapper F, Hempelmann G (1996) Comparison of different prophylactic myocardium saving measures during heart surgery. Effects on perioperative troponin T levels. *J Cardiovasc Surg.* 37:367-375
133. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, Jesse RL (2004) Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol.* 43:958-965
134. Kuhl U, Seeberg B, Schultheiss HP, Strauer BE (1994) Immunohistological characterization of infiltrating lymphocytes in biopsies of patients with clinically suspected dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 15(SupplC):62-67
135. La LV, Mezzena G, Zanolla L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, Ometto R (2000) Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J. Heart Lung Transplant.* 19:644-652

136. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, Wissmann C, Mosseri M. (2003) Association of Cardiac Troponin, Ck-Mb, and Postoperative Myocardial Ischemia with Long-Term Survival after Major Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 42:547-554
137. Landsberger M, Staudt A, Choudhury S, Trimpert C, Herda LR, Klingel K, Kandolf R, Schultheiss HP, Kroemer HK, Volker U, Felix SB (2008) Potential role of antibodies against cardiac Kv channel-interacting protein 2 in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 156:92-99
138. Langou RA, Wiles JC, Peduzzi PN, Hammond GL; Cohern LS (1977) Incidence and mortality of perioperative myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 56(Suppl II):II-54-58
139. Laslett L, Eisenbud E und Lind R (1996) Evidence of myocardial injury during prolonged strenuous exercise. *Am J Cardiol.* 78(4):488-490
140. Lehrke S, Steen H, Sievers HH, Peters H, Opitz A, Müller-Bardorff M, Wiegand UKH, Katus HA, Giannitsis E (2004) Cardiac Troponin T for Prediction of Short- and Long-Term Morbidity and Mortality after Elective Open Heart Surgery. *Clinical Chemistry.* 50/9:1560-1567
141. Leuschner F, Li, J Goser S, Reinhardt L, Ottl R, Bride P, Zehelein J, Pfitzer G, Remppis A, Giannitsis E, Katus HA, Kaya Z (2008) Absence of auto-antibodies against cardiac troponin I predicts improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 29(16):1949-1955
142. Likosky DS, Dacey LJ, Baribeau YR, Leavitt BJ, Clough R, Cochran RP, Quinn R, Sisto DA, Charlesworth DC, Malenka DJ, MacKenzie TA, Olmstead EM, Ross CS, O'Connor GT (2008) Northern New England Cardiovascular Disease Study Group Long-term survival of the very elderly undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 85(4):1233-1237
143. Lindahl B, Venge P, Wallentin L (1997) Troponin T identifies patients with unstable coronary artery diseases who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 29:43-48
144. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundstrom H (1990) Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 15:566–573
145. Lucia A, Serratos L, Saborido A, Pardo J, Boraita A, Moran M, Bandres F, Megias A und Chicharro JL (1998) Short-term effects of marathon running: no evidence of cardiac dysfunction. *Med Sci Sports Exerc.* 31(10):1414-1421
146. Mair J (1997) Cardiac troponin I and troponin T: Are enzymes still relevant as cardiac markers? *Clin Chim Acta.* 257:99-115

147. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Smidt J, Wagner I, Dienstl F, Puschendorf B (1991) Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 37:845-852
148. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Morass B, Smidt J, Wagner I, Dienstl F, Puschendorf B (1992) Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J.* 68:462-468
149. Mair J, Dienstl F, Puschendorf B (1992) Cardiac troponin T and the diagnosis of cardiac injury. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 29:31-57
150. Mair J, Larue C, Mair P, Balogh D, Calzolari C, Puschendorf B (1994) Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin Chem.* 40:2066-2070
151. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B (1995) Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 41:1266-1272
152. Mair J, Wagner I, Puschendorf B, Mair P, Lechleitner P, Dienstl F, Calzolari C, Larue C (1993) Cardiac troponin I to diagnose myocardial injury. *Lancet.* 341:838-839
153. Mair J, Wieser CH, Seibt I, Arther-Dworzak E, Furtwängler W, Waldenberger F, Balough D, Puschendorf B. (1991) Troponin T to diagnose myocardial infarction in bypass surgery. *Lancet.* 337:434-435
154. Mair J, Wohlfarter T, Koller A, Mayr M, Artner-Dworzak E und Puschendorf B (1992) Serum cardiac troponin T after extraordinary endurance exercise. *Lancet.* 340(8826):1048
155. Mangano DT (1995) Effects of acadesine on the incidence of myocardial infarction and adverse cardiac outcomes after coronary artery bypass graft surgery. The multicenter study of perioperative ischemia (McSPI) research group. *Anesthesiology.* 83:658-673
156. McDaniel HG, Reves JG, Kouchoukos NT, Smith LR, Rogers WJ, Samuelson PN, Lell WA (1982) Detection of myocardial injury after coronary artery bypass grafting using a hypothermic, cardioplegic technique. *Ann Thorac Surg.* 33:139-144
157. Menasche P, Piwnica A (1989) Free radicals and myocardial protection: a surgical viewpoint. *Ann Thorac Surg.* 47:939-945
158. Menasche P, Subayi JB, Veyssie L, le Dref O, Chevret S, Piwnica A (1991) Efficacy of coronary sinus cardioplegia in patients with complete coronary occlusion. *Ann Thorac Surg.* 51:418-423
159. Metzler H, Gries M, Rehak P, Lang T, Fruhwald S, Toller W (1997) Perioperative myocardial cell injury: the role of troponins. *Br J Anesth.* 78:386-390

160. Miettinen KH, Eriksson S, Magga J, Tuomainen P, Kuusisto J, Vanninen EJ, Turpeinen A, Punnonen KR, Pettersson K, Peuhkurinen KJ (2008) Clinical significance of troponin I efflux and troponin autoantibodies in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Card Fail.* 14:481-488
161. Miyazawa K, Fukuyama H, Yamaguchi I, Kobayashi M, Washio M, Oda J (1995) Serial determinations of serum enzymes following aorta-coronary bypass surgery and acute myocardial infarction. *Jpn Heart J.* 26:45-52
162. Moon MR, Sundt TM, Pasque MK, Barner HB, Gay WA Jr, Damiano RJ Jr (2001) Influence of internal mammary artery grafting and completeness of revascularization on long-term outcome in octogenarians. *Ann Thorac Surg.* 72:2003-2007
163. Moore CH, Gordon FT, Allums JA, Reeves TJ, Lombardo TA, Barclay GW, Brady AB, Sweet RL (1977) Diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg.* 24: 323-327
164. Morris RJ, Strong MD, Grunewald KE, Kuretu MLR, Samuels LE, Kresh JY, Brockman SK (1996) Internal thoracic artery for coronary artery grafting in octogenarians. *Ann Thorac Surg.* 62:16-22
165. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, de Lemos JA, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E (2000) Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol.* 36:1812-1817
166. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E, TACTICS.TIMI 18 Investigators (2001) Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. results from a randomized trial. *JAMA.* 286:2405-2412
167. Morrow DA, Rifai N, Sabatine MS, Ayanian S, Murphy SA, de Lemos JA, Braunwald E, Cannon CP (2003) Evaluation of the AccuTnl cardiac troponin I assay for risk assessment in acute coronary syndromes. *Clin Chem.* 49:1396-1398
168. Mortasawi A, Gehle S, Yaghmaie M, Schröder T, Ennker IC, Rosendahl U, Albert A, Ennker J (2001) Short and long term results of aortic valve replacement in patients 80 years of age and older. *Herz.* 26:140-148
169. Müller-Bardorff M, Hallermayer K, Schröder A, Ebert C, Borgya A, Gerhardt W, Remppis A, Zehelein J und Katus HA (1997) Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem.* 43(3):458-466

170. Namay DL, Hammermeister KE, Zia MS, DeRouen TA, Dodge HT, Namay K (1982) Effect of perioperative myocardial infarction on late survival in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 65:1066-1071
171. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, Hamm C W, Katus HA, Cianciolo C, Granger CB, Topol EJ und Califf RM (1998) Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation*. 98(18):1853-1859
172. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, Armstrong PW, de Werf FV, Pfisterer M, Hasselblad V, Califf RM, Topol EJ (2001) Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status the paragon-B troponin T Substudy. *Circulation*. 103:2891-2896
173. Oberman A, Cutter G, Kouchoukos N (1980) Survival following perioperative myocardial infarction. *Circulation*. 62(Suppl III):III-94
174. Oberman A, Kouchoukos NT, Makar YN (1978) Perioperative myocardial infarction after coronary bypass surgery. *Cleve Clin Q*. 45:172-178
175. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, O'Hanesian MA, Wagner GS, Kleiman NS, Harrell FE Jr, Califf RM und Topol EJ (1996) Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med*. 335(18):1333-1341
176. Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, Mitsuiye T, Mizoguchi A, Wang J, Ishida M, Hiai H, Matsumori A, Minato N, Honjo T (2003) Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat. med*. 9:1477-1483
177. Olsson M, Janfjäll H, Orth-Gomer K, Undén A, Rosenqvist M (1996) Quality of life in octogenarians after valve replacement due to aortic stenosis. A prospective comparison with younger patients. *Eur Heart J*. 17:583–589
178. Onorati F, De Feo M, Mastroberto P, Cristodoro L, Pezzo F, Renzulli A, Cotrufo M (2005) Determinants an Prognosis of Myocardial Damage After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 9:837-845
179. Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Merce-Muntanola J, Collinson PO, Gaze D, Haass M, Katus HA, Chwallek F, Hirschl MM, Derhaschnig U, Mueller-Bardorff M, Kellet J, Sylven C, Schulz I, Zerback R (2006) Risk stratification of chest pain patients by point-of-care cardiac troponin T and myoglobin measured in the emergency department. *Clin Chim Acta*. 365:93-97

180. Paparella D, Cappabianca G, Visicchio G, Galeone A, Marzovillo A, Gallo N, Memmola C, Schinosa Lde L (2005) Cardiac troponin I release after coronary artery bypass grafting operation: effects on operative and midterm survival. *Ann Thorac Surg.* 80:1758-1764
181. Petaja L, Salmenpera M, Pulkki K and Pettila V (2009) Biochemical Injury Markers and Mortality After Coronary Artery Bypass Grafting: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg.* 87:1981-1992
182. Pettersson K, Eriksson S, Wittfooth S, Engstrom E, Nieminen M and Sinisalo J (2009) Autoantibodies to Cardiac Troponin Associate with Higher Initial Concentrations and Longer Release of Troponin I in Acute Coronary Syndrome Patients. *Clin Chem* 55(5): 938-945
183. Podesser BK, Schwaracher S, Zwölfer W, Binder TM, Wolner E, Seitelberger R (1995) Comparison of perioperative myocardial protection with nifedipine versus nifedipine and metoprolol in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 110:1461-1469
184. Prellwitz W, Hafner G, Rupprecht HJ (1996) Diagnostische und differentialdiagnostische Wertigkeit der Troponine. *Med Klin.* 91:336-342
185. Qureshi S, Halim M, Campalani G (1983) Influence of perioperative myocardial infarction (PMI) on the late results of myocardial revascularization. *Circulation.* 68(Suppl III):III-252. 118
186. Rady MY, Johnson DJ (2004) Cardiac surgery for octogenarians: is it an informed decision? *Surgery. Am Heart J.* 147(2):347-353
187. Rady MY, Johnson DJ (2007) Surgery in the geriatric patient: are we defining the right measure for successful outcome? *Arch Surg.* 142(7):691
188. Rifai N; Douglas PS; O'Toole M; Rimm E und Ginsburg GS (1999) Cardiac troponin T and I, echocardiographic wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol.* 83(7):1085-1089
189. Roberts AJ (1982) Perioperative myocardial infarction associated with coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Rev Rep.* 3:1760-1778
190. Roberts R, Ambos HD, Sobel BE (1983) Estimation of infarct size with CK-MB rather than total CK. *Int J Cardiol.* 2:479-2489
191. Roe BB, Hutchinson JC, Fishman NH, Ulliyot DJ, Smith DL (1977) Myocardial protection with cold ischemic cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 73:366-370
- Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA (2003) The logistic Euroscore. *Eur Heart J.* 24(9):881-882

192. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gavrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pinna Pintor P, Salamon R, Thulin L (1999) Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the Euroscore multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* (15):816-823
193. Sabri MA, Dhoot GK (1991) Identification and pattern of transitions of cardiac adult slow, and slow skeletal muscle-like embryonic isoforms of troponin T in developing rat and human skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil.* 12:262-270
194. Sadony V, Körber M, Albesa G, Podtschaskea V, Etgena T, Tröskana T, Ravensberg U (1998) Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 13:57-65
195. Schaff HV, Gersh BJ, Fisher LD, Frye RL, Mock MB, Ryan TJ, Eells RB, Chaitman BR, Alderman EL, Kaiser GC (1984) Detrimental effect of perioperative myocardial infarction on late survival after coronary artery bypass surgery. Report from the Coronary Artery Surgery Study - CASS. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 88:972-981
196. Seguin J, Saussine M, Ferriere M, Sany C, Coulon P, Grolleau R, Chaptal PA (1988) Comparison of myoglobin and creatine kinase MB levels in the evaluation of myocardial injury after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 95:294-297
197. Shmilovich H, Danon A, Binah O, Roth A, Chen G, Wexler D, Keren G, George J (2007) Autoantibodies to cardiac troponin I in patients with idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 117:198-203
198. Siegel AJ, Sholar M, Yang J, Dhanak E und Lewandrowski KB (1997) Elevated serum cardiac markers in asymptomatic marathon runners after competition: is the myocardium stunned? *Cardiology.* 88(6):487-491
199. Sivertssen E, Semb G, Kjaebo G, Smith PAL, Hol R (1980) Myocardial infarction after aortocoronary bypass surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 14:67-76
200. Strom S, Bendz R, Olin C, Lundberg S (1979) Serum enzymes with special reference to CK-MB following coronary bypass surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 13:53-59
201. Svedjeholm R, Dahlin LG, Lundberg C, Szabod Z, Kagedale B, Nylander B, Olin C, Rutberg B (1998) Are electrocardiographic Q-wave criteria reliable for diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 13:655-661

202. Swaanenburg JC, Loef BG, Volmer M, Boonstra PW, Grandjean JG, Mariani MA, Epema AH (2001) Creatine Kinase Mb, Troponin I, and Troponin T Release Patterns after Coronary Artery Bypass Grafting with or without Cardiopulmonary Bypass and after Aortic and Mitral Valve Surgery. *Clin Chem.* 47: 584-587
203. Taggart DP, Hadjinikolas, Hooper J, Path MRC, Albert J, Kemp M, Dip CB, Biol MI, Hue D, Yacoub M, Lincoln JC (1997) Effects of age and ischemic times on biochemical evidence of myocardial injury after pediatric cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 113:728-735
204. Thielmann M, Massoudy P, Neuhäuser M, Tsagakis K, Marggraf G, Kamler M, Mann K, Erbel R, Jakob H (2006) Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation.* 114(1Suppl):1448-1453
205. Thygesen K, Alpert JS, White HD (2007) Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 116:2634-2653
206. Trask RV, Billadello JJ (1990) Tissue-specific distribution and developmental regulation of M and B creatine kinase mRNAs. *Biochim Biophys Acta.* 1049:182-188
207. Triggiani M, Dolci A, Donatelli F, Grossi A (1994) Monitoring myocardial damage in cardiac surgery by troponin T detection. *Br Heart J.* 71:109-123
208. Tsung JS, Tsung SS (1986) Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles. *Clin Chem.* 32:1568-1570
209. Tuman KJ (1991) Perioperative myocardial infarction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 3:47-52
210. Uchino T, Belboul A, Roberts D, Jagenburg R (1994) Measurement of myosin light chain I and troponin T as markers of myocardial damage after cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg.* 35:201-206
211. Vaage J, Valen G (1993) Pathophysiology and mediators of ischemia-reperfusion injury with special reference to cardiac surgery. *Scand J Thor Cardiovasc Surg.* 41(Suppl):1-18
212. Val PG, Pelletier LC, Hernandez MG, Jais JM, Chaitman BR, Dupras G, Solymoss BC (1983) Diagnostic criteria and prognosis of perioperative myocardial infarction following coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 86:878-886
213. Van Lente F, McHugh AM, Galen RS (1987) Changes in serum CK-MB mass after coronary artery bypass surgery. *Clin Biochem.* 20:333-337
214. Venge P, Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Wallentin L. (2002) Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISH II substudy). *Am J Cardiol.* 89:1035-1041

215. Voss EV, Sharkey SW, Gernert AE, Murakami MM, Johnston RB, Hsieh CC, Apple FS (1995) Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium. *Arch Pathol Lab Med.* 119:799-806
216. Wallukat G, Wollenberger A, Morwinski R, Pitschner HF (1995) Anti-beta 1-adrenoceptor autoantibodies with chronotropic activity from the serum of patients with dilated cardiomyopathy: mapping of epitopes in the first and second extracellular loops. *J. Mol. Cell Cardiol.* 27:397-406
217. Warren SG, Wagner GS, Bethea CF, Roe CR, Oldham HN, Kong Y (1977) Diagnostic and prognostic significance of electrocardiographic and CPK isoenzyme changes following coronary bypass surgery: correlation with findings at one year. *Am Heart J.* 93:189-196
218. Willems GM, van der Veen FH, Huysmans HA, Flameng W, de Meyere R, van der Laarse A, van der Vusse GJ, Hermens WT (1985) Enzymatic assessment of myocardial necrosis after cardiac surgery: differentiation from skeletal muscle damage, hemolysis, and liver injury. *Am Heart J.* 109:1243-1252
219. Zingone B, Pappalardo A, Dreas L (2004) Logistic versus additive Euroscore. A comparative assessment of the two models in an independent population sample. *Eur J Cardiothorac Surg.* 26(6):1134-1140

8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Hans-Joachim Krebber für die Überlassung der Thematik, die Bereitschaft, in der Cardio Clinic Hamburg die Untersuchungen durchführen zu können und die wertvollen Hilfen bei der wissenschaftlichen Bewertung. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Thomas Meinertz als Leiter der Abteilung für Kardiologie und im Besonderen Herrn Prof. Dr. med. Christian Hamm, dem damaligen Leiter des Forschungslabors der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, die Proben dort analysieren und bewerten zu können.

Für Ihre Geduld und Ihre Bereitschaft, das Thema über diesen langen Zeitraum zu begleiten, bin ich Ihnen ganz besonders zu Dank verpflichtet. Dem Team der CardioClinic danke ich für die Unterstützung bei den Patientenuntersuchungen und auch für die Hilfe bei der Recherche in den Krankenunterlagen. Ebenso möchte ich der Forschungs-MTA Frau Sabine Wohlrath der Kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf für die geduldige Hilfe und tatkräftige Begleitung bei den Labor-Analysen danken.

Ich danke im weiteren Herrn Prof. Dr. med. Henning Warnecke, Chefarzt der Schüchtermann-Klinik in Bad Rothenfelde, für die wertvollen Hinweise und im Besonderen seinem Mitarbeiter Dr. med. Jochen Pöling für die engagierte Diskussion und die vielen wissenschaftlichen Anregungen. Mein Dank gilt auch Dr. Andreas Eickhorst, Diplompsychologe vom Institut für Psychosomatische Kooperationsforschung und Familientherapie der Universität Heidelberg, der eine große Hilfe bei der Erstellung der aufwendigen Statistik der Arbeit war.

Wie bei vermutlich so vielen wissenschaftlichen Arbeiten gilt meine große Dankbarkeit meiner Frau, die mich in allen Phasen der Arbeit motiviert und unterstützt hat und meinen beiden Kindern, die oft genug auch am Wochenende auf mich verzichten mussten oder akzeptiert haben, dass der Computer und die wissenschaftliche Arbeit einen Teil der Freizeit ausmachen. Ohne diesen Rückhalt und diese Unterstützung kann man die zusätzlichen Belastungen solcher Arbeiten nicht bewältigen und würde das Ziel ganz sicher aus den Augen verlieren.

9 Lebenslauf

Name: Michael Böckelmann

Geburtsdatum: 6.02.1961

Geburtsort: Nienburg/Weser

Adresse: Gerhart Hauptmann Str. 32, 48155 Münster

1982 Allgemeine Hochschulreife, Vechta

1982-84 Zivildienst Chirurgische Abteilung, Städtische Kliniken, Oldenburg

1984-1995 Studium der Medizin, Geschichtswissenschaften und Literaturwissenschaft, Berlin und Hamburg

1995 Approbation

1996-1998 Arzt im Praktikum, Schüchtermann-Klinik, Bad Rothenfelde, Abteilung für Anästhesiologie und Herzchirurgie

1998-1999 Assistenzarzt, St. Franziskus Hospital, Münster, Abteilung für Anästhesiologie

1999-2001 Assistenzarzt Schüchtermann-Klinik, Bad Rothenfelde, Abteilungen für Anästhesiologie

2001-2003 Oberarzt, Schüchtermann-Klinik, Bad Rothenfelde

2003-2005 Verwaltungsdirektor Schüchtermann-Klinik, Bad Rothenfelde

2007- Geschäftsführer der Schüchtermann Schiller'sche Kliniken GmbH und Co. KG, Bad Rothenfelde

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ort, Datum

Unterschrift